

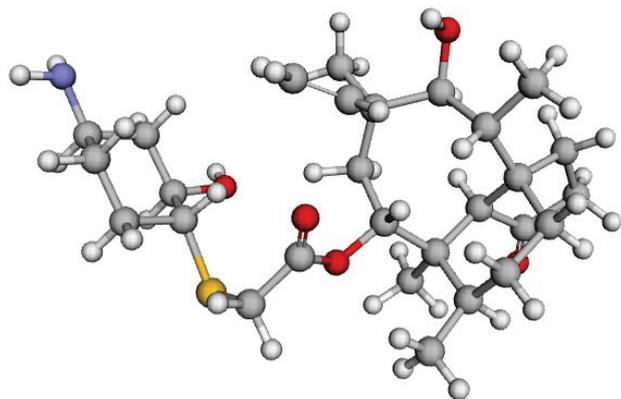
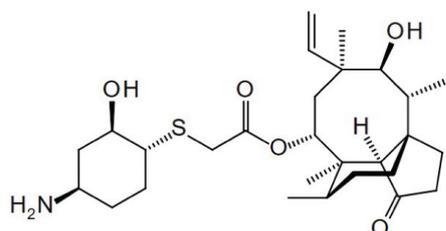
Nouveaux principes actifs pharmaceutiques

Bilan des approbations FDA de juillet et août 2019

Au cours de ces deux mois, douze nouvelles petites molécules ont été approuvées (voir *tableau*), alors qu'aucune nouvelle molécule biologique ne l'a été.

Parmi les douze principes actifs de cette liste, on notera qu'il y a deux agents anti-infectieux : le lefamulin (antibactérien) et le pretomanid (antituberculeux). Dans les années 1980-1990, l'abandon de la recherche dans le domaine des anti-infectieux et le développement de souches résistantes avaient conduit à l'appauvrissement de l'arsenal anti-infectieux. Ces deux approbations montrent que les efforts de recherche, relancés au début des années 2000, commencent à porter leurs fruits.

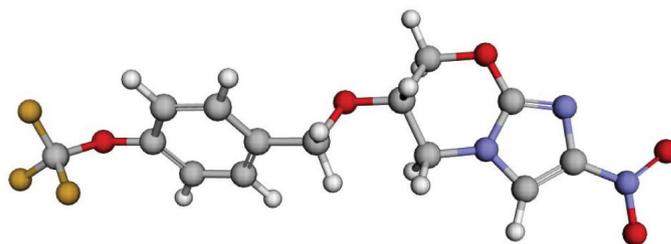
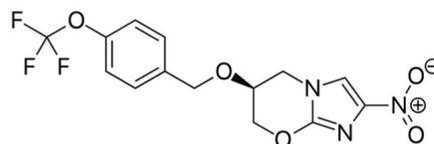
Le **lefamulin*** est un dérivé hémisynthétique de la pleuromutilline, un antibactérien produit par un champignon. C'est la première molécule de cette famille démontrant une activité systémique chez l'homme par voie orale et injectable. Elle agit au niveau du ribosome par inhibition de la synthèse protéique et est active sur les bactéries à Gram-positif résistantes à d'autres classes d'antibactériens, notamment sur les staphylocoques dorés résistants à la méticilline (MRSA).



Structure du lefamulin (représentation 3D issue du site Drugbank www.drugbank.ca/structures/small_molecule_drugs/DB12825).

Le **pretomanid**** a été développé par TB Alliance, une organisation américaine à but non lucratif qui coordonne les efforts de recherche des secteurs publics, académiques, privés et philanthropiques dans le domaine des antituberculeux. C'est

la première organisation à but non lucratif à développer et enregistrer un médicament antituberculeux.



Structure du pretomanid (représentation 3D issue du site Drugbank www.drugbank.ca/structures/small_molecule_drugs/DB05154).

Petites molécules approuvées

Principe actif	Compagnie	Indication
Pexidartinib	Daiichi Sankyo Inc.	Prolifération anormale de la membrane synoviale (SVN)
Pitolisant	Harmony	Narcolepsie
Pretomanid	TB Alliance	Tuberculose multirésistante
Entrectinib	Genentech Inc.	Cancer du poumon non à petites cellules métastasé
Upadacitinib	Abbvie Inc.	Arthrite rhumatoïde, maladie de Crohn
Fedratinib	Impact	Splénomégalie myéloïde
Lefamulin	Nabriva	Infections à bactéries Gram-positif résistantes
Gallium Dotatoc Ga-68	UIHC PET Imaging	Imagerie médicale
Istradefylline	Kyowa Kirin	Maladie de Parkinson
Selinexor	Karyopharm Theraps	Myélome multiple résistant
Ferric maltol	Shield Tx	Déficience en fer
Darolutamide	Bayer Healthcare	Cancer de la prostate

* N° CAS : 1061337-51-6; nom IUPAC : (1S,2R,3S,4S,6R,7R,8R,14R)-4-ethenyl-3-hydroxy-2,4,7,14-tetraméthyl-9-oxotricyclo[5.4.3.0^{1,8}]tétradécan-6-yl 2-[[[(1R,2R,4R)-4-amino-2-hydroxycyclohexyl]sulfonyl]acétate.

** N° CAS : 187235-37-6; nom IUPAC : (6S)-2-nitro-6-[[4-(trifluorométhoxy)phényl]méthoxy]-5H,6H,7H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazine.

Nouvelles substances actives phytopharmaceutiques

Retraits

En juin, l'ANSES a fait état du retrait d'AMM de produits à base de quinoxyfène, de flurtamone et de propiconazole dont les inscriptions sur la liste européenne n'avaient pas été renouvelées en 2018. Le *Bulletin* du mois de juillet annonce le retrait d'AMM en novembre prochain des produits à base de chlorothalonil pour la même raison.

Le renouvellement d'inscription sur la liste européenne du diméthoate dont les produits ne sont pas autorisés en France depuis 2016 vient d'être refusé.

Des retraits d'AMM de produits à usages professionnels sont prononcés : ils concernent un insecticide à base de pyréthrinés et butoxyde de pipéronyl, douze herbicides à base de bentazone, dont quatre dans lesquels cette substance est associée au dicamba et une dans lequel elle est associée au bifénox.

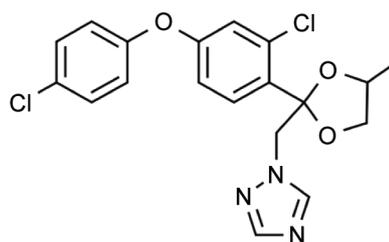
Approbations récentes

Des AMM sont accordées à treize produits à usages professionnels : un régulateur de croissance à base de prohexadione-calcium réservé aux zones non agricoles ; un adjuvant fongicide à base d'esters méthyliques d'acides gras C16-C18 et C18 insaturés (pour plantes à parfum et aromatiques) ; cinq fongicides respectivement à base de difénoconazole (utilisable sur toutes cultures), de fluxapyroxad associé au difénoconazole (en cultures légumières), et pour les trois autres, d'acide phosphoreux (viticulture et arboriculture) ; un acaricide insecticide à base de maltodextrine ; deux insecticides à base de pyrimicarbe et tau-fluvalinate (grandes cultures, arboriculture et cultures légumières) ; trois herbicides pour grandes cultures respectivement à base de flufénacet, de dicamba associé au nicosulfuron, et d'aminopyralide associé au cloquinticetmexyl et à l'halauxifène-méthyl.

À celles-ci s'ajoutent huit modifications d'AMM (renouvellement, extension ou retrait d'usage, modification des conditions d'emploi, réexamen après réinscription sur liste européenne) qui se rapportent à cinq fongicides, respectivement à base de soufre, cymoxanil, fludioxonil et pyriofénone (2), un insecticide à base de tau-fluvalinate associé au pirimicarbe, et deux herbicides respectivement à base de metsulfuron-méthyl et prosulfocarbe.

Pour usages amateurs, on ne relève qu'un nouvel insecticide et un nouveau fongicide pour cultures ornementales, respectivement à base de pyréthrinés associés à l'azadirachtine A, et d'acide phosphoreux.

Nous présentons ce mois-ci la formule du **difénoconazole*** (quatre stéréoisomères), largement représenté dans les fongicides récemment autorisés, qui appartient à la famille des triazoles. Découvert par Ciba-Geigy (fusionné aujourd'hui *via* Novartis dans Syngenta), ce fongicide systémique, sans toxicité reconnue pour les oiseaux et les abeilles, a une action curative et préventive à large spectre d'activité contre les maladies foliaires. Il agit comme inhibiteur de déméthylation dans la biosynthèse des stérols.



Formule du difénoconazole.

* N° CAS : 119446-68-3 ; nom IUPAC : 3-chloro-4-[(2*RS*,4*RS*;2*RS*,4*SR*)-4-méthyl-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-2-yl]-phényl 4-chlorophényl ether ; en français : oxyde de 3-chloro-4-[(2*RS*,4*RS*;2*RS*,4*SR*)-4-méthyl-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-2-yl] phényle de 4-chlorophényle.

Évaluation : https://agriculture.gouv.fr/sites/minagri/files/avis_exma_difcor_250_ec_de83e337.pdf

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).

Retrouvez-nous en ligne !
l'actualitechimique.org
Archives, actus, photothèque...