

Nouveaux principes actifs pharmaceutiques

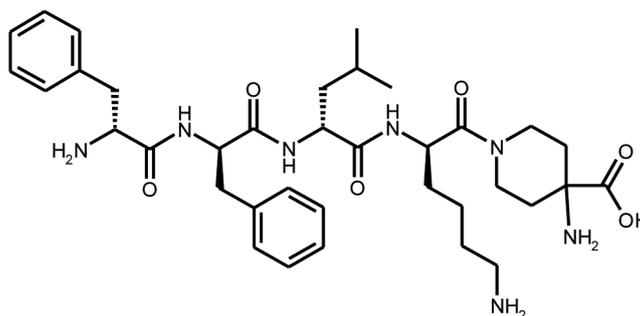
Bilan des approbations FDA en août 2021

Au cours de cette période, deux nouvelles molécules de synthèse et trois nouvelles molécules biologiques ont été approuvées.

Molécules de synthèse

Principe actif	Compagnie	Indication
Belzutifan	Merck Sharp & Dohme	Certains types de tumeurs associées à la maladie de von Hippel-Lindau
Difelikefalin acetate	Cara Therapeutics Inc.	Prurit modéré à sévère

La **difelikaline**, un dérivé amide d'un térapeptide constitué d'acides-amino de configuration D (les acides-amino protéinogènes sont de configuration L), est un analgésique approuvé pour le traitement du prurit modéré à sévère ; d'autres indications dans le domaine de la douleur sont en cours d'essais cliniques. C'est un agoniste hautement sélectif et spécifique du récepteur opioïde périphérique (KOR) qui n'a pas d'action au niveau du système nerveux central, et ne présente donc pas les effets secondaires des analgésiques précédents agissant sur le récepteur KOR (hallucinations, dysphorie, sédation...). Ce produit est administré par voie intraveineuse.



Structure de la difelikefaline.

N° CAS : 1024828-77-0 ; nomenclature (peptidique) : 4-amino-1-(D-phenylalanyl-D-phenylalanyl-D-leucyl-D-lysyl)piperidine-4-carboxylic acid.

Molécules d'origine biologique

Principe actif	Type de molécule	Compagnie	Indication
Avalglucosidase alfa-ngpt	Enzyme	Genzyme Corp. (Sanofi group)	Forme tardive de la maladie de Pompe
Dostarlimab-gxly	Anticorps monoclonal	GlaxoSmithKline LLC	Cancer de l'endomètre à tumeurs solides récurrentes ou avancées
Lonapegsomatropin-tcgd	Protéine pégylée	Ascendis Pharma Endocrinology Division	Retard de croissance de l'enfant

La maladie de Pompe se caractérise par une détérioration irréductible et invalidante des muscles, entraînant une diminution de la fonction respiratoire et de la mobilité. L'**avalglucosidase alpha** est un traitement enzymatique substitutif conçu pour améliorer le transport de l'enzyme alpha-glucosidase acide vers les cellules musculaires.

La **lonapegsomatropine** est une prodrogue à action prolongée qui libère de la somatropine, hormone de croissance endogène. Le traitement consiste en une injection hebdomadaire, alors que l'utilisation de la somatropine nécessite une injection journalière.

Nouvelles substances actives phytopharmaceutiques

Fin d'utilisation et retraits

Le *Bulletin* de septembre de l'ANSES rappelle que les produits à base de fenbuconazole seront interdits d'utilisation après le 30 avril 2022, tandis que les produits à base de terbuthylazine seront réduits à une application tous les trois ans.

Sont retirés du marché trente-cinq spécialités professionnelles : dix-huit fongicides, onze substances et régulateurs de croissance, quatre insecticides et deux herbicides. Les substances actives concernées sont respectivement le cyproconazole associé à l'azoxystrobine, le folpel associé au cuivre, le fenbuconazole, le prochloraze associé au cyproconazole, le myclobutanil (fongicides), le chlorure de chlorméquat associé ou non (régulateurs de croissance), le fénoxycarb (insecticides), le propyzamide et le carbétamide (herbicides).

Nouvelles autorisations

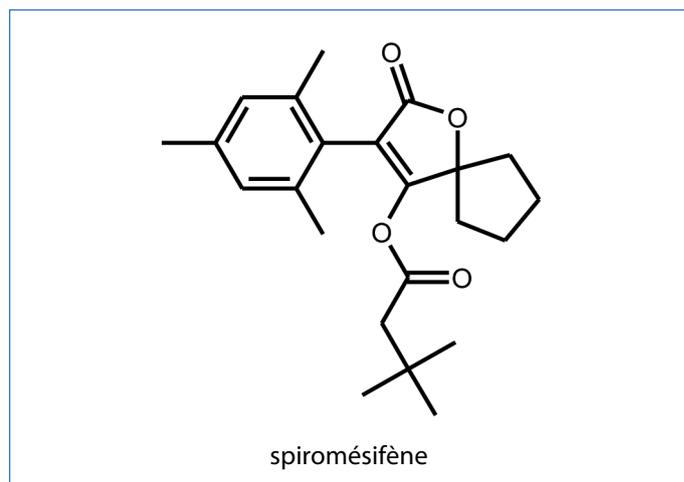
Quatorze AMM sont délivrées pour usages professionnels à quatre attractifs phéromones agissant par confusion sexuelle, à trois insecticides, à un régulateur de croissance, à deux herbicides et quatre fongicides. Les attractifs phéromones sont à base de (E,E)-8,10-dodécadien-1-ol, en suspension de capsules ou générateur d'aérosol, d'acétate de (E/Z)-8-dodécényle associé au (Z)-8-dodécénol, en suspension de capsules, en arboriculture, et d'acétate de (E/Z)-7,9-dodécadien-1-yle associé à l'acétate de (Z)-9-dodécen-1-yle sous forme de produit diffuseur de vapeur, en viticulture. Les insecticides sont à base de deltaméthrine sous forme de piège prêt à l'emploi en arboriculture, viticulture et cultures légumières, et de sels de potassium d'acides gras C7 à C18 et C18 insaturé aussi acaricide, en concentré soluble, pour cultures légumières. Le régulateur de croissance est à base de p- et o-nitrophénolate de sodium associé au 5-nitroguaiacolate de sodium en concentré soluble pour grandes cultures et arboriculture. Les herbicides sont, l'un à base de quizalofop-P-éthyl sous forme de concentré émulsionnable pour grandes cultures, et l'autre à base de sel d'isopropylamine de glyphosate associé au diflufénicanil en suspension concentrée pour zones non agricoles et cultures porte-graines et tropicales, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires. Les fongicides sont à base de spiroxamine associée au prothioconazole en concentré émulsionnable pour grandes cultures et cultures porte-graines et tropicales, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires, à base de pyraclostrobine sous forme de granulés dispersables pour grandes cultures et cultures légumières, de pyriméthanil en suspension concentrée pour arboriculture, et à base d'une souche de *Trichoderma atroviride* en poudre mouillable pour viticulture.

Renouvellements et extensions d'usage

Deux adjuvants pour bouillie herbicide sont renouvelés respectivement à base de sulfate d'ammonium après modification des conditions d'emploi, et à base d'esters méthyliques d'acides gras pour extension d'usage. Un adjuvant à base

d'esters méthyliques d'acides gras d'huile de colza est renouvelé après modification des conditions d'emploi. Un insecticide à base de spiromésifène est renouvelé avec la mention abeille. Le renouvellement d'un herbicide à base de napropamide fait suite à la ré-approbation de la substance active. Un herbicide à base de propyzamide est renouvelé après retrait d'usage. Quatre fongicides sont renouvelés avec extension d'usage majeur : ils sont à base d'acide phosphoreux, de boscalide associé au krésoxime-méthyle, ou de phosphonates de potassium. Un fongicide à base d'une souche de *Streptomyces* subit une extension d'usage mineur. Un fongicide à base de boscalide associé à la pyraclostrobine est renouvelé avec modification des conditions d'emploi. Deux fongicides à base de métalaxyl-M, seul ou associé au cymoxanil et au fludioxonil, subissent un retrait d'usage. Un fongicide à base de difénoconazole est renouvelé après ré-approbation de substance active.

Le **spiromésifène** est un acaricide insecticide de contact, découvert par Bayer CropScience, inhibiteur de l'acétyl-CoA carboxylase (catalyseur de la biosynthèse des acides gras), à persistance limitée dans les sols et à faible toxicité orale aiguë pour les abeilles, mais très toxique pour les poissons d'eau douce.



N° CAS : 283594-90-1.

Voir T. Bretschneider *et al.*, Spirodiclofen and Spiromesifen – Novel acaricidal and insecticidal tetronic acid derivatives with a new mode of action, *Chimia*, **2003**, 57(11), p. 697-701.

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).