

Collaboration entre une entreprise du médicament et les structures en charge de la lutte contre le dopage, le point de vue de l'entreprise

Professeur François CLOSTRE
Neuropharmacologue – Académie nationale de pharmacie – Groupe IPSEN

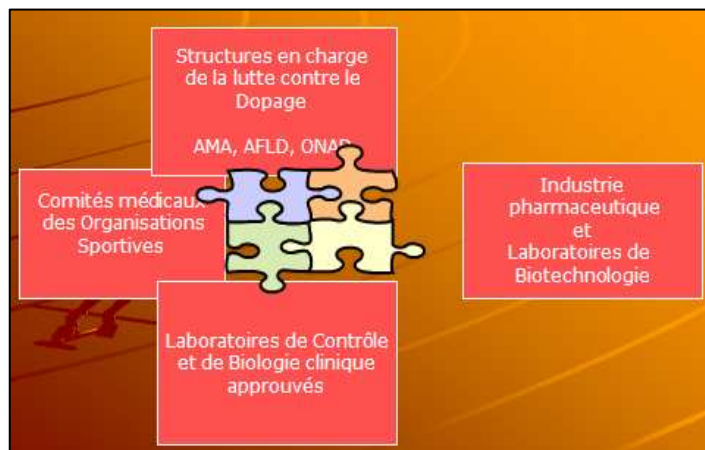
Je voudrais tout d'abord préciser que je participe à cette réunion au titre d'animateur de la cellule Pharmacologie de l'AFLD.

En guise d'introduction, je voudrais citer le regretté Jacques DE CEAURRIZ qui déclarait, il y a quelques années : « *Nous serons toujours en retard d'une innovation technologique. A peine une protéine (ou une nouvelle molécule) est-elle en phase d'essai clinique qu'elle est déjà détournée de son utilisation thérapeutique pour être utilisée par les sportifs de haut niveau. Notre unique marge de manœuvre consiste à réduire le fossé qui existe entre la mise en développement préclinique et clinique de nouveaux médicaments et leur détournement.* » Le but de mon intervention sera justement d'examiner les stratégies qui pourraient permettre de réduire ce « fossé ».

L'industrie pharmaceutique doit prendre conscience des risques importants pour elle qui peuvent résulter du détournement de certains de ses nouveaux produits en cours de Recherche et de Développement (R&D). Mais, pour cela, elle doit être, tout d'abord, informée et garder en mémoire que l'exemple à suivre est celui du laboratoire américain AMGEN pour qui la nécessité d'une pleine collaboration avec les autorités antidopage est une évidence devenue réalité.

Cette collaboration entre les entreprises du médicament et les structures en charge de la lutte contre le dopage peut être illustrée par un puzzle à quatre pièces :

- les structures en charge de la lutte contre le dopage,
- les comités médicaux des organisations sportives,
- les laboratoires de contrôle agréés
- et, enfin, l'industrie pharmaceutique.



En France, une trentaine de laboratoires peuvent être concernés.

◆	ABBOTT **	[Infectiologie, Virologie, Pneumologie, Urologie]
◆	AMGEN **	[Hématologie] L'exemple à suivre
◆	ASTRA ZENECA **	[Cancérologie, Cardiovasculaire, Antalgie, Gastro-entérologie, Pneumologie]
◆	AVENTIS **	[Antalgie, Asthme, Diabétologie, Cardiovasculaire, Infectiologie, Neurologie, Oncologie, Rhumatologie]
◆	BAXTER	[Anesthésiologie, Immunologie, Néphrologie]
◆	BAYER **	[Cardiovasculaire, Diabétologie, Infectiologie]
◆	BOEHRINGER INGELHEIM **	[Immunopathologie, Inflammation, Neurologie, Oncologie]
		[Cardiovasculaire, Neurologie, Pneumologie, VIH/SIDA]

Les principaux laboratoires pharmaceutiques en France

◆	BRISTOL MYERS SQUIBB (BMS) **	[Antalgie, Cardiovasculaire, Immunologie, Neurologie, Oncologie]
◆	DUPONT PHARMA	[Cardiovasculaire, Neurologie, VIH/SIDA]
◆	PIERRE FABRE *	[Odonto-stomatologie, Neurologie, Oncologie, Gynécologie, Urologie]
◆	FOURNIER *	[Gastro-entérologie, Métabolisme des lipides]
◆	GLAXO SMITHKLINE **	[Anesthésiologie, Cardiologie, Infectiologie, Neurologie, Oncologie, Pneumologie, Virologie]
◆	HOESCHT MARION ROUSSEL	[Diabétologie]
◆	INNOTHERA	[Phlébologie, Santé de la femme]
◆	IPSEN *	[Endocrinologie, Neurologie, Oncologie]

Les principaux laboratoires pharmaceutiques en France

◆	KNOLL	[Cardiovasculaire, Neurologie]
◆	LILLY **	[Cardiovasculaire, Endocrinologie, Infectiologie, Neurologie, Oncologie, Santé de la femme]
◆	MERCK LIPHA **	[Alcool et dépendances, Cardiovasculaire, Diabétologie, Endocrinologie]
◆	MERIEUX *	[Biologie spécialisée, Cyto-génétique, Génétique, Bactériologie, Hématologie, Virologie]
◆	NOVARTIS **	[Cardiovasculaire, Endocrinologie, Immunologie, Neurologie, Oncologie, Pathologie osseuse, Pneumologie, Transplantation]
◆	ONCOPHARM	[Oncologie]
◆	PFIZER **	[Allergologie, Cardiovasculaire, Diabétologie, Dysfonctionnement érectile, Infectiologie, Neurologie, Oncologie, Rhumatologie, Santé de la femme]

Les principaux laboratoires pharmaceutiques en France

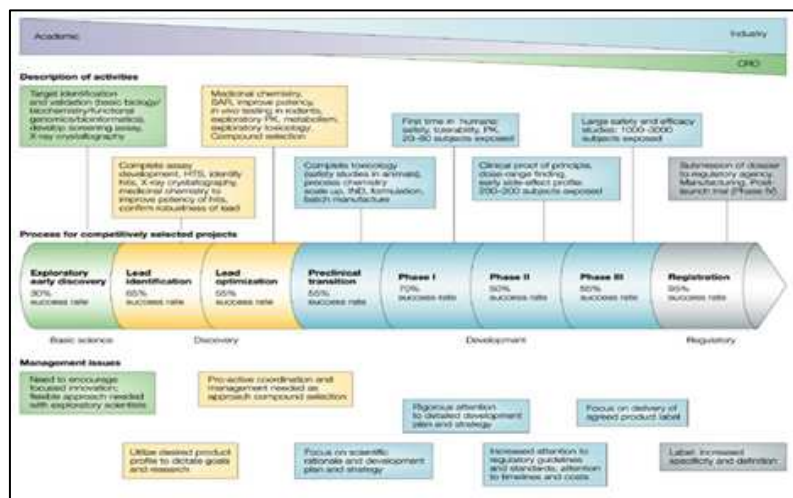
- ▲ **PHARMACIA** [Antalgie, Inflammation, Infectiologie, Oncologie, Ophtalmologie]
- ▲ **ROCHE **** [Cardiovasculaire, Mucoviscidose, Néphrologie, Neurologie, Obésité, Oncologie, Transplantation, VIH/SIDA]
- ▲ **SANOFI SYNTHELABO ****
[Cardiovasculaire, Médecine interne, Neurologie, Oncologie]
- ▲ **SCHERING PLOUGH ****
[Allergologie, Cardiovasculaire, Hépatologie, Infectiologie, Neurologie, Oncologie, Pneumologie, Rhumatologie, Toxicomanie]
- ▲ **SERVIER *** [Cardiovasculaire, Neurologie, Oncologie, Pathologie ostéo-articulaire]
- ▲ **TAKEDA** [Cardiovasculaire, Gastro-entérologie, Infectiologie, Oncologie, Gynécologie, Urologie]
- ▲ **3M SANTE** [Cardiovasculaire, Immunologie, Oncologie, Pneumologie]

Les principaux laboratoires pharmaceutiques en France

Avant d'examiner les étapes de la découverte d'un nouveau médicament pour savoir à partir de quel moment un laboratoire pourra disposer des méthodes d'analyses de ce produit, il faut rappeler que les méthodes de R&D ont considérablement évolué depuis quelques années. En un siècle, on est passé de l'empirisme à la chimie, des petites molécules aux peptides, puis aux protéines, pour en arriver enfin au génome.

Il en est de même pour les stratégies de recherche. La première, la chimie thérapeutique, née avec les synthèses de l'aspirine puis de celles des sulfamides, consistait à synthétiser des molécules avant de les tester sur des modèles animaux qui devaient être le plus proche possible de la physiopathologie des maladies humaines. La découverte, en 1948, des récepteurs a donné naissance à la biochimie moléculaire, dont le but était, et est toujours, de découvrir des agonistes ou des antagonistes de ces récepteurs, mais aussi d'enzymes ou de canaux ioniques qui leurs sont associés.. A la fin des années 1980 sont apparus les biotechnologies avec les protéines recombinantes, les anticorps monoclonaux et les lignées d'animaux transgéniques. Enfin, apparurent il y a 10 ans la génomique et la protéomique qui sont à la source d'une nouvelle forme de dopage : le dopage génétique.

A partir de quel moment un laboratoire pharmaceutique peut-il transmettre des renseignements sur les méthodes d'analyse d'un médicament en cours de développement ?



Les étapes de la R&D d'un nouveau médicament

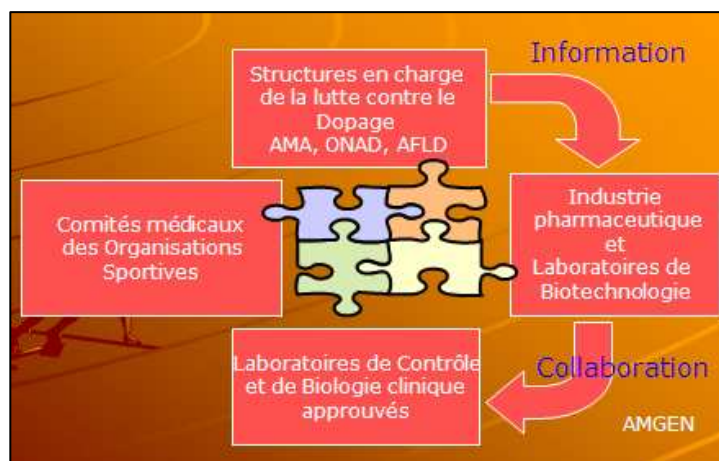
Avant de répondre à cette question, il faut préalablement rappeler que la recherche et le développement d'un nouveau médicament c'est 10 à 15 ans de recherches et une dépense comprise entre 600 millions et 1 milliard d'euros.

On commence par identifier et valider la cible thérapeutique à atteindre (gène, récepteur, protéine...) avant de procéder à un criblage (*screening*) sur des récepteurs, des enzymes ou des cellules afin de rechercher le produit ayant le meilleur rapport Efficacité / Sécurité. Ensuite vient le développement pré-clinique. C'est à ce stade que se situe la mise au point des méthodes d'analyse du nouveau produit, et que le laboratoire sera en mesure, s'il l'accepte, de fournir aux laboratoires agréés. Après une demande d'autorisation à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), se succéderont les différentes phases cliniques, la phase I, sur des volontaires sains, puis les phases II et III sur des malades. L'efficacité est quantifiée à travers des études de grande échelle. Enfin, la demande d'autorisation de mise sur le marché est déposée.

Au 1^{er} janvier 2010, 688 nouvelles études cliniques de phase III ont été identifiées, menées dans 18 axes thérapeutiques, réalisées dans 68 pays différents sur 140 46 patients.

Après ces différents rappels concernant les étapes de la R&D d'un nouveau médicament, et avant de proposer une stratégie de collaboration entre les structures chargées de la lutte contre le dopage et l'industrie pharmaceutique, il est nécessaire d'identifier les pistes pharmacologiques sensibles, c'est à dire celles qui pourraient bien être détournées à des fins de dopage. Ces pistes sont nombreuses et on est loin de toutes les connaître. On peut cependant en citer quelques unes : en commençant, évidemment, par les dérivés de l'EPO, synthétiques comme l'hématide ou modulateurs comme le FG-2216, sans oublier les biosimilaires ; les agonistes de la thrombopoïétine ; tous les produits qui agissent sur les mécanismes liés à l'hypoxie, au métabolisme des acides gras, à l'équilibre protéique musculaire ; les activateurs de la consommation des graisses ou, encore, les inhibiteurs d'aromatase. Il existe également de nombreuses pistes dans le domaine de la psychopharmacologie. Ce ne sont que quelques exemples. Au chapitre des pistes biotechnologiques, mentionnons les hormones de croissance et leurs dérivés, les facteurs de croissance musculaire ou vasculaire, les inhibiteurs de myostatine. Enfin, existe aussi toutes les piste cellulaires : cellules souches embryonnaires, de moelle osseuse et mésenchymateuses, par exemple.

La stratégie proposée consiste, en premier lieu, à informer l'industrie pharmaceutique, afin de lui proposer de fournir aux laboratoires de contrôle agréés, le cas échéant, les moyens de détection d'un nouveau produit qui serait testé comme dopant.



Des suggestions de stratégie

Il s'agirait de définir avec l'industrie pharmaceutique une charte d'entente mutuelle dont l'un des objectifs serait l'institution d'une veille scientifique permanente pour les pistes sensibles (possibilités de détournement de certains médicaments).

Ces dispositions sont-elles déjà en place ? Sont-elles trop ambitieuses ?

Une campagne d'information préalable des Autorités compétentes dans ce domaine auprès de l'Industrie Pharmaceutique, mais aussi, de l'AFSSAPS et du LEEM, le syndicat des Entreprises du Médicament, menée au plus haut niveau, nous paraîtrait très utile

Questions-réponses avec l'amphithéâtre

Docteur Fabien PILLARD

Voici quelques années, un rapport du Sénat belge estimait que seulement 20 % de la production mondiale d'EPO n'était justifiée au regard de la demande thérapeutique potentielle.

Professeur François CLOSTRE

Ce chiffre me surprend. J'ai eu l'occasion de participer à une réunion organisée par AMGEN au Centre national du Rugby à Marcoussis. Ce laboratoire se livre à une recherche extrêmement sérieuse.

Des laboratoires travaillent-ils directement pour le dopage ? Je ne le pense pas. Vu le coût des investissements, cela serait étonnant.

Par contre, il existe un grand nombre de sites internet vendant toutes sortes de produits, même au stade de la recherche et développement.

Docteur Gilbert ABOUSSOUAN

Les organismes de lutte contre le dopage sont-ils informés des études que les laboratoires préparent ?

Professeur François CLOSTRE

La question est au cœur du problème. Pour informer les laboratoires, il faut que l'AFLD commence par identifier les pistes sensibles et lance une première campagne d'information, en proposant aux laboratoires une charte d'entente mutuelle. En prenant toutes les précautions nécessaires, il faut envisager un rapprochement avec les laboratoires. Ceux-ci pourraient cependant avoir quelques réticences pour des raisons juridiques et commerciales.

Patrick MAGALOFF

Une collaboration se met en place entre les laboratoires fabriquant des molécules et les autorités de lutte contre le dopage, notamment sur les EPO de troisième génération.

Professeur Jean-Yves PETIT

Comment les sportifs peuvent-ils être informés des essais de nouvelles molécules en milieu hospitalier, compte tenu des précautions que prennent les laboratoires, et comment peuvent-ils s'en procurer ?

Professeur François CLOSTRE

Dans la stratégie de recherche et de développement d'un nouveau médicament, il est nécessaire de déclarer les essais cliniques à l'AFSSAPS. Malheureusement, un collaborateur indélicat peut révéler des informations sur une étude à laquelle il a participé. Il est nécessaire de se montrer extrêmement prudent. Les sites qui mettent des produits à disposition sur internet, incluent dans leurs listes des intermédiaires de synthèse servant à fabriquer des molécules en phase II ou III de développement. Les professionnels du dopage ont très probablement connaissance de ces sites. Précisons toutefois qu'il est très difficile, compte tenu des précautions prises, de quitter un laboratoire avec 10 grammes d'une molécule en phase d'essais cliniques.

Robert BERTRAND

A partir de quelle phase de développement les sportifs parviennent-ils à se procurer des molécules ? Quel intérêt ont les laboratoires à collaborer avec les agences de lutte contre le dopage ?

Professeur François CLOSTRE

A partir de la phase III, les travaux donnent lieu à des publications, en particulier dans le *JAMA* ou le *New England Journal of Medicine*. Il reste ensuite à s'en procurer. Nos adversaires sont, malheureusement, assez informés des mécanismes d'action. J'ignore quel intérêt ont les laboratoires à collaborer. Les dirigeants de ceux que je connais bien seront à l'écoute et comprendront que le détournement d'une hormone de croissance par les spécialistes du dopage pourrait en condamner le développement. Il est également probable que certains laboratoires refusent de collaborer et d'échanger. J'ose croire qu'une telle initiative ne rencontrera pas une hostilité de principe.

Docteur Roland QUESTEL

Ne pensez-vous pas que le marché des molécules améliorant la performance présente un intérêt certain pour l'armée ?

Professeur François CLOSTRE

Les militaires disposent de leurs propres centres de recherche, consacrés à l'amélioration de la performance, à la radioprotection, etc. Malheureusement, je ne peux vous répondre de manière précise.

Jean-Pierre BOURELY

J'ai introduit mon propos par ce projet de collaboration, qui rejoint votre initiative. Il serait utile que nous nous rencontrions. Ce projet est né durant la présidence française de l'Union européenne, à l'initiative de la Ministre de la Santé et des Sports et de l'AMA. L'AFLD y était associée. Il a abouti à une déclaration d'intention le 18 novembre 2008, signée par l'AMA, par l'AFSSAPS, le Ministère et le LEEM (Les Entreprises du Médicament). Il s'agit d'un sujet complexe comportant des enjeux majeurs. Il est difficile d'inciter les acteurs à divulguer leurs projets et stratégies. Nous avons besoin de votre réflexion. Nous avons tenté de développer ce projet à l'échelle européenne, rencontrant malheureusement certaines frilosités. Nous allons maintenant développer ce processus, d'abord dans une dimension franco-française et expérimentale, en nous efforçant d'apporter toutes les garanties en matière de secret industriel. Ainsi, les entreprises seront peut-être convaincues de s'engager dans une démarche de qualité vis-à-vis du public. Nos amis allemands ont également commencé à explorer ces pistes.

Docteur Michel TREGARO, médecin-conseiller, Direction Régionale de la Jeunesse, des Sports et de la Cohésion Sociale (DRJSCS) de Bretagne

Est-il possible de conditionner l'AMM d'un médicament à la fourniture d'un test de dépistage pour les laboratoires agréés ?

Professeur François CLOSTRE

C'est une piste à envisager. Des études de pharmacocinétique solides sont nécessaires pour déposer l'AMM. Concernant le génome ou les cellules, la question est plus complexe. Néanmoins, il s'agit d'une excellente suggestion pour les molécules sensibles.

Patrick MAGALOFF

Dans la liste des produits interdits figure le GW1516, qui est une molécule en phase de préparation, ce qui nous indique que le laboratoire producteur a collaboré avec l'AMA.