

Nouveaux principes actifs pharmaceutiques

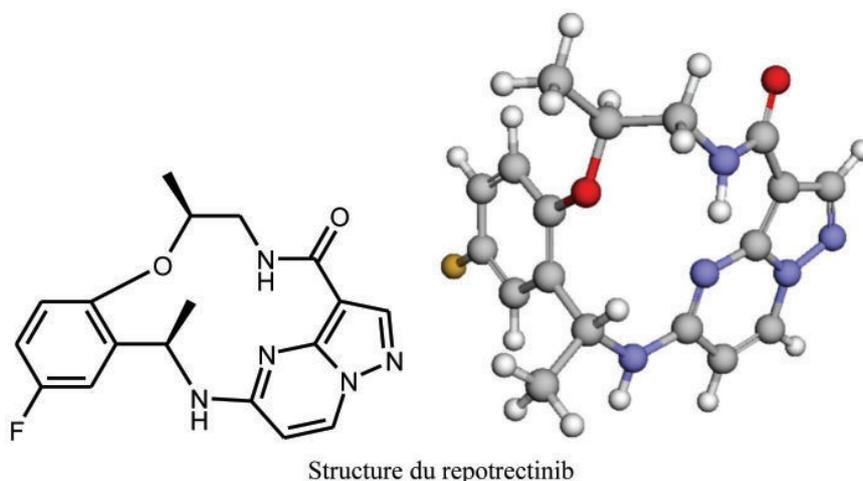
Bilan des approbations FDA en octobre et novembre 2023

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

Molécules de synthèse

Principe actif	Compagnie	Indication
Etrasimod arginine	Pfizer	Rectocolite hémorragique
Zilucoplan sodium	UCB Inc.	Myasthénie
Vamorolone	Catalyst Pharms	Myopathie de Duchenne
Fruquintinib	Takeda Pharms USA	Cancer colorectal métastaté
Taurolidine & heparin sodium	Cormedix Inc.	Prévention des infections des cathéters
Repotrectinib	Bristol-Myers Squibb Co	Cancer du poumon à non petites cellules
Capivasertib	Astrazeneca Pharms	Cancer du sein
Nirogacestat hydrobromide	Springworks Therapeutics Inc.	Tumeur desmoïde

Le **repotrectinib** est un inhibiteur de la tyrosine-protéine kinase proto-oncogène ROS1 et des récepteurs tyrosine kinases de la tropomyosine. Il est indiqué dans le traitement des adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique ROS1-positif.



Nomenclature : (3R,11S)-6-fluoro-3,11-diméthyl-10-oxa-2,13,17,18,21-pentaazatétracyclo[13.5.2.0.4,9.0.18,22]docosa-1(21),4,6,8,15(22),16,19-heptaen-14-one ; n° CAS : 1802220-02-5.
La représentation 3D provient du site Drugbank⁽¹⁾ : https://go.drugbank.com/structures/small_molecule_drugs/DB16826

L'**etrasimod** est utilisé dans le traitement de la rectocolite hémorragique, une maladie avec une composante auto-immune. C'est un modulateur sélectif des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (un lipide qui régule un grand nombre de processus biologiques) qui modifie l'activité du système immunitaire.

Le **zilucoplan** est un peptide cyclique qui inhibe le complément en se liant au composant 5 (C5) du complément et inhibe son clivage en C5a et C5b. La myasthénie est une maladie neuromusculaire auto-immune chronique, qui se manifeste par une faiblesse et une fatigabilité excessive des muscles striés squelettiques, c'est-à-dire ceux qui sont activés volontairement.

La **vamorolone** est un agoniste partiel du récepteur des glucocorticoïdes. En conséquence, il est décrit comme possédant des propriétés glucocorticoïdes « dissociatives ». Contrairement aux autres corticostéroïdes, la vamorolone est un puissant antagoniste du récepteur minéralocorticoïde et possède donc une activité antiminéralocorticoïde.

Le **fruquintinib** est un inhibiteur oral hautement sélectif et puissant des VEGFR-1, -2 et -3 pour le traitement du cancer colorectal métastatique précédemment traité par une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan.

L'association **taurolidine** et **héparine** est une combinaison d'un antimicrobien et d'un anticoagulant indiquée pour réduire l'incidence des infections sanguines liées au cathéter chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale recevant une hémodialyse chronique via un cathéter veineux central.

Le **capivasertib** est indiqué pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif aux récepteurs hormonaux (HR) et négatif au récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Il est utilisé en association avec le fulvestrant.

Le **nirogacestat**, un inhibiteur sélectif de la gamma sécrétase, est destiné aux patients atteints de tumeurs desmoïdes agressives ; il atténue leurs symptômes de façon significative. La tumeur desmoïde correspond à une prolifération myofibroblastique produisant en abondance du tissu collagène de type desmoïde (c'est-à-dire analogue au tendon). Malgré leur caractère bénin (à agressivité locale), il s'agit de tumeurs à caractère localement agressif car elles peuvent envahir les muscles.

Molécules d'origine biologique

Principe actif	Type de molécule	Compagnie	Indication
Bimekizumab-bkzx	Anticorps monoclonal	UCB Inc	Psoriasis en plaque modéré ou sévère
Mirikizumab-mrkz	Anticorps monoclonal	Eli Lilly and co	Rectocolite hémorragique
Toripalimab-tpzi	Anticorps monoclonal	Coherus Biosciences Inc.	Carcinome nasopharyngé
Efbemalenograstim alfa-vuxw	Protéine de fusion	Evide Biotechnology	Infections liées à la neutropénie

Le **bimekizumab** est un anticorps humanisé ciblant l'interleukine-17A et de l'interleukine-17F destiné au traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les adultes candidats à un traitement systémique ou à une photothérapie. Il est à l'étude pour le traitement d'autres maladies inflammatoires chroniques telles que la spondylarthrite ankylosante ou le rhumatisme psoriasique.

Le **mirikizumab** est un anticorps monoclonal ciblant l'interleukine-23 utilisé pour le traitement de la rectocolite hémorragique (ou colite ulcéreuse), une maladie inflammatoire chronique intestinale qui affecte l'extrémité distale du tube digestif, c'est-à-dire le côlon et le rectum.

Le **toripalimab** est un anticorps monoclonal humanisé sélectif dirigé contre PD-1 (protéine 1 de mort cellulaire programmée qui agit comme un inhibiteur de points de contrôle, régulateurs clés de la réponse immunitaire). Le toripalimab est approuvé pour le traitement de première intention des adultes atteints d'un carcinome nasopharyngé localement avancé métastatique ou récurrent ; il doit être utilisé en association avec le cisplatine et la gemcitabine.

L'**efbmalenograstim** alfa est utilisé pour diminuer l'incidence des infections liées à la neutropénie induite par la chimiothérapie. C'est un facteur de croissance des leucocytes. Il est administré par injection sous-cutanée.

⁽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

Décembre 2023

Retraits d'autorisation

Quinze produits sont retirés du marché : deux nématicides à base de la même souche de *Bacillus firmus* ; trois insecticides, l'un à base de spiromésifène, les autres à base de pyriproxifène ; deux herbicides à base de propaquizafop et metsulfuron-méthyl associé au thifensulfuron ; et huit fongicides dont cinq sont à base de boscalide associée à la dimoxystrobine, deux à base de métalaxyl-M, un à base de tébuconazole associé au prothioconazole.

Nouvelles autorisations

La principale nouvelle de ce mois est le renouvellement pour dix ans de l'inscription du glyphosate sur la liste européenne [1]. Les nouvelles AMM concernent deux insecticides et deux herbicides. Les insecticides sont sous forme d'appâts prêts à l'emploi à base de deltaméthrine ; ils couvrent l'arboriculture, la viticulture, les cultures porte-graines, tropicales, plantes

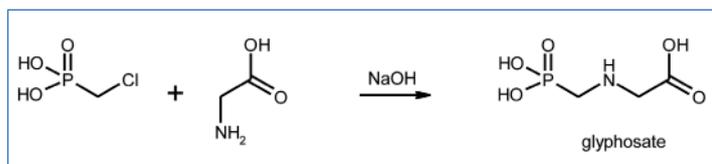
à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires, et les cultures légumières. Les herbicides sont à base de fluroxypyrmeptyl en concentré émulsionnable pour grandes cultures, et à base d'éthofumésate en suspension concentrée pour grandes cultures et cultures légumières.

Modifications d'AMM (renouvellements, modifications d'usages)

Une modification des conditions d'emploi est intervenue pour un fongicide à base de fludioxonil. L'AMM d'un fongicide à base de trifloxystrobine est renouvelée après réexamen et réapprobation de la substance active. L'AMM d'un herbicide à base de florasulame est renouvelée après réexamen et réapprobation de la substance active.

Le **glyphosate** est la N-(phosphonométhyl)glycine. C'est un herbicide non sélectif, de post-émergence à spectre large. Introduit en expérimentation en 1971, sa préparation initiale,

par J.E. Franz, a fait l'objet d'un brevet Monsanto en 1972 suivi de deux autres en 1974 :



Monsanto avait reconnu et breveté plusieurs acides phosphoniques comme une nouvelle famille d'herbicides en 1969.

Une des premières études des altérations du glyphosate par métabolisme et dégradations dans le sol et l'eau est publiée en 1977 dans le *Journal of Agricultural and Food Chemistry* [2], ainsi qu'une étude de toxicité, en 1978, dans *Toxicology and Applied Pharmacology* [3] dans laquelle la dose létale (DL50) par voie orale pour le rat est (sous)évaluée à 1 568 mg/kg.

L'herbicide est estimé non rémanent.

En 1979, P. et H. Knuutila mettent en évidence une structure en zwitterion [4].

En 1985, un livre fait le point sur cet herbicide quasi universel dont les ventes dans 119 pays ont dépassé le milliard de dollars [5].

C'est un solide cristallin, blanc, inodore qui fond avec décomposition à 230 °C. Sa solubilité dans l'eau est importante, de 10,5 g/L à pH 1,9 et 20 °C. Il est insoluble dans la plupart des solvants organiques. Il est commercialisé sous le nom de marque Roundup sous forme de sel de mono isopropylammonium.

Le glyphosate est un acide relativement fort de $pK < 2$, 2,27, 5,58 et 10,25. Aux pH physiologiques, il forme des complexes stables avec le cuivre et le zinc, et moins stables avec les manganèse, calcium et magnésium. Il est rapidement et fortement adsorbé sur les argiles du sol, peu mobile et inactivé.

Les CAS RN de l'acide, du sel d'ammonium, du sel d'isopropylammonium et du sel de potassium sont respectivement 1071-83-6, 40465-66-5, 38641-94-0 et 39600-42-5.

Le glyphosate a été classé cancérigène probable en 2015. Mais la FAO et l'OMS estiment improbable qu'il soit cancérigène par voie alimentaire. L'AMPA (acide aminométhylphosphonique) $NH_2-CH_2-PO_3H_2$ est le principal métabolite surveillé.

Le glyphosate est utilisé comme source de phosphore par divers microorganismes du sol. La photodégradation n'a pas de rôle majeur dans sa dissipation. Absorbé par les feuilles, amphimobile, il est transporté par la sève vers les racines, rhizomes et bourgeons. Il affecte la biosynthèse des aminoacides aromatiques.

L'Index phytosanitaire 2023 (ACTA) fait état de vingt-sept spécialités à base de glyphosate vendues en France, par Adama France, Barclay Chemicals, Bayer, Cheminova, FMC, GmbH, Sinon et Syngenta.

[1] https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=OJ:L_202302660.

[2] M.L. Rueppel *et al.*, Metabolism and degradation of glyphosphate in soil and water, *J. Agr. Food Chem.*, **1977**, *25*, p. 517-528.

[3] E.A. Bababunmi *et al.*, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **1978**, *45*, 319.

[4] P. & H. Knuutila, The crystal and molecular structure of N-phosphonomethyl)glycine (glyphosate), *Acta Chem. Scand.*, **1979**, *33*, p. 623-626.

[5] E. Grossbard, D. Atkinson, *The herbicide Glyphosate*, Butterworths, Londres, **1985**.

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).

45 **Sc** Culture **iencesChimie**
21

1794
ENS

MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE, DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

Mis à disposition
CAPES et AGRÉGATION
aux épreuves orales

Site de ressources en **Chimie** pour les enseignants

Thèmes en lien avec les **PROGRAMMES D'ENSEIGNEMENT**
Contenu validé par des **CHERCHEURS**

Articles, Vidéos, Diaporamas
AGENDA, ACTUALITÉS
événements, conférences, parutions scientifiques...

<http://culturesciences.chimie.ens.fr>