

Nouveaux principes actifs pharmaceutiques

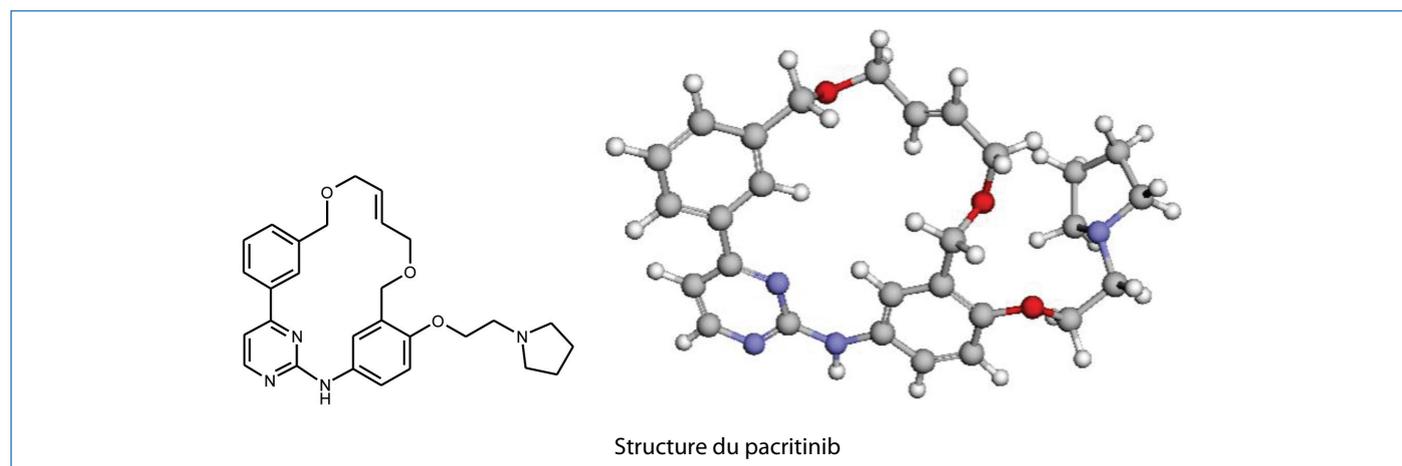
Bilan des approbations FDA en janvier et février 2022

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

Molécules de synthèse

Principe actif	Compagnie	Indication
Daridorexant hydrochloride	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	Insomnie
Abrocitinib	Pfizer	Dermatite atopique
Mitapivat sulfate	Agios Pharms Inc.	Anémie hémolytique
Pacritinib	Cti Biopharma Corp.	Splénomégalie myéloïde

Le **pacritinib** est une molécule anticancer développée pour le traitement de la splénomégalie myéloïde, une maladie rare du sang caractérisée par un envahissement de la moelle osseuse par du tissu fibreux collagène conduisant à une transformation myéloïde (transformation du tissu normal lymphoïde en tissu myéloïde) de la rate. Le pacritinib agit par inhibition des Janus kinase 2 (JAK2) et Fms-like tyrosine kinase 3 (FLT3). Cette molécule est constituée d'un macrocycle original formé par une réaction de métathèse cyclisante.



N° CAS : 937272-79-2 ; nomenclature : (16E)-11-[2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy]-14,19-dioxa-5,7,26-triazatetracyclo[19.3.1.12.6.18,12]heptacos-1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,16,21,23-decaene.
 *La représentation 3D provient du site Drugbank⁽¹⁾ (https://go.drugbank.com/structures/small_molecule_drugs/DB11697).

Le **daridorexant** est le troisième médicament agissant sur les récepteurs à orexine mis sur le marché pour le traitement de l'insomnie ; ce mécanisme, différent de celui des benzodiazépines, agit sur le maintien du sommeil.

Molécules d'origine biologique

Principe actif	Type de molécule	Compagnie	Indication
Tebentafusp-tebn	Protéine de fusion	Immunocore Ltd	Mélanome de la choroïde
Faricimab-svoa	Anticorps monoclonal bispécifique	Genentech Inc.	DMLA et rétinopathie diabétique
Sutimlimab-jome	Anticorps monoclonal	Bioverativ Therapeutics Inc.	Maladie des agglutinines froides

Le **faricimab** est le premier anticorps monoclonal bispécifique à cibler à la fois le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et l'inhibiteur de l'angiopoïétine 2 (Ang-2). En ciblant ces voies, le faricimab stabilise les vaisseaux sanguins de la rétine. Il est administré par injection intravitréenne (injection dans l'œil). Un anticorps monoclonal bispécifique est une protéine artificielle qui peut se lier simultanément à deux types différents d'antigène ou à deux épitopes différents sur le même antigène ; les anticorps naturels ne ciblent généralement qu'un seul antigène.

⁽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>

Nouvelles substances actives phytopharmaceutiques

Retraits d'AMM

On enregistre en février (mois du Salon de l'agriculture) le retrait de six insecticides (l'un étant aussi acaricide et fongicide), vingt-sept fongicides, deux herbicides, une substance de croissance et deux adjuvants.

Les substances actives concernées sont l'abamectine et l'huile essentielle d'orange (pour les insecticides), le tébuconazole seul ou associé au prochloraze, le dazomet, l'amisulbrom, le folpel, la fenpropidine, le triticonazole, la trifloxystrobine, le fluopyram (pour les fongicides), la clomazone et la pendiméthaline (pour les herbicides), des esters méthyliques d'acides gras et la lécithine de soja (pour les adjuvants), le 1-décanol (pour la substance de croissance).

En mars, Le *Bulletin* de l'ANSES fait état du retrait de trois fongicides, trois substances de croissance, huit herbicides, deux insecticides et un adjuvant.

Les fongicides sont : l'un à base d'azoxystrobine, un autre à base de famoxadone associée au cymoxanil, et un produit à base de soufre.

Les substances de croissance sont une souche du virus de la mosaïque jaune Zucchini, et deux produits à base de trinéxapac-éthyl.

Les herbicides sont à base de phenmédiophame, de glyphosate seul ou associé au MCPA et au dichlorprop P 2-éthylhexyl ester, ou au MCPA et au diflufénicanil, de tribénuron-méthyl et de mécoprop-P, deux sont à base d'azimsulfuron.

Les insecticides sont à base d'acrinathrine et de benzoate d'émamectine.

L'adjuvant est un mélange de polymères d'amines grasses et de polysorbate 20.

Nouvelles autorisations

En février, ces AMM concernent quatre herbicides dont trois pour grandes cultures, à base d'amidosulfuron, de thiencarbazone associée au méfenpyr-diéthyl et au mésosulfuron, et de flufénacet associé au diflufénicanil, l'un à base de sels de diméthylammonium de dicamba et de 2,4-D, ayant aussi des propriétés d'engrais et n'étant utilisable qu'en zones non agricoles. Un attractif phéromone par confusion sexuelle est à base de (Z)-9-hexadécenal associé au (Z)-11-hexadécenal et au (Z)-13-octadécenal et est utilisable en grandes cultures. Trois sont des fongicides dont l'un à base d'une souche de *Bacillus subtilis* pour zones non agricoles, l'un exclusivement pour cultures légumières, à base d'oxathiapropiline associé au benthiavalicarbe isopropyl, et un autre à base de méfentriponazole, pour grandes cultures, cultures légumières et cultures porte-graines, tropicales, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires.

On note deux autorisations de produits pour amateurs : un fongicide-acaricide-insecticide à base d'huile essentielle d'orange, sous forme de microémulsion, utilisable pour toutes cultures autres que grandes cultures, et un fongicide à base de soufre, sous forme de suspension concentrée, pour cultures ornementales.

En mars, deux nouvelles autorisations sont délivrées à deux fongicides à base d'azoxystrobine en suspension concentrée : l'un est utilisable en zone non agricole, l'autre est destiné aux grandes cultures, aux cultures porte-graines, tropicales,

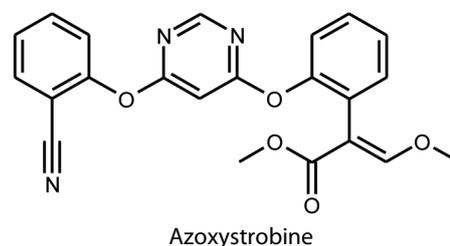
plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires.

Renouvellements et modifications d'AMM

En février, les AMM de trois herbicides sont renouvelées après réapprobation d'une substance active (mésotrione et bentazone). Les AMM de trois herbicides (à base de fluroxypyr-méthyl associé au metsulfuron-méthyl, de flufénacet associé au flufénicanil, et à base de flufénacet associé au flufénicanil et à l'aclofène) sont renouvelées avec modification des conditions d'emploi. Un herbicide à base de mésotrione, et un nématicide-fongicide à base de fluopyram, sont renouvelés avec extension d'usage mineur. Un fongicide à base d'isofétamine est renouvelé avec extension d'usage majeur. Deux rodenticides à base de phosphore de zinc subissent des modifications des conditions d'emploi. Un stimulateur de défenses naturelles à base de cérévisane et un attractif phéromone bénéficient d'une extension d'usage mineur.

En mars, quatre renouvellements se font avec des extensions d'usage majeur. Ils concernent un acaricide insecticide à base de maltodextrine, trois sont des fongicides dont deux sont à base de soufre et l'un à base d'hydrogénocarbonate de potassium. Deux sont des extensions d'usage mineur : l'un est un fongicide à base de fludioxonil, l'autre est un herbicide à base de diflufénicanil associé au cloquintocet-mexil, à l'iodosulfuron-méthylsodium et au florasulame.

Un herbicide à base de diflufénicanil associé à la métribuzine est renouvelé avec retrait d'usage.



Diastéréoisomère (E)-2-[2-[6-(2-cyano phénoxy)pyrimidin-4-yloxy]phényl]-3-méthoxycrylate de méthyle. CAS : 131860-33-8.

L'**azoxystrobine** est un fongicide de la famille des strobilurines, commercialisé par Zeneca Agrochemicals (Syngenta) en 1996. L'Index phytosanitaire 2021 recense dix-neuf spécialités vendues en France (hors associations). Ce fongicide inhibe la respiration mitochondriale en bloquant le transfert d'électrons entre cytochromes. C'est un inhibiteur de la germination des spores et de la croissance mycélienne.

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).