

Nouveaux principes actifs pharmaceutiques

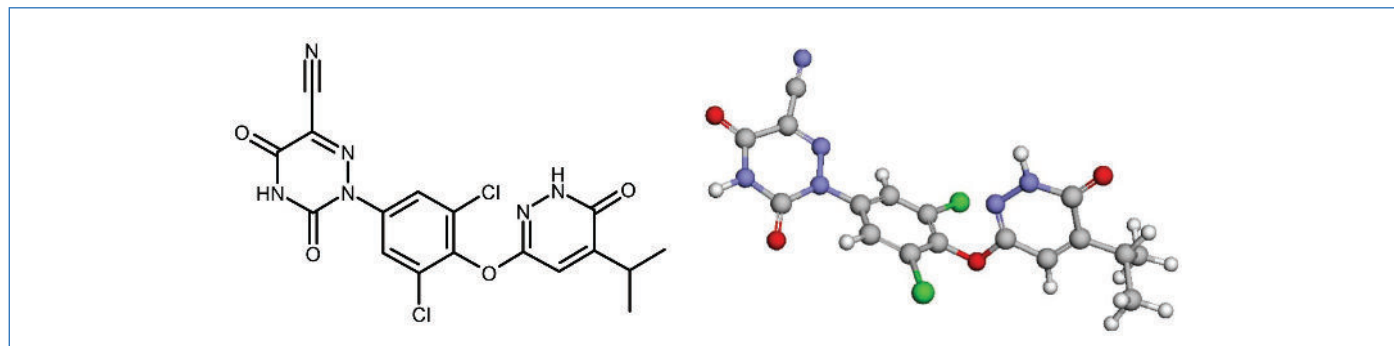
Bilan des approbations FDA en février-mars 2024

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

Molécules de synthèse approuvées

Principe actif	Compagnie	Indication
Resmetirom	Madrigal	Stéatohépatite non alcoolique
Aprocitentan	Idorsia	Hypertension
Givinostat hydrochloride	Italfarmaco Spa	Maladie de Duchenne
Vadadustat	Akebia	Anémie associée à une Insuffisance rénale chronique
Danicopan	Alexion Pharms Inc	Hémoglobinurie paroxystique nocturne

Le **resmetirom** est indiqué, en association avec un régime alimentaire et de l'exercice, pour le traitement des adultes atteints de stéatohépatite non alcoolique non cirrhotique présentant une fibrose hépatique. La stéatohépatite non alcoolique (ou NASH) est une surcharge en graisse du foie (stéatose hépatique ou maladie du foie gras) sans rapport avec la prise d'alcool. C'est une maladie le plus souvent asymptomatique, mais dont la prévalence est actuellement en augmentation. La stéatose peut évoluer vers une fibrose et une cirrhose, voire un cancer. Le resmetirom est un agoniste du récepteur β de l'hormone thyroïdienne, la stimulation de ce récepteur dans le foie favorise le métabolisme des graisses hépatiques. Le resmetirom répondant un important besoin médical, la FDA a accordé à son dossier les « distinctions » suivantes : « breakthrough therapy », « fast track », « accelerated approval » et « priority review » (voir L'Actualité Chimique n° 441, juin 2019).



Nomenclature : 2-(3,5-dichloro-4-[[6-oxo-5-(propan-2-yl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl]oxy]phenyl)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazine-6-carbonitrile ; n° CAS : 920509-32-6.

La représentation 3D provient du site Drugbank⁽¹⁾ : https://go.drugbank.com/structures/small_molecule_drugs/DB12914

L'**aprocitentan** est un double antagoniste de l'endothéline-1 qui cible à la fois les récepteurs de l'endothéline A et de l'endothéline B. C'est le premier antagoniste des récepteurs de l'endothéline à être approuvé pour traiter l'hypertension systémique.

Le **givinostat** est le premier médicament non stéroïdien approuvé pour traiter les personnes atteintes de toutes les variantes génétiques de la dystrophie musculaire de Duchenne. Il inhibe l'histone désacétylase (HDAC), ciblant ainsi les processus pathogènes pour réduire l'inflammation et la perte musculaire.

Le **vadadustat** agit sur l'enzyme « facteur prolyl hydroxylase » inductible par l'hypoxie (HIF-PH). Cela stimule la réponse naturelle qui se produit normalement lorsque les niveaux d'oxygène sont faibles, notamment la production d'érythropoïétine et de globules rouges.

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), ou maladie de Marchiafava & Micheli, est une maladie rare de la cellule souche hématopoïétique. Le **danicopan** est un inhibiteur du complément qui se lie de manière réversible au facteur D bloquant ainsi sélectivement la voie alternative qui conduit à l'hémolyse extravasculaire ; il est utilisé en conjonction avec des inhibiteurs du complément C5.

Le **letibotulinumtoxin A** est un complexe protéique purifié de neurotoxine botulique de type A. C'est un inhibiteur de la libération de l'acétylcholine et un agent bloquant neuromusculaire indiqué pour l'amélioration temporaire de l'apparence des rides glabellaires modérées à sévères.

⁽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>

Molécules d'origine biologique approuvées

Principe actif	Type de molécule	Compagnie	Indication
Letibotulinumtoxin A-wlbq	Toxine protéique	Hugel Inc	Rides glabellaires
Tislelizumab-jsgr	Anticorps monoclonal	Beigene	Cancer de l'œsophage métastatique résistant
Sotatercept-csrk	Protéine de fusion	Merck Sharp Dohme	Hypertension artérielle pulmonaire

Le **tislelizumab** est un anticorps monoclonal humanisé anti-protéine de mort cellulaire programmée 1 (PD-1) indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage non résecable ou métastatique après une chimiothérapie systémique antérieure.

Le **sotatercept** est utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. Il agit en inhibant la signalisation de l'activine, sa structure comprend le domaine extracellulaire du récepteur de l'activine de type 2 exprimé sous forme de protéine de fusion recombinante avec le domaine Fc de l'immunoglobuline. Il est administré par injection sous-cutanée.

Actualités phytopharmaceutiques de juillet 2024

Suppression

Des autorisations de mise sur le marché ont été retirées en juin à 14 insecticides dont un insecticide acaricide. Les substances actives en cause sont le *spirotétramate* et l'*abamectine*. À ceux-là s'ajoutent deux répulsifs à base d'huile de poisson.

Nouvelles autorisations

Pour usages professionnels, elles sont accordées à un fongicide à base de prothioconazole sous forme de concentré émulsionnable pour grandes cultures, à un régulateur de croissance à base de forchlofénuron sous forme de concentré émulsionnable utilisable en arboriculture et viticulture, enfin à un molluscicide à base de pyrophosphate de fer III pour cultures porte-graines, tropicales, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires.

La nouveauté est l'autorisation pour usages amateurs en grandes cultures et cultures légumières d'un stimulateur de défenses naturelles à base de COS-OGA en concentré soluble.

Modifications d'AMM

(renouvellements, extensions d'usage, etc.)

Les autorisations de deux fongicides respectivement à base d'une souche de *Saccharomyces cerevisiae* et à base d'une souche de *Trichoderma atroviride* sont renouvelées avec modification d'usage mineur.

Sont renouvelées avec modification des conditions d'emploi les autorisations d'un fongicide à base d'azoxystrobine associée au difénoconazole, d'un fongicide à base de fludioxonil, d'un attractif phéromone actif par confusion sexuelle à base d'acétate de (E,Z)-7,9-dodécadien-1-yle, celle d'un herbicide à base de mésotrione, enfin celle d'un régulateur de croissance à base de 5-nitroguaiacolate de sodium associé à l'ortho et au paranitrophénolate de sodium. L'autorisation d'un insecticide à base de phosphore d'aluminium est renouvelée après retrait d'usage.

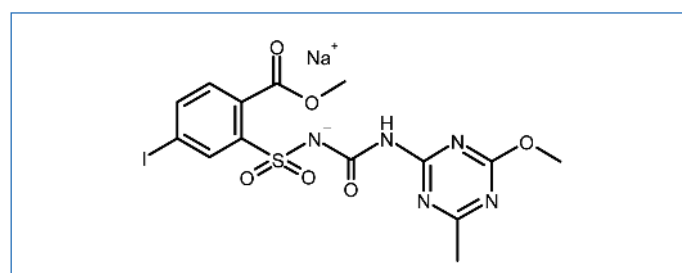
Sont renouvelées, après réexamen suite à réapprobation de substances actives (iodosulfuron méthyl et trifloxystrobine), les autorisations de deux herbicides à base d'iodosulfuron-méthyl-sodium associé au mésosulfuron-méthyl et au méfenpyr-diéthyl ; d'un herbicide à base de thienicarbazone-méthyl associée à l'iodosulfuron-méthyl-sodium, au méfenpyr-diéthyl et au mésosulfuron-méthyl ; d'un herbicide à base d'iodosulfuron-méthyl-sodium associé à l'amidosulfuron et au méfenpyr-diéthyl ; d'un herbicide à base d'iodosulfuron-méthyl-sodium associé au mésosulfuron-méthyl, au méfenpyr-diéthyl et à la thienicarbazone-méthyl ; d'un herbicide à base

de fénoxaprop-P-éthyle associé à l'iodosulfuron-méthyl-sodium et au méfenpyr-diéthyl ; d'un herbicide à base de flufénican associé au mésosulfuron-méthyl, à l'iodosulfuron-méthyl-sodium et au méfenpyr-diéthyl ; d'un fongicide à base de fluopyram associé à la trifloxystrobine ; d'un herbicide à base de méfenpyr-diéthyl associé au mésosulfuron-méthyl, à l'iodosulfuron-méthyl-sodium et au diflufénican ; d'un herbicide à base d'amidosulfuron associé à l'iodosulfuron-méthyl-sodium, au méfenpyr-diéthyl et au mésosulfuron-méthyl.

La liste européenne des substances actives approuvées se trouve à l'adresse <https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/start/screen/active-substances>

Le COS-OGA est un éliciteur qui stimule les défenses de la vigne contre le mildiou et, par suite, autorise la réduction de fongicides à base de cuivre.

L'iodosulfuron-méthyl-sodium (RN 144550-36-7) est le sel de sodium du 4-iodo-2-[3-(4-méthoxy-6-méthyl-1,3,5-triazin-2-yl)urédosulfonyl]benzoate de méthyle :



Découverte en 1999 et développée par AgrEvo (Bayer CropScience), cette sulfonylurée inhibe l'acétolactate synthase qui intervient dans la biosynthèse des aminoacides ramifiés ; c'est un herbicide de post-émergence sélectif des céréales, toujours utilisé avec le méfenpyr-diéthyl qui atténue son agressivité envers les céréales à protéger (safener)⁽²⁾.

⁽²⁾<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Iodosulfuron-methyl-sodium#section=Computed-Properties>

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).