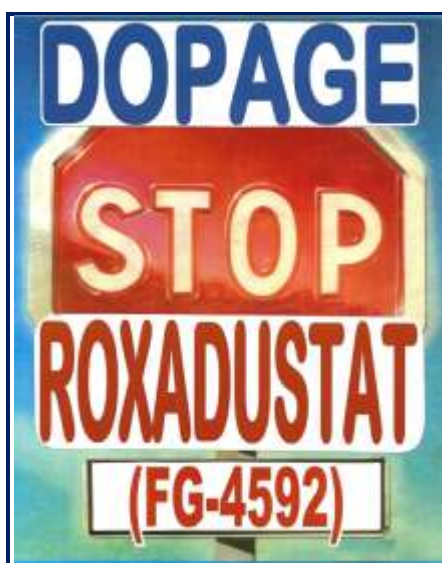


**ROXADUSTAT (Ie)**

**(FG-4592)**

**Evrenzo<sup>®</sup> (nom commercial)**

**Un agoniste d'EPO endogène (naturelle)  
pris par voie orale**



*« De l'EPO en pilules »*

**ASPECTS PHARMACOLOGIQUES**

**→ Mécanisme d'action**

Inhibe l'enzyme propyl-hydroxylase (PH) maintenant ainsi l'activité des facteurs inductibles par l'hypoxie (HIFs) à un niveau élevé augmentant la production endogène d'EPO, de globules rouges, l'absorption et la mobilisation du fer pour la fabrication d'hémoglobine.

**→ Spécialités pharmaceutiques (exemple)**

Nom commercial	Dénomination commune internationale (DCI)	Mis sur le marché européen
EVRENZO <sup>®</sup>	roxadustat	août 2021

**→ Prescription**

Réservée aux spécialistes en hématologie, en néphrologie ou aux médecins compétents en maladies du sang

## → Autres noms

- ◆ FG-4592
- ◆ ASP-1517
- ◆ AZD-9941

## → Indications thérapeutiques

- ◆ Anémie liée à une insuffisance rénale chronique (IRC) [complication fréquente qui touche environ un patient sur cinq atteint d'insuffisance rénale]
- ◆ Anémie chez les patients avec IRC réfractaires et intolérants aux érythropoïétines (EPO)

## → Mise en garde et précautions d'emploi

### ◆ SURVEILLANCE

- Taux d'hémoglobine (Hb) plancher à 12 g/dl,
- Cardiaque,
- Fonction hépatique,
- Neurologique chez les patients prédisposés ou ayant des antécédents de crises d'épilepsie ou de convulsions.
- Effets indésirables associés aux statines (anticholestérol),
- Fonction rénale tous les trois mois chez les patients atteints d'une polykystose rénale

- ◆ **FEMMES** en âge de procréer : contraception nécessaire pendant le traitement et jusqu'à une semaine après l'arrêt du roxadustat

# PRATIQUE SPORTIVE

## → Surnom : l'EPO per os



## → Effets allégués et recherchés par les sportifs et leur entourage médico-sportif (théoriques, empiriques et scientifiques)

Les mêmes que pour les différentes générations d'EPO :

- ◆ Augmenter la concentration du nombre des globules rouges et, théoriquement, accroître la capacité de transport de l'oxygène.
- ◆ Améliorer l'endurance et raccourcir le temps d'adaptation aux stages et compétitions en altitude.
- ◆ Aux réfractaires et / ou intolérants aux différentes générations d'érythropoïétines (EPO)

## → Spécialités sportives les plus concernées (cas positifs et témoignages)

- ◆ Cyclisme sur route (étapes de montagne, contre-la-montre...)
- ◆ Marche athlétique
- ◆ Les mêmes que pour l'EPO injectable
  - Alpinisme
  - Athlétisme : demi-fond (1 000 m, 1 500 m, mile anglais), fond (3 000 m, 5 000 m, 10 000 m) et grand fond (marathon) +++
  - Football
  - Natation
  - Rugby
  - Ski de fond +++

## ➔ Principales affaires (extraits de presse)

### **2001 - DÉCOUVERTE - Peter Radcliffe (Gbr) : les inhibiteurs des enzymes Prolyl Hydroxylase (PH) favorisent la stimulation endogène de la production d'EPO**

Texte du Dr Claire Condemine-Piron, AMPD Languedoc Roussillon : « Les inhibiteurs des enzymes Polly Hydroxylées (PH) se sont développés suite à la découverte des enzymes Prolyl Hydroxylase par l'équipe de Peter Radcliffe à Oxford, en 2001. Ils permettent la stabilisation des facteurs inductibles par l'hypoxie, les HIFs (pour Hypoxia Inductible Factors). Il s'agit donc d'une préemption pharmacologique « manuelle » du système génétique de production des globules rouges. Ces HIFs sont des transcripteurs qui vont agir à la fois sur la production d'EPO et de récepteurs à l'EPO dans le rein et le foie ; ils favorisent également l'absorption et la mobilisation du fer pour la fabrication d'hémoglobine. Les molécules sur lesquelles portent les recherches actuelles, sont des inhibiteurs de cette PH, qui maintiennent l'activité de HIFs à un niveau élevé, soutenant la production d'EPO et donc de globules rouges.

Des molécules inhibant les enzymes PH sont actuellement à l'étude. Le produit de GSK 1278863, ainsi qu'un produit élaboré par Akebia Therapeutics, sont en phase 2 d'essais cliniques, juste derrière FG-4592/ ASP-1517, d'Astellas et FibroGen, en phase 3 depuis décembre 2012. Ces possibles futurs médicaments présenteraient le triple avantage d'une simple prise orale, de l'absence d'effet indésirable comme l'augmentation de la pression artérielle, observée avec l'EPO, et de l'amélioration de l'absorption du fer, concomitante à la stimulation de la sécrétion d'EPO. Leur champ d'indication pourrait s'étendre à l'insuffisance coronarienne, l'artériopathie des membres inférieurs, et même à des pathologies inflammatoires comme la maladie de Crohn, selon Peter Radcliffe, le chercheur de l'université d'Oxford qui découvrit ces molécules. A charge cependant pour elles d'éviter les effets indésirables liés à l'hypoxie, comme le mal aigu des montagnes ! »

[Ampd Languedoc Roussillon, le trafic du dopage traque le traitement de l'anémie FG-4592 / ASP-1517, juin 2013, p 2]

### **2013 – EFFETS ERGOGÉNIQUES – Dr Claire Condemine-Piron (Fra) : agit en amont de l'hormone EPO**

Texte du Dr Claire Condemine-Piron, responsable de l'antenne médicale de prévention du dopage Languedoc Roussillon : « Le laboratoire japonais Astellas associé à l'américain FibroGen est en compétition avec l'anglais Glaxo Smith Kline et l'américain Akebia pour la course à la commercialisation d'un médicament stimulant la production endogène d'EPO, l'hormone rénale qui provoque la production de globules rouges. Cette nouvelle génération de molécules intervient en amont de l'hormone EPO, directement à l'interface entre les gènes codant pour la fabrication des globules rouges et leurs facteurs de transcription cellulaire. La production de globules rouges est auto régulée chez l'homme sain, grâce à un mécanisme qui repose sur la sensibilité à l'oxygène. A l'état normal, les facteurs en charge de la transcription des gènes de développement des globules rouges sont inhibés, mais en cas de déficit en oxygène, ils deviennent actifs, c'est pourquoi on les nomme facteurs inductibles par l'hypoxie, alias HIFs (pour Hypoxia Inductible Factors). C'est le cas notamment lors des stages en altitude. Lorsque les besoins en oxygène sont satisfaits, que le taux sanguin en O<sub>2</sub> s'est normalisé, les facteurs de transcription sont à nouveau inactivés par une enzyme, la prolyl hydroxylase.

Les personnes malades n'arrivent plus à s'autoréguler et à produire les globules rouges en quantité nécessaire. La nouvelle solution thérapeutique consiste donc à intervenir sur la chaîne de production et forcer leur fabrication, en empêchant la prolyl hydroxylase d'inactiver les facteurs de transcription, qui continuent ainsi de faire produire des globules rouges, sous la direction non plus des messagers intrinsèques au corps défaillant, mais du médecin qui vérifie la normalisation des taux de globules rouges et d'hémoglobine. Quant au risque de détournement à des fins de dopage, Astellas déclare mettre tout en œuvre pour l'éviter, quand GSK a déjà notifié ses recherches à l'Agence mondiale antidopage, dans le cadre d'un accord bilatéral.

En fait **FG-4562** / ASP-1517 est déjà disponible sur internet via des sites clandestins, et des sportifs fortunés en font probablement l'expérience. Un cycle d'un mois de traitement coûte environ 3 000 USD [Ndla : environ 2 600 euros actuels], ce qui est peu pour un sportif professionnel. Dans l'ignorance de la possibilité de détecter le produit lui-même, le passeport sanguin peut être un allié important dans la détection des profils aberrants qui verraient leur taux d'hémoglobine et de globules rouges augmenter sensiblement. »

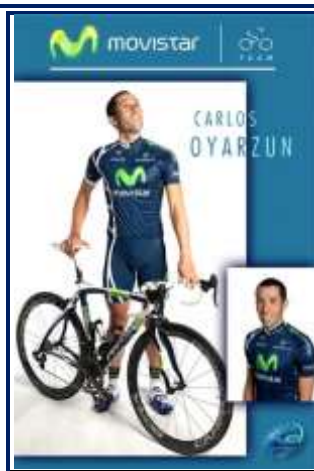
[Ampd Languedoc Roussillon, le trafic du dopage traque le traitement de l'anémie FG-4592 / ASP-1517, juin 2013, pp 1-3]

### **2015 – CYCLISME – Carlos Oyarzun (Chl) : un ancien de la Movistar flashé avec un booster d'EPO**

« Un an après son contrôle positif au **FG-4592**, le coureur chilien Carlos Oyarzun (34 ans) a été suspendu quatre ans par l'UCI. Il avait été testé lors d'un précontrôle en vue des Jeux Panaméricains de Toronto le 20 juillet 2015 à cette molécule stimulant la production de l'EPO : *“Le tribunal antidopage a reconnu le coureur coupable d'une violation du règlement antidopage (usage d'une substance interdite)”* précise l'instance dans un bref communiqué.

Oyarzun, ancien de la Movistar (2011) aujourd'hui âgé de trente-quatre ans, avait remporté le contre-la-montre des mêmes Jeux Panaméricains l'année passée. »

[L'Equipe.fr, 27.08.2016]



**Carlos Oyarzun (Chili), cycliste professionnel de 2008 à 2015. Après avoir purgé ses 4 ans de suspension, il a repris sa carrière en 2020-2021**

### **2015 - CYCLISME – Fabio Taborre (Ita) : « Ma vie est ruinée »**

❶ « Suspendu provisoirement après un contrôle inopiné positif au **FG-4592** le 16 juin dernier, Fabio Taborre affirme toujours son innocence et évoque même une possibilité de sabotage. *«La substance est sous forme de poudre, on peut la dissoudre dans du café, déclare-t-il dans une interview à la Repubblica, relayée par le site VeloPro. Je ne sais vraiment pas quoi penser. Le FG-4592 est entrée dans la liste des substances interdites le 1<sup>er</sup> juin [Ndla : en réalité, le 1<sup>er</sup> janvier] et le 16 ils étaient chez moi, fin juillet, je recevais la notification. Je ne peux pas expliquer pourquoi mes valeurs après le contrôle n'ont pas changé, mon hématocrite n'a pas augmenté, mon hémoglobine est restée la même. Je voudrais avoir la preuve de ce que je dis mais j'ai la sensation que j'ai été piégé.»*

En attendant de connaître la décision finale concernant la suspension, l'italien s'inquiète pour sa situation financière, une clause de son contrat avec son équipe Androni-Sidermec stipulant que toute implication dans une affaire de dopage entraînera une amende de 100.000 euros. Qui plus est, son équipe l'a attaqué en justice, lui et son coéquipier Davide Appollonio, et réclame 250.000 euros de dédommagement. « *Je n'ai pas cet argent, ajoute-t-il. Ma vie est ruinée. J'avais un salaire minimum, je gagnais 30.000 euros par an. Ma carrière est terminée. Je me demande si c'est une manière de combattre le dopage. S'il est juste d'utiliser le terme de "criminel" utilisé par Savio (le directeur de son équipe) dans les médias avant même que je sois informé de ce qui arrive.* »

[Vélo.fr, 01.12.2015]

② « L'ancien coureur cycliste italien Fabio Taborre, qui avait pris sa retraite en 2015 après une lourde suspension pour dopage, est décédé dimanche des suites d'une maladie, à 36 ans. Professionnel de 2008 à 2015, vainqueur du Mémorial Marco Pantani en 2011, quatre ans plus tard en 2015, un contrôle antidopage positif au **FG-4592**, molécule stimulant la production endogène d'EPO, avait mis un terme prématuré à sa carrière. L'UCI l'avait alors suspendu pour une durée de quatre ans, jusqu'en 2019. "*Je ne peux pas expliquer pourquoi mes valeurs (de puissance) n'ont pas changé après le contrôle, mon hématoците n'a pas augmenté, mon hémoglobine est restée la même, avait-il cherché à se défendre auprès du quotidien romain Il Messaggero. J'aimerais avoir la preuve de ce que je dis, mais j'ai la sensation d'avoir été piégé.*" Ce sabotage, Taborre n'a jamais pu le démontrer. L'italien a couru sous les couleurs de l'équipe Androni puis des équipes Acqua&Sapone et Vini Fantini avant de revenir chez Androni. L'équipe l'avait licencié pour utilisation d'hormones de croissance, exigeant le paiement d'une amende pour avoir enfreint le règlement intérieur en matière de dopage. Le coureur de Pescara vivait à Cappelletto sul Tavo depuis quelques années. »

[RMC Sports, 13.09.2021]

## **2015 - MARCHE - Bertrand Moulinet (Fra) : pris par la patrouille à une substance pas encore commercialisée**

Texte de Nicolas Herbelot : « Le marcheur, policier de profession, a été contrôlé positif à une nouvelle molécule (**FG-4592**) et perquisitionné. Il avoue. ' *Ils sont inconscients !*' En évoquant le contrôle positif du marcheur Bertrand Moulinet, 8<sup>e</sup> des JO de Londres sur 20 km, le médecin de l'équipe de France Jean-Michel Serra a des raisons de s'alarmer. '*A ma connaissance, c'est le premier cas au FG-4592. C'est une molécule nouvelle, qui vise à stimuler la production d'EPO chez les malades anémiés ou cancéreux. Son avantage pour les tricheurs, c'est qu'elle se prend oralement et plus par injection comme l'EPO. Mais on en était encore il y a peu à son étude clinique. D'où son nom de code. Ça fait peur que des sportifs puissent consommer des molécules pour lesquelles on n'a pas encore les connaissances totales des effets secondaires.*' »

C'est pourtant ce qu'à fait Bertrand Moulinet, fils d'un ex-recordman de France du 100 km, qui avouait sa "crise de conscience" vis-à-vis du dopage dans un entretien au *Monde* en 2012 : "*Mais je suis policier, je ne peux pas être du côté de la loi et de l'autre.*" A-t-il voulu prendre un raccourci après deux années de galère ? Hier, il ne souhaitait pas s'exprimer, réservant ses explications pour la justice et les commissions de discipline. Mais, sur son compte Facebook, il a tout reconnu : "*Les gendarmes de l'OCLAESP (Office central de lutte contre les atteintes à l'environnement et à la santé publique) sont venus à mon domicile pour effectuer une perquisition. J'ai reconnu avoir fait usage de cette molécule et déclaré vouloir renoncer à l'analyse de l'échantillon B. je ne peux que dire que les effets n'en valent pas le risque et que maintenant je vais devoir faire face aux conséquences de mes actes.*" ».

[L'Equipe, 24.04.2015]



Le marcheur Bertrand Moulinet (aujourd'hui Bertrand Yakovenko ayant pris officiellement le nom de son épouse), le premier testé positif au FG-4592

**2015 – DÉTECTION – Dr Jean-Pierre de Mondenard (Fra) : « La nouvelle molécule stimulant l'EPO n'a pas d'avenir »**



Le Parisien, 01.08.2015

## ➔ Réglementation

### 2004 - Liste Agence mondiale antidopage (AMA)

Depuis janvier, l'AMA édicte et publie au plan international, la seule liste faisant désormais référence pour l'ensemble du mouvement sportif. Même si le roxadustat et les stabilisateurs de facteurs inductibles par l'hypoxie (HIFs) n'y figurent pas, il est mentionné

à la section listée dans les méthodes interdites "Amélioration du transport d'oxygène" que l'érythropoïétine (EPO) est prohibée, y compris ses mimétiques, analogues et facteurs de libération, pendant et en dehors des compétitions.

**2011 – Liste AMA** : inscription des stabilisateurs de facteurs inductibles par l'hypoxie (HIFs)

Ils figurent au paragraphe 1 de la section 2.

## **S2. Hormones peptidiques, facteurs de croissance et substances apparentées.**

Les substances qui suivent et leurs facteurs de libération sont interdits :

**1. Agents stimulants de l'érythropoïétine** [par exemple érythropoïétine (EPO), darbépoétine (dEPO), méthoxy polyéthylène glycol-époétine béta (CERA), péginasatide (Hématide), stabilisateurs de facteurs inductibles par l'hypoxie (HIF)].

**2015 - Liste AMA** : le roxadustat (FG-4592) fait son apparition parmi les substances illicites.

## **S2. Hormones peptidiques, facteurs de croissance et substances apparentées et mimétiques**

Les substances qui suivent et les autres substances possédant une structure chimique similaire ou un (des) effet(s) biologique(s) similaire(s) sont interdites :

**1. Agonistes du récepteur de l'érythropoïétine :**

1.1 Agents stimulants de l'érythropoïèse (ESAs)

1.2 Agonistes non-érythropoïétiques du récepteur de l'EPO

**2. Stabilisateurs de facteurs inductibles par l'hypoxie (HIF)**, par exemple cobalt et FG-4592 ; et activateurs du HIF, par exemple xénon, argon.

**2022 - Liste AMA : S2 1.1.2 (roxadustat) – (sans changement pour 2023)**

**S2** – Hormones peptidiques, facteurs de croissance, substances apparentées et mimétiques

**Substances et méthodes interdites en permanence** (en et hors compétition)

Toutes les substances interdites de cette classe sont des substances non spécifiées.

Les substances qui suivent et les autres substances possédant une structure chimique similaire ou un (des) effet(s) biologique(s) similaire(s), sont interdites.

1. Erythropoïétines (EPO) et agents affectant l'érythropoïèse

Incluant sans s'y limiter :

1.1 Agonistes du récepteur de l'érythropoïétine

1.2 Agents activants du facteur inductible par l'hypoxie (HIF) : roxadustat (FG-4592)...

## **RÉFÉRENCES**

- Claire Condemine-Piron.** – Le trafic du dopage traque le traitement de l'anémie. FG-4592/ASP-1517. – AMPD Languedoc Roussillon, 2013, juin, pp 1-3
- Simon Drouin.** – Lutte antidopage : quand la science prend de l'avance sur les tricheurs. – La Presse.ca, 14.10.2015
- Alexandre Mazel .** – Dopage – La nouvelle EPO n'a pas d'avenir. – Aujourd'hui en France, 01.08.2015

4. **Dan Perez.** – Dopage – Enquête : la nouvelle Bombe à retardement. – L'Equipe, 30.09.2015
5. **Patrick Testuz.** – La molécule contre l'anémie qui dope les tricheurs. – 24heures.ch, 14.11.2015
- 

#### Index des sigles utilisés

<b>AMA</b>	Agence mondiale antidopage (fondée en 1999)
<b>AMPD</b>	Antenne médicale de prévention du dopage (fondée en 1999)
<b>EPO</b>	Erythropoïétine (commercialisée en France depuis 1989)
<b>ITIA</b>	The International Tennis Integrity Agency (Agence anticorruption et antidopage du tennis) [créée en janvier 2022 ; a pris la suite de Tennis Integrity Unit (2008-2020)]
<b>JO</b>	Jeux olympiques modernes organisés depuis 1896
<b>OCLAESP</b>	Office central de lutte contre les atteintes à l'environnement et à la santé publique (fondée en juin 2004)