

Nouveaux principes actifs pharmaceutiques

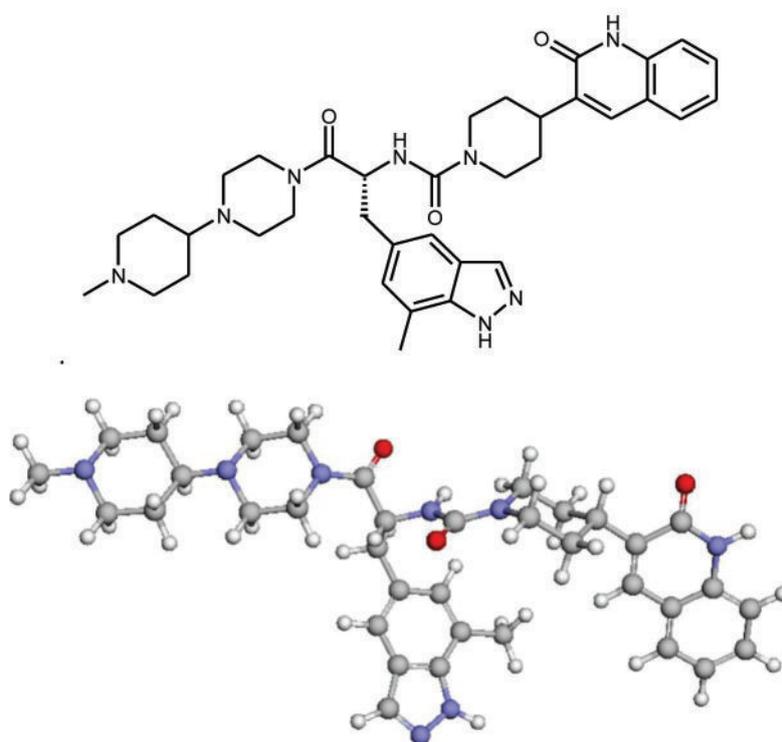
Bilan des approbations FDA en mars et avril 2023

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

Molécules de synthèse

Principe actif	Compagnie	Indication
Zavegepant hydrochloride	Pfizer	Migraine
Trofinetide	Acadia Pharms Inc.	Syndrome de Rett
Leniolisib phosphate	Pharming Technologies BV	Syndrome de PI3K-δ activé (APDS)
Tofersen	Biogen MA	Maladie de Charcot

Le **zavegepant** appartient à la famille des gépants qui sont utilisés pour le traitement de la migraine ; ces molécules sont des antagonistes du récepteur du peptide relié au gène calcitonine (CGRP, « calcitonin gene-related peptide »). Le zavegepant a la particularité d'être administré par voie nasale dans le but d'obtenir une action rapide.



Structure du zavegepant

Nomenclature : N-((2R)-3-(7-methyl-1H-indazol-5-yl)-1-[4-(1-methyl-4-piperidinyl)-1-piperazinyl]-1-oxo-2-propanyl)-4-(2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinyl)-1-piperidinecarboxamide ; CAS : 1337918-83-8.

*La représentation 3D provient du site Drugbank⁽¹⁾ https://go.drugbank.com/structures/small_molecule_drugs/DB15688

Le **trofinetide** est un tripeptide analogue du neuropeptide (1-3) IGF-1. Il est utilisé dans le traitement du syndrome de Rett, une maladie génétique rare se développant chez le très jeune enfant, principalement la fille, et provoquant un handicap mental et des atteintes motrices sévères.

Le syndrome de PI3Kδ activé (APDS) est un déficit immunitaire primaire rare d'origine génétique.

Le **leniolisib** est un inhibiteur oral sélectif de PI3Kδ ; il bloque une forme de la protéine PI3Kδ qui est hyperactive dans l'APDS. En inhibant PI3Kδ, le leniolisib aide à normaliser la fonction immunitaire.

Le **tofersen** est un oligonucléotide antisens comprenant vingt bases ; il cible la production de superoxyde dismutase 1, une enzyme dont la forme mutante est couramment associée à la maladie de Charcot (SLA). Il est administré en injection intrathécale dans la moelle épinière.

Molécule d'origine biologique

Principe actif	Type de molécule	Compagnie	Indication
Retifanlimab-dlwr	Anticorps monoclonal	Incyte Corp.	Carcinome à cellules de Merkel

Le **retifanlimab** est indiqué pour le traitement des adultes atteints d'un carcinome à cellules de Merkel localement avancé métastatique ou récidivant. Le retifanlimab inhibe l'association du ligand de mort programmée 1 (PD-L1) avec son récepteur, la protéine de mort cellulaire programmée 1 (PD-1).

⁽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

Juin 2023

Retraits d'autorisation

Trois fongicides à base de tétraconazole sont retirés du marché, ainsi qu'un quatrième à base de métalaxyl-M. Disparaissent aussi onze herbicides : huit à base de benfluraline, un à base de clomazone associée au diméthachlore et au napropamide, et deux à base de diméthachlore associé à la clomazone et au napropamide.

Nouvelles autorisations

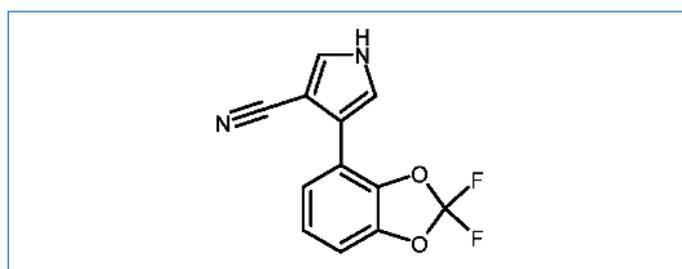
On enregistre trois nouvelles autorisations, pour un herbicide et deux fongicides. L'herbicide est à base de fluroxypyr-meptyl associé au florasulame, pour grandes cultures, en suspension. Les fongicides sont, l'un à base de phosphonates de potassium associé au folpel en suspension concentrée pour la viticulture, l'autre à base de fludioxonil, en suspension concentrée pour traitement des semences, utilisable en grandes cultures, cultures légumières et cultures porte-graines, tropicales, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires.

Modifications d'autorisations majeures

Un régulateur de croissance, à base de 1-méthylcyclopropène, et un fongicide à base de fenhexamide sont renouvelés après ré-approbation de la substance active et ré-examen de la préparation. Un insecticide à base d'une souche de *Bacillus thuringiensis* est renouvelé avec des modifications des conditions d'emploi. Un fongicide à base de phosphonates de potassium est renouvelé avec extension d'usage mineur.

Le *JOUE (Journal officiel de l'Union européenne)* du 11 mai annonce le retrait d'approbation de l'ipconazole. Du au retard pris pour leur ré-examen, le *JOUE* du 5 mai publie des prolongations d'approbation pour une quarantaine de substances actives.

La revue *Phytoma* (mai 2023, n° 764) publie un article de Jean-Pierre Cugier (p. 43-47) sur « Trente années d'évaluation de substances actives » après la mise en application de la procédure par la Directive européenne 91/414 : 78 % des substances utilisées en 1993 ont disparu du marché européen, 50 % abandonnées par le fabricant et 28 % retirées après évaluation. Trois-cent-vingt-et-une nouvelles substances sont apparues depuis 1993 : cent-dix-neuf sont des fongicides, soixante-douze des insecticides, soixante des herbicides, quarante-sept sont des phéromones, répulsifs. Soixante-quinze n'ont pas été autorisées ou ont été retirées après ré-évaluation.



Le fludioxonil (CAS RN 131341-86-1).

Nom IUPAC : 4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-yl) pyrrole-3-carbonitrile.

Le **fludioxonil** est un fongicide non systémique, qui a été annoncé par Ciba-Geigy (Syngenta) en 1990. Il est utilisé en traitement de semences. Il inhibe une protéine kinase impliquée dans le métabolisme cellulaire. Fortement adsorbé dans les sols, il est considéré comme présentant peu de risques de contamination des eaux souterraines.

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).