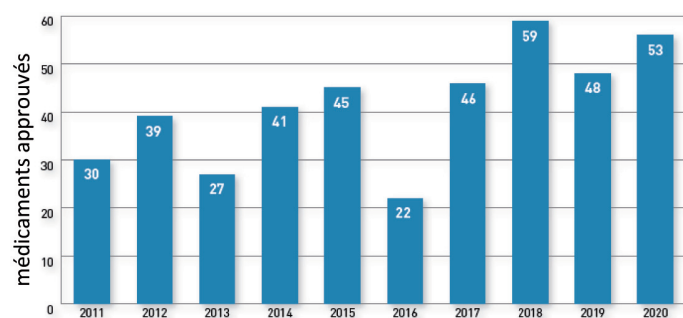


## Nouveaux principes actifs pharmaceutiques

### La chimie toujours omniprésente dans le nouvel arsenal thérapeutique de 2020



Source : FDA, 2021 [1].

Le nombre de nouveaux médicaments approuvés par la FDA continue à être élevé : le « Center for Drug Evaluation and Research » (CDER) en a approuvé 53 en 2020. La moyenne entre 2011 et 2020 est de 41 nouveaux médicaments par an [1].

Par ordre d'importance décroissante, on note de nouvelles thérapies contre les cancers (18, soit 34 %), en neurologie (8, soit 15 %) et enfin anti-infectieuses (6, soit 11 %).

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 quarante nouvelles entités moléculaires approuvées par la FDA en 2020, en dépit d'un nombre croissant d'anticorps monoclonaux seuls ou conjugués (12), la grande majorité de ces nouvelles entités restent de petites molécules de synthèse.

Ce sont en premier lieu les **neuf nouveaux inhibiteurs de tyrosine kinase**, enzymes impliqués dans le processus de signalisation cellulaire comme les avapritinib (Ayvakit®), le selumetinib (Koselugo®), le tucatinib (Tukysa®), le pemigatinib (Pemazyre®), le capmatinib (Tabrecta®), le selpercatinib (Retrevmo®), le ripretinib (Oinlock®), le pralsetinib (Gavreto®) et le lonafarnib (Zokinvy®).

Aux sept immuno-conjugués déjà sur le marché se sont ajoutés le sacituzumab govitecan (Trodelvy®) constitué d'un anticorps monoclonal humanisé (anti-TROP2) lié au SN38, métabolite actif de l'irinotecan pour le cancer du sein triple négatif, et le belantamab mafodotine (Blenrep®), dérivé de la monométhyl auristatine, indiqué dans le traitement de patients porteurs d'un myélome multiple en rechute.

Concernant les oligonucléotides antisens, est venu s'ajouter sur le marché le viltolarsen (Viltepso®), un oligonucléotide (21-mère) antisens de type phosphorodiamidate, destiné au traitement des patients atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) présentant une mutation confirmée dans l'exon 53 du gène de la dystrophine.

Parmi les autres entités chimiques nouvelles, signalons **le troisième ARN interférent**, mécanisme qui permet

d'empêcher l'ARN messager de transmettre l'ordre d'un gène défectueux, et de ce fait de produire des protéines anormales. Après le patisiran (Onpattro®) en 2018 et le givosiran (Givlaari®) en 2019, le lumasiran (Oxlumo®) est le premier médicament indiqué pour toutes les tranches d'âge dans le traitement des patients atteints d'hyperoxalurie primitive de type 1.

Deux dérivés de produits naturels ont été approuvés en 2020 : la lurbinectidine (Zepzelca®), un alcaloïde analogue de la trabectédine qui a le statut de médicament orphelin dans le traitement de cancers ovariens résistants au platine ou récidivants, et dans le traitement du cancer du poumon à petites cellules métastasé ayant progressé après une chimiothérapie comportant un sel de platine, et l'artésunate, un antipaludique d'origine hémisynthétique de la famille de l'artémisinine.

On retiendra également comme petites molécules de synthèse dans le domaine des antiviraux, le fostemsavir (Rukobia®), prodrogue du temsavir, composé antiviral qui se lie à la glycoprotéine d'enveloppe 120 (gp120) du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), et le remdesivir (Veklury®), un analogue de nucléotide de large spectre *in vitro* et *in vivo*, actif notamment sur le virus Ebola, le virus Marburg, les coronavirus MERS-CoV (MERS, « Middle East respiratory syndrome ») et SRAS-CoV (SRAS, syndrome respiratoire aigu sévère).

Parmi les petites molécules ayant un fort impact thérapeutique, le risdiplam (Evrysdi®) a la propriété de modifier l'épissage du gène SMN2, indiquée quotidiennement pour le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale proximale de type 1, maladie neurodégénérative rare, mais grave.

Quelques-uns des « blockbusters » potentiels approuvés en 2020 [2].

Médicament	Laboratoire	Prévisions pour 2026 (milliards US\$)
Teprotumumab	Horizon Therapeutics	3,4
Ozanimod	Bristol Myers Squibb	2,5
Sacituzumab govitecan	Immunogenics/ Gilead	2,4
Risdiplam	Roche	2
Rimegapant	Biohaven Pharmaceuticals	1,6
Ripretinib	Deciphera Pharmaceuticals	1,6
Lurbinectidine	Jazz Pharmaceuticals	1,5
Belantamab mafodotine	GlaxoSmithKline	1,3
Tucatinib	Seagen	1,2
Avapritinib	Blueprint Medicines	1
Tazemetostat	Epizyme	1

Il complète ainsi l'arsenal thérapeutique pour cette pathologie, représenté par l'onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) qui est un traitement de première intention, au même titre que le nusinersen (Spinraza®). Un avantage réside dans sa prescription orale au lieu de voie IV ou intrathécale.

Sont qualifiés de futurs « blockbusters » les inhibiteurs de kinases déjà cités (avapritinib, tucatinib, ripretinib), le risdiplam, le lurbinectidine, ainsi que le rimegapant, un nouvel antimigraineux de la classe des inhibiteurs de peptide relié au gène calcitonine (PRGC). L'ozanimod, un nouveau médicament immunomodulateur pour le traitement de la sclérose

en plaques récurrente, compte tenu du service médical rendu (HAS), devrait également trouver sa place comme « blockbuster » en termes financiers.

En conclusion, on voit que comme en 2019, la chimie a toujours sa place dans la recherche thérapeutique avec des avancées, parfois significatives, dans différents domaines.

[1] FDA, Novel drug approvals for 2020, 2021, [www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2020](http://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2020)

[2] A. Mullard, 2020 FDA drug approvals, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2021, 20, p. 85-90.

## Nouvelles substances actives phytopharmaceutiques

### Retraits d'AMM

Le *Bulletin* du mois de mars 2021 de l'ANSES rapporte le retrait de quatre insecticides à base de zêta-cyperméthrine, de sept fongicides à base de flutriafol, thiophanate-méthyl seul ou associé au cyproconazole, de béalaxyl associé au folpel ou au mancozèbe, et d'extrait de fenugrec, de trois herbicides à base de bromoxynil et de pendiméthaline associée au diflufénicanil et d'un adjuvant pour bouillie herbicide à base de sulfate d'ammonium. Ce sont tous des produits d'usage professionnel.

### Nouvelles autorisations

Elles ne concernent aussi que des usages professionnels. Sont autorisés un insecticide, trois nouveaux fongicides et trois herbicides.

L'insecticide est à base de deltaméthrine associé au butoxyde de pipéronyle – synergisant qui retarde la dégradation de la deltaméthrine par des oxydases des microsomes – en formulation liquide pour application à ultra-bas volume (taux inférieur à 5 L/ha en grandes cultures), utilisable en grandes cultures et cultures légumières.

Les fongicides sont à base de pyraclostrobine associée au boscalide en granulés dispersables pour cultures légumières et de fluxapyroxade en concentré émulsionnable pour grandes cultures. Un produit à base de *Bacillus amyloliquefaciens* en suspension concentrée est destiné aux cultures légumières, ornementales et porte graines, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires.

Les herbicides sont à base de 2,4-D, aminopyralide et florasulame en suspo-émulsion pour grandes cultures, de fluroxypyr-méthyl associé au métsulfuron-méthyl en suspension concentrée huileuse pour grandes cultures et cultures porte graines, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires, et à base de métsulfuron-méthyl associé au bensulfuron-méthyl en granulés dispersables pour grandes cultures.

### Renouvellements et extensions d'usage

Ils concernent quatre régulateurs de croissance, cinq fongicides, trois herbicides, quatre insecticides et un produit à base d'une souche du virus de la mosaïque du pépino (poire-melon) pour le traitement de maladies à virus et mycoplasme après modification des conditions d'emploi.

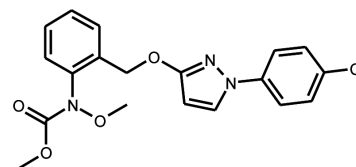
Les régulateurs de croissance sont à base d'acide gibbérelle, de daminozide, de prohexadione-calcium associé au chlorure de mépiquat et de chlorure de mépiquat associé à l'éthéphon, respectivement pour extension d'usage mineur, renouvellement décennal, modification des conditions d'emploi, et réexamen après réapprobation d'une substance active.

Les fongicides sont à base de prothioconazole associé à la fluoxastrobine (renouvellement décennal), de penthiopyrade (extension d'usage majeur) et folpel (modification des conditions d'emploi). Il faut ajouter deux produits d'origine biologique à base respectivement d'une souche de *Bacillus subtilis* (renouvellement décennal) et d'une souche de *Bacillus amyloliquefaciens* (modification des conditions d'emploi).

Les herbicides sont à base de métsulfuron-méthyl (réexamen après réapprobation), flufénacet associé au diflufénicanil (renouvellement décennal) et métamitron (extension d'usage mineur).

Les insecticides sont à base de maltodextrine (aussi acaricide) (extension d'usage mineur), de cyperméthrine (renouvellement décennal) et phosphore d'aluminium (2) pour modification des conditions d'emploi.

La **pyraclostrobine** est une molécule de la famille des méthoxycarbamates, développée et commercialisée par BASF, qui inhibe la respiration mitochondriale. Elle a une action fongicide systémique curative contre les rouilles en grandes cultures et cultures fruitières, mais induit des résistances de souches de septoriose et d'oidium signalées dès 2012.



Structure de la pyraclostrobine. N° CAS : RN 175013-18-0 ; nom IUPAC : methyl N-[2-[1-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxymethyl]phenyl]=(N-methoxy)carbamate.

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](mailto: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](mailto: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](mailto:c_monneret@orange.fr)).