

Nouveaux principes actifs pharmaceutiques

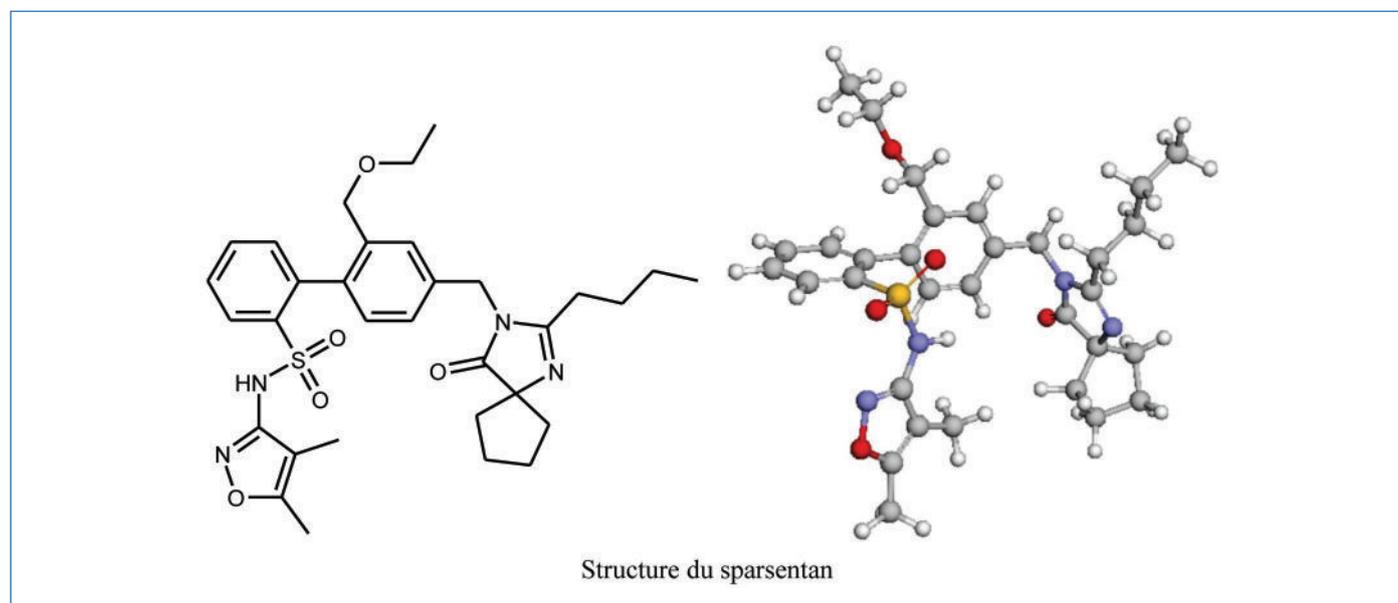
Bilan des approbations FDA en février 2023

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

Molécules de synthèse

Principe actif	Compagnie	Indication
Daprodustat	GlaxoSmithKline	Anémie due à une insuffisance rénale
Sparsentan	Travere	Néphropathie à IgA
Omaveloxolone	Reata Pharmaceuticals Inc.	Ataxie de Friedreich

Le **sparsentan** est un médicament utilisé pour le traitement de la néphropathie à IgA. Il s'agit d'un antagoniste des récepteurs de l'endothéline et des récepteurs de l'angiotensine II.



Nomenclature : 4'-((2-butyl-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-yl)méthyl)-N-(4,5-diméthyl-1,2-oxazol-3-yl)-2'-(éthoxyméthyl)-[1,1'-biphényl]-2-sulfonamide ; CAS : 254740-64-2.

*La représentation 3D provient du site Drugbank⁽¹⁾ https://go.drugbank.com/structures/small_molecule_drugs/DB12548

Le **daprodustat** est un médicament utilisé par voie orale pour le traitement de l'anémie due à une insuffisance rénale chronique. Il inhibe la dégradation du facteur de transcription induit par l'hypoxie (HIF) médiée par l'activité du domaine prolyl hydroxylase (PHD).

L'**omaveloxolone** est un médicament utilisé pour le traitement de l'ataxie de Friedreich. Il est administré par voie orale (l'ataxie est une pathologie qui fait référence à des troubles de la coordination des mouvements ainsi qu'à des troubles de l'équilibre).

Deux approbations de petites molécules ont été accordées à un isomère isotopique d'une molécule ancienne et à une association de deux molécules anciennes :

La **deutétrabénazine** est un inhibiteur vésiculaire du transporteur de monoamine 2 qui est utilisé pour le traitement de la chorée associée à la maladie de Huntington et à la dyskinésie tardive.

Chimiquement, la deutétrabénazine est un isomère isotopique de la tétrabénazine dans lequel les six atomes d'hydrogène de deux groupes méthoxy ont été remplacés par des atomes de deutérium. L'incorporation de deutérium ralentit le métabolisme des médicaments, permettant des dosages moins fréquents.

L'association **neostigmine méthylsulfate** et **glycopyrrolate**, association à dose fixe d'un inhibiteur de la cholinestérase et agent antimuscarinique, est indiquée chez les patients âgés de plus de deux ans pour inversion des effets des agents bloquants neuro-musculaires non dépolarisants (NMBA) après chirurgie.

Molécule d'origine biologique

Principe actif	Type de molécule	Compagnie	Indication
Velmanase alfa-tycv	Enzyme	Chiesi Farmaceutici Spa	Alpha-mannosidose

La **velmanase alfa** est la première enzymothérapie substitutive approuvée aux États-Unis pour le traitement des manifestations non liées au système nerveux central de l'alpha-mannosidose. L'alpha-mannosidose est une maladie héréditaire rare causant progressivement des anomalies faciales et squelettiques, un déficit intellectuel, une déficience auditive et une immunodéficience, plus ou moins sévères. Elle est due à un déficit en alpha-mannosidase.

⁽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

Avril 2023

Un colloque de l'INRAE, qui rassemblait 1 400 participants, a rendu compte, le 21 mars à Paris, de travaux en vue d'une agriculture excluant l'usage de produits phytosanitaires chimiques en 2050.

Retraits d'autorisation

L'approbation européenne de l'oxamyl n'ayant pas été renouvelée, les AMM des spécialités qui en contiennent seront supprimées au plus tard le 1^{er} août prochain.

L'approbation de l'abamectine a été renouvelée avec des utilisations limitées aux serres permanentes ; les retraits d'AMM ont été fixés au 1^{er} avril 2023, la vente et la distribution interdites après le 1^{er} septembre, et le stockage et l'utilisation limités au 31 mars 2024.

Six spécialités à base de carfentrazone-éthyl, utilisées comme herbicide et dévitalisant, sont retirées du marché. Il en est de même de cinq spécialités insecticides à base de cyperméthrine, d'un insecticide à base de spineforame, et d'une spécialité herbicide à base de péthoxamide.

Est interdite l'importation de cerises en provenance de pays qui autorisent le phosmet.

Nouvelles autorisations

Formulé en suspension concentrée, un herbicide à base de quinmérac associé au métazachlore est autorisé en grandes cultures et cultures porte-graines, tropicales, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires.

Un fongicide en granulés dispersables à base de cyprodinil associé au fludioxonil est autorisé sur toutes cultures. Un autre à base d'azoxystrobine en suspension concentrée est autorisé en grandes cultures, cultures légumières et cultures porte-graines, tropicales, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires.

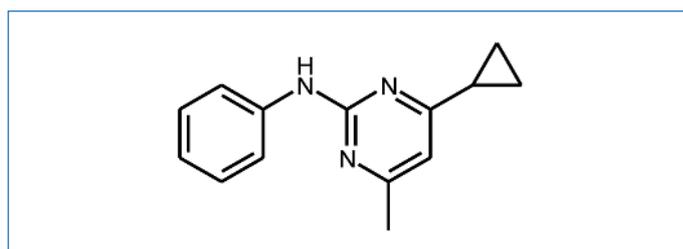
De plus, un molluscicide à base de phosphate de fer(III) est autorisé pour des usages amateurs sur cultures porte-graines, tropicales, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires.

Modifications d'autorisations majeures

Un adjuvant pour bouillie insecticide, à base de siloxane polyéthoxylé-propoxylé, est autorisé après renouvellement décennal, de même qu'un insecticide à base de tébufénozide

après réapprobation de la substance active. Quatre insecticides à base de cyperméthrine sont autorisés avec des restrictions d'usage. Un herbicide à base d'imazamox est autorisé avec modification des conditions d'emploi. Un fongicide à base de fluopyrame associé à la trifloxystrobine est renouvelé après réapprobation de la substance active, de même qu'un fongicide à base de sithiofame, d'un herbicide à base de flazasulfuron et d'un herbicide à base de florasulame.

Les approbations de trente-sept substances actives en attente d'évaluation sont prolongées pour des durées différentes, à cause de retards dans leur réexamen. Les produits de synthèse chimique concernés sont le fosétyl-Al, le cyprodinil, le dichlorprop-P, le mépanipyrim, le metconazole, le pirimicarbe, le pyriméthanil, le triticonazole, le zirame, le triclopyr, le trinexapar, la métrafénone, le rimsulfuron, le clodinafop, le fenpyroxamate, le malathion et le pyridabène. Les autres sont des produits à base de souches bactériennes, de virus ou de champignons.



Le cyprodinil (CAS RN 121552-61-2).

Le **cyprodinil** est le nom ISO de la 4-cyclopropyl-6-méthyl-N-phénylpyrimidin-2-amine. Ce fongicide a été développé et introduit par Ciba-Geigy (maintenant Syngenta) en 1994. Il inhibe la biosynthèse de la méthionine et la sécrétion d'enzymes hydrolytiques fongiques. C'est un produit systémique d'application foliaire.

Cette rubrique est coordonnée et alimentée par **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), et **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).