



HAL
open science

Rationnel de développement et stratégie d'enregistrement d'Odanacatib dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique

Sigrid Andrä

► **To cite this version:**

Sigrid Andrä. Rationnel de développement et stratégie d'enregistrement d'Odanacatib dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Sciences pharmaceutiques. 2013. dumas-00862144

HAL Id: dumas-00862144

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00862144>

Submitted on 16 Sep 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2013

N°

RATIONNEL DE DEVELOPPEMENT ET STRATEGIE D'ENREGISTREMENT
D'ODANACATIB DANS LE TRAITEMENT DE L'OSTEOPOROSE
POST-MENOPAUSIQUE.

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

SIGRID ANDRÄ

Née le 21 juin 1989 à Echirolles (38)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE
GRENOBLE le 4 septembre 2013

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : Mr le Professeur Christophe RIBUOT

Membres du jury :

Mme le Professeur Michèle GERMAN, Directrice de thèse

Mr le Professeur Denis WOUESSIDJEWE

Mme le Docteur Sylvaine CONTAT

*La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation
aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs
auteurs.*

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



Doyen de la Faculté : **M. Christophe RIBUOT**
Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2012-2013

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES (n=11)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=6)

CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

PROFESSEUR EMERITE (n=1)

GRILLOT	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (L.A.P.M)
---------	-------	--

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (n=31)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BELAIDI-CORSAT	Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)

Dernière mise à jour : 19/02/2013

Rédacteur : LANTOU FAURE ; Secrétaire doyen Pharmacie

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique (Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie (D.P.M)

MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=3)

ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
BUSSER	Benoit	Pharmacie (MCU-PH-IAB-INSERM)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I/MCU-PH)

PROFESSEUR CERTIFIE (PRCE) (n=2)

FITE	Andrée	P.R.C.E
GOUBIER	Laurence	P.R.C.E

UFR de Pharmacie de Grenoble



DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=4)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)
DON	Martin	Laboratoire TIMC-IMAG

PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG) (n=1)

GAUCHARD	Pierre-Alexis	(D.P.M)
----------	---------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

SUEUR	Charlotte	Virologie (U.V.H.C.I)
VAN NOOLEN	Laetitia	Biochimie Toxicologie (HP2-DBTP-BGM)

ATER (n= 6)

DAYDE David	ATER	Parasitologie Mycologie (J.R)
FAVIER Mathieu	ATER	Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)
HADDAD-AMAMOU Anis	ATER	Laboratoire de Pharmacie Galénique
HENRI Marion	ATER	Physiologie – Laboratoire HP2 (JR)
LEHMANN Sylvia	ATER	Biochimie Biotechnologie (JR)
REGENT-KLOEKNER Myriam	ATER	Biochimie (LECA-UJF)

MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=9)

CAVAREC	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Laboratoire (TIMC-IMAG)
MELAINE	Feriel	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2(JR)
NASRALLAH	Chady	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2(JR)
THOMAS	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
LECERF-SHMIDT	Florine	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Pharmacochimie (DPM)
BERTHOIN	Lionel	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Laboratoire (TIMC-IMAG-THEREX)
MORAND	Jessica	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Laboratoire HP2 (JR)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : 19/02/2013

Rédacteur : LANTOU FAURE ; Secrétaire doyen Pharmacie

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

REMERCIEMENTS

à Monsieur Christophe RIBUOT, professeur et doyen de la Faculté de Pharmacie de Grenoble, qui a accepté de présider le jury de cette thèse. Je tiens aussi à lui exprimer ma reconnaissance pour m'avoir fait aimer la pharmacologie dont il s'est montré si passionné pendant ses cours.

à Madame Michèle GERMAN, professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris XI, Directrice de thèse, qui m'a soutenue dans mon projet professionnel, guidée et encadrée pour cette thèse. Je la remercie aussi de m'avoir acceptée dans son Master II prestigieux qui m'a ouvert la voie des affaires réglementaires internationales.

à Monsieur Denis WOUESSIDJEWÉ, professeur à la Faculté de Pharmacie de Grenoble, qui m'a suivie dans mon cursus depuis la première année jusqu'au Projet Médicament réalisé dans son laboratoire. Qu'il soit aussi remercié pour ses cours de galénique toujours passionnants.

à Madame Sylvaine CONTAT, docteur en Pharmacie, qui a accepté de faire partie de mon jury de thèse, après m'avoir accueillie à maintes reprises comme stagiaire en officine. Je la remercie aussi de m'avoir aidée par ses conseils à faire des choix au long de ces années d'étude.

à Mesdames Catherine MOURRIER et Sandrine PAMIES, docteurs en Pharmacie, pour leur accueil et leurs conseils lors de mes stages en officine.

à ma famille, toujours à mes côtés, m'apportant complicité, conseils et soutien pour mener à bien mes projets, et à mes amis et amies, très proches ou plus éloignés, qui ont enrichi mes années d'études par leur fidèle présence.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	5
TABLE DES MATIERES	6
LISTE DES FIGURES.....	11
LISTE DES TABLEAUX.....	13
ABREVIATIONS.....	14
1 INTRODUCTION.....	16
2 GENERALITES SUR L'OSTEOPOROSE POST-MENOPAUSIQUE.....	17
2.1 RAPPELS DE LA STRUCTURE ANATOMIQUE ET PHYSIOLOGIQUE DE L'OS	17
2.1.1 Fonctions physiologiques des os	17
2.1.2 Les différents types d'os	17
2.1.3 Le tissu osseux.....	17
2.1.4 Cellules osseuses.....	18
2.1.4.1 Les ostéoblastes.....	18
2.1.4.2 Les ostéoclastes.....	19
2.1.4.3 Les ostéocytes	19
2.1.4.4 Les cellules bordantes	19
2.1.5 Le remodelage osseux	20
2.1.6 Evolution de la masse osseuse	21
2.1.6.1 La croissance osseuse.....	22
2.1.6.2 La stabilité de la masse osseuse	22
2.1.6.3 Le vieillissement osseux.....	23
2.2 DEFINITION DE L'OSTEOPOROSE POST-MENOPAUSIQUE	23
2.3 PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OSTEOPOROSE POST-MENOPAUSIQUE	24
2.4 DIAGNOSTIC DE L'OSTEOPOROSE POST-MENOPAUSIQUE	26
2.4.1 Interrogatoire et examen clinique	27
2.4.2 Techniques d'imagerie.....	28
2.4.2.1 Les radiographies conventionnelles	28
2.4.2.2 L'ostéodensitométrie	28
2.4.2.2.1 L'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA).....	29
2.4.2.2.2 La tomographie quantitative par ordinateur (TQO)	30
2.4.2.2.3 L'ultrasonographie quantitative (QUS).....	30
2.4.2.2.4 L'histomorphométrie	31
2.4.3 Marqueurs osseux	31
2.5 EVALUATION DU RISQUE DE FRACTURE ET DECISION THERAPEUTIQUE	32
2.6 TRAITEMENTS DE L'OSTEOPOROSE POST-MENOPAUSIQUE	35

2.6.1	<i>Les méthodes préventives</i>	35
2.6.2	<i>Les traitements curatifs</i>	36
2.6.2.1	Les biphosphonates	36
2.6.2.1.1	Description des biphosphonates et de leur mécanisme d'action	36
2.6.2.1.2	Pharmacocinétique.....	37
2.6.2.1.3	Indications thérapeutiques	38
2.6.2.1.4	Efficacité	39
2.6.2.1.5	Place dans la stratégie thérapeutique	39
2.6.2.1.6	Remboursement	39
2.6.2.1.7	Effets indésirables.....	39
2.6.2.1.8	Les contre-indications.....	39
2.6.2.2	Le ranélate de strontium (Protelos®)	40
2.6.2.2.1	Description du ranélate de strontium et du mécanisme d'action	40
2.6.2.2.2	Pharmacocinétique.....	40
2.6.2.2.3	Efficacité.....	40
2.6.2.2.4	Indication thérapeutique.....	40
2.6.2.2.5	Effets indésirables.....	40
2.6.2.2.6	Place dans la stratégie thérapeutique.....	41
2.6.2.2.7	Remboursement	41
2.6.2.2.8	Effets indésirables.....	42
2.6.2.2.9	Contre-indications.....	42
2.6.2.3	Le denosumab (Prolia®)	42
2.6.2.3.1	Description du dénosumab et de son mécanisme d'action	42
2.6.2.3.2	Pharmacocinétique	42
2.6.2.3.3	Efficacité.....	42
2.6.2.3.4	Indication thérapeutique.....	43
2.6.2.3.5	Place dans la stratégie thérapeutique.....	43
2.6.2.3.6	Remboursement	43
2.6.2.3.7	Effets indésirables.....	43
2.6.2.3.8	Contre-indications.....	43
2.6.2.4	Les SERM (modulateurs spécifiques de l'activation des récepteurs des œstrogènes).....	43
2.6.2.4.1	Description des SERM et de leur mécanisme d'action	43
2.6.2.4.2	Pharmacocinétique.....	44
2.6.2.4.3	Efficacité.....	44
2.6.2.4.4	Indication thérapeutique.....	44
2.6.2.4.5	Place dans la stratégie thérapeutique.....	44
2.6.2.4.6	Remboursement	44
2.6.2.4.7	Effets indésirables.....	44
2.6.2.4.8	Contre-indications.....	44
2.6.2.5	Le tériparatide (Forsteo®).....	45
2.6.2.5.1	Description du tériparatide et de son mécanisme d'action	45
2.6.2.5.2	Pharmacocinétique.....	45

2.6.2.5.3	Efficacité.....	45
2.6.2.5.4	Indication thérapeutique.....	45
2.6.2.5.5	Place dans la stratégie thérapeutique.....	45
2.6.2.5.6	Remboursement	45
2.6.2.5.7	Effets indésirables.....	45
2.6.2.5.8	Contre-indications.....	46
2.6.2.6	Le traitement hormonal substitutif (THS)	46
2.7	STRATEGIE THERAPEUTIQUE ET DUREE DES TRAITEMENTS	46
2.8	EPIDEMIOLOGIE DE L'OSTEOPOROSE POST- MENOPAUSIQUE.....	48
2.8.1	<i>Dans le monde</i>	49
2.8.2	<i>En Europe</i>	49
2.8.2.1	Prévalence	49
2.8.2.2	Incidence des fractures	50
2.8.3	<i>Selon le pays d'enregistrement</i>	50
2.8.3.1	France.....	50
2.8.3.2	Suisse	51
2.8.3.3	Etats-Unis	51
2.8.3.4	Canada	52
2.8.3.5	Japon	52
2.8.3.6	Australie.....	52
3	BESOIN D'UN NOUVEAU MEDICAMENT DANS L'OSTEOPOROSE POST- MENOPAUSIQUE	53
3.1	INTERET DE DEVELOPPER UN NOUVEAU MEDICAMENT DANS L'OSTEOPOROSE POST- MENOPAUSIQUE	53
3.1.1.	<i>Pathologie</i>	53
3.1.2	<i>Perspective démographique inquiétante</i>	54
3.1.3	<i>Limites des traitements commercialisés</i>	55
3.1.4	<i>Fardeau économique</i>	57
3.1.4.1	Prévisions et estimations	57
3.1.4.2	Etude du coût de la maladie en France	59
3.1.4.2.1	Coûts directs médicaux	59
3.1.4.2.1.1	Les coûts d'hospitalisation	59
3.1.4.2.1.2	Les coûts liés aux traitements médicamenteux	60
3.1.4.2.1.3	Le coût des soins dentaires	61
3.1.4.2.1.4	Le coût des soins de suite et de réadaptation	61
3.1.4.2.2	Coûts directs non médicaux	61
3.1.4.2.3	Coûts indirects	62
3.1.4.2.4	Coûts intangibles	62
3.1.4.2.5	Coût global	62
3.1.5	<i>Co-morbidité</i>	63
3.1.6	<i>Conclusion générale</i>	64

3.2	INTERET DU DEVELOPPEMENT DE L'ODANACATIB DANS L'OSTEOPOROSE POST-MENOPAUSIQUE	64
3.2.1	<i>Molécules actuellement en développement</i>	64
3.2.2	<i>Découverte d'une nouvelle voie pharmacologique</i>	65
3.2.2.1	Un point de départ : les cathepsines	66
3.2.2.2	Une cible : la cathepsine K.....	66
3.2.3	<i>Choix d'une molécule à développer</i>	67
3.2.3.1	Mécanisme d'action de l'odanacatib	68
3.2.3.1.1	1 ^{er} mécanisme d'action	68
3.2.3.1.2	2 ^{ème} mécanisme d'action	69
3.2.4	<i>Voie d'administration et forme pharmaceutique</i>	69
3.3	CONCLUSION GENERALE	71
4	PROPOSITION D'UNE STRATEGIE D'ENREGISTREMENT D'UNE NOUVELLE MOLECULE DANS LE TRAITEMENT DE L'OSTEOPOROSE POST-MENOPAUSIQUE : CAS DE L'ODANACATIB	73
4.1	PLACE DE LA STRATEGIE D'ENREGISTREMENT DANS LE CYCLE DE VIE DU MEDICAMENT	73
4.2	FACTEURS DE DECISION DE LA STRATEGIE D'ENREGISTREMENT.....	73
4.2.1	<i>Concurrence</i>	73
4.2.2	<i>Etude pharmaco-économique</i>	74
4.2.3	<i>Epidémiologie</i>	74
4.2.4	<i>Caractéristiques culturelle et démographique du pays</i>	74
4.2.5	<i>Contexte politique du pays</i>	78
4.2.6	<i>Contexte économique du pays</i>	78
4.2.7	<i>Système de santé</i>	79
4.2.8	<i>Stratégie gouvernementale en santé</i>	80
4.2.9	<i>Marché du médicament</i>	80
4.2.10	<i>Réglementation</i>	80
4.2.11	<i>Chiffre d'affaires du laboratoire</i>	82
4.3	STRATEGIE D'ENREGISTREMENT PROPOSEE POUR ODANACATIB	83
4.3.1	<i>Introduction</i>	83
4.3.2	<i>Explication de la stratégie d'enregistrement</i>	83
4.3.3	<i>Enregistrements de première vague</i>	89
4.3.3.1	L'EUROPE	89
4.3.3.2	LES ETATS-UNIS.....	93
4.3.3.3	LE JAPON	96
4.3.3.4	LA SUISSE	99
4.3.3.5	LE CANADA.....	101
4.3.3.6	L'AUSTRALIE.....	103
4.3.4	<i>Enregistrement de deuxième vague</i>	104
4.3.4.1	LE BRESIL	104

4.4	CONCLUSION DE LA STRATEGIE D'ENREGISTREMENT	106
4.5	PERPECTIVES D'ENREGISTREMENT	107
4.5.1	<i>Le dépôt de brevet</i>	107
4.5.2	<i>Une nouvelle indication d'intérêt thérapeutique majeur</i>	108
4.5.3	<i>La population pédiatrique</i>	108
4.5.4	<i>L'automédication</i>	109
4.5.4.1	1er critère : danger direct ou indirect	109
4.5.4.2	2ème critère : Utilisation incorrecte connue.....	110
4.5.4.3	3ème critère : Nouvelle substance.....	110
4.5.4.4	4ème critère : Injectable	110
5	CONCLUSION GENERALE	112
6	REFERENCES.....	113

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Coupe d'un os long.....	17
Figure 2 : Le remodelage osseux.....	21
Figure 3 : Evolution de la masse osseuse chez la femme et chez l'homme au cours de la vie	22
Figure 4 : Os ostéoporotique	25
Figure 5 : Facteurs de risque de fracture ostéoporotique	32
Figure 6 : Facteurs intrinsèques et extrinsèques de risque de chute.....	33
Figure 7 : Questionnaire du FRAX®	34
Figure 8 : Seuil d'intervention thérapeutique en fonction de la valeur du FRAX® pour fracture majeure de l'ostéoporose selon l'âge en France	34
Figure 9 : Historique des traitements pour l'ostéoporose post-ménopausique	35
Figure 10 : Comparaison entre pyrophosphate et biphosphonate	36
Figure 11 : Stratégies thérapeutiques dans l'ostéoporose post-ménopausique en France selon la HAS	47
Figure 12 : Pourcentage de femmes atteintes d'ostéoporose en fonction des tranches d'âges dans 5 états européens (Allemagne, Espagne, Italie, France, Royaume-Uni) en 2011	50
Figure 13 : Répartition des cas d'ostéoporose post-ménopausique dans le monde en 1990 et 2050	55
Figure 14 : L'odanacatib	68
Figure 15 : Interactions entre l'odanacatib et la cathepsine K	68
Figure 16 : Blocage des vésicules intracellulaires	69
Figure 17 : Evolution des voies d'administration des médicaments en 2001, 2002 et 2008 ..	71
Figure 18 : Place de la stratégie d'enregistrement	73
Figure 19 : Carte de la densité de la population mondiale en 2013	75
Figure 20 : Espérance de vie dans le monde en 2013	75
Figure 21 : Carte sur la répartition de la population âgée dans le monde en 2013.....	76
Figure 22 : Carte sur la répartition de la jeunesse dans le monde en 2013	76

Figure 23 : Causes principales de décès dans le monde en 2013	77
Figure 24 : Démocraties du monde en 2013	78
Figure 25 : Coopérations économiques mondiales en 2013.....	79
Figure 26 : Marché et croissance des différentes zones du monde	85
Figure 27 : Evolution du classement des vingt premières économies mondiales en 2011	86
Figure 28 : Carte de l'enregistrement proposé en première et deuxième vague pour l'odanacatib dans le monde	88
Figure 29 : Cycle de vie du médicament.....	107

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Scores de DMO en unités d'écart-types	24
Tableau 2 : Indications thérapeutiques des biphosphonates.....	38
Tableau 3 : Prévalence des fractures de la hanche en France chez les femmes.....	51
Tableau 4 : Récapitulatif des traitements commercialisés en France en 2013.....	56
Tableau 5 : Dépenses induites pour la première année suivant la fracture de hanche	63
Tableau 6 : Molécules en développement dans l'ostéoporose post-ménopausique dans le monde au 15 mars 2013.....	65
Tableau 7 : Voies d'administration et formes pharmaceutiques	70
Tableau 8 : Zones climatiques ICH	82
Tableau 9 : Termes d'une analyse SWOT	111

ABREVIATIONS

AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
AM :	Assurance Maladie
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et autres produits de santé
ANVISA :	Agence Nationale de Vigilance Sanitaire
ARTG:	Australian Register of Therapeutic Goods
ATP:	Adénosine TriPhosphate
AVCI :	Années de Vie Corrigées du facteur d'Invalidité
BPC :	Bonnes Pratiques Cliniques
BPF :	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPL :	Bonnes Pratiques de Laboratoire
BMU :	Basal Multicellular Unit
BRICS :	Brésil, Russie, Inde, Chine, Afrique du Sud
CDER:	Center for Drug Evaluation and Research
CE :	Commission Européenne
CHMP:	Committee of Human Medicine Product
CIM-10 :	Classification internationale des maladies, 10ème édition
CLV :	Certificat de Libre Vente
CTD :	Common Technical Document
CPP :	Certificat de Produit Pharmaceutique
DMO :	Densité Minérale Osseuse
DRESS :	Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques
DREES :	Drug Rash Eosinophilia and Systemic Symptoms
DS :	Déviation Standard
DXA :	Absorptiométrie biphotonique à rayons X
EMA:	European Medicine Agency
ERA:	Environmental Risk Assessment
EOP:	End Of Phase
EVT:	Evenement Thrombolique veineux
FDA:	Food and Drug Administration
FRAX:	Fracture Risk Assessment Tool
Gn-RH:	Gonadotropin Releasing Hormone
HAS :	Haute Autorité de Santé

ICH :	International Conference on Harmonisation
IGF :	Insulin Growth Factor
IL :	Interleukine
IND :	Investigational New Drug
IV :	IntraVeineuse
MCSF :	Macrophage Colony Stimulating Factor
MERCOSUR :	Mercado Comun del Sur
MHLW :	Ministry of Health, Labour and Welfare
NDA :	New Drug Approbation
OEB :	Office Européen des Brevets
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
OPG :	Osteoprotégérine
PDCO :	Paediatric Committee
PGR :	Plan de Gestions de Risques
PIP :	Plan d'Investigation Pédiatrique
PMDA :	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PMSI :	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PRAC :	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PTH :	Parathormone
PTL :	Product Team Leader
QUS :	Ultrasons quantitatifs
RANK :	Récepteur activateur des facteurs Kappa B nucléaires
RANK-L :	RANK Ligand
RCP :	Résumé des Caractéristiques du Produit
SERMS :	Modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes
SIDA :	Syndrome de l'ImmunoDéficiency Acquis
SMR :	Service Médical Rendu
SWOT :	Strengths Weaknesses Opportunities Threats
TGA :	Therapeutic Goods Administration
TGF :	Transforming Growth Factor
THS :	Traitement Hormonal Substitutif
TNF :	Tumor Necrosis Factor
TQO :	Tomographie quantitative par ordinateur
UVB :	UltraViolets B

1 INTRODUCTION

L'ostéoporose est une maladie du squelette caractérisée par une faible masse osseuse et une altération de la microarchitecture du tissu osseux. Elle rend les patient(e)s vulnérables aux fractures et entraîne une altération de la qualité de vie avec des conséquences potentiellement sévères : invalidité et décès précoces.

Cette pathologie est devenue un réel problème de santé publique en raison des coûts importants qu'elle engendre pour la société et du vieillissement de la population qui va augmenter sa prévalence dans les années à venir. Sa prise en charge est devenue primordiale.

De nombreux médicaments de l'ostéoporose post-ménopausique existent, mais ils présentent néanmoins des limites. Le développement de nouveaux traitements s'avère donc essentiel. Les meilleures connaissances sur les cellules osseuses et les communications cellulaires ainsi que l'amélioration des techniques de diagnostic permettent de découvrir des cibles de traitements plus spécifiques avec des mécanismes d'action innovants.

Dans ce travail, je présenterai dans une première partie, un état des connaissances sur l'ostéoporose post-ménopausique et les différents traitements actuellement disponibles.

Dans une deuxième partie, nous nous intéresserons à l'odanacatib, nouvelle entité chimique inhibitrice des cathepsines K actuellement en développement, qui montre des résultats prometteurs dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Nous exposerons les éventuels arguments qui ont pu pousser la mise sur le marché de ce nouveau traitement.

Dans une dernière partie, nous établirons une liste exhaustive de critères sur lesquels se base un laboratoire pharmaceutique pour élaborer une stratégie d'enregistrement en vue de la mise sur le marché d'un nouveau médicament puis nous proposerons une stratégie internationale d'enregistrement de l'odanacatib dans différents pays du monde.

2 GENERALITES SUR L'OSTEOPOROSE POST-MENOPAUSIQUE

2.1 RAPPELS DE LA STRUCTURE ANATOMIQUE ET PHYSIOLOGIQUE DE L'OS

2.1.1 FONCTIONS PHYSIOLOGIQUES DES OS (1)

Les os, de structure rigide, possèdent trois fonctions principales : une fonction mécanique pour le soutien de l'organisme et la locomotion, une fonction de protection des organes vitaux et de la moelle osseuse hématopoïétique ainsi qu'une fonction métabolique avec un réservoir d'ions et de minéraux, principalement calcium, phosphore et magnésium, rapidement mobilisables en cas de déséquilibre dynamique.

2.1.2 LES DIFFERENTS TYPES D'OS (2)

Sur le plan macroscopique, on distingue quatre types d'os : les os longs comprenant une diaphyse, deux épiphyses (extrémités de l'os) et une métaphyse (cœur de l'os) responsable de sa croissance ; les os courts (poignet et cheville) ; les os irréguliers des vertèbres et les os plats (sternum et crâne).

2.1.3 LE TISSU OSSEUX

En microscopie, on différencie deux types de tissus osseux : l'os compact et l'os trabéculaire (figure 1).

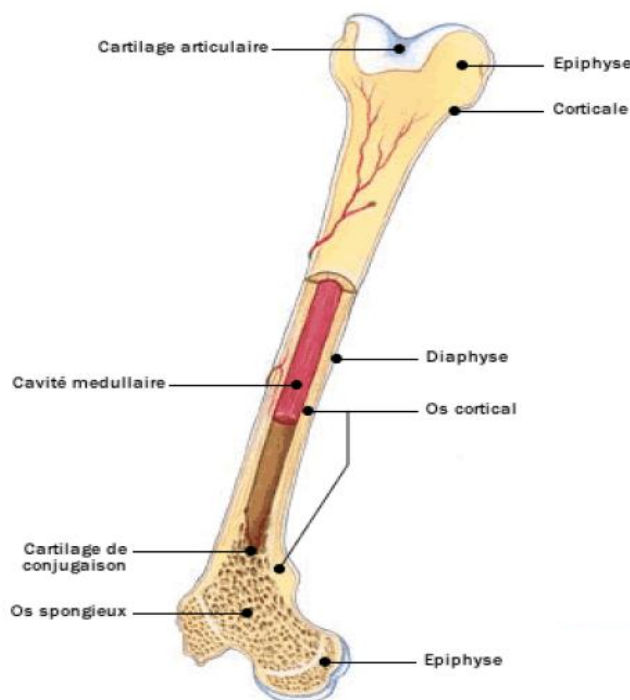


Figure 1 : Coupe d'un os long

L'os compact ou os cortical constitue la majeure partie de la diaphyse des os longs et entoure les os plats. C'est un tissu osseux dense qui représente 80% de la masse osseuse. Son rôle majeur est le soutien.

L'os trabéculaire ou os spongieux est situé au niveau des métaphyses des os longs et à la partie centrale des os plats. C'est une trame irrégulière de tissu osseux (travées) qui représente 20% de la masse osseuse. Il est le siège d'une activité métabolique intense.

Les vertèbres sont formées de 50% d'os trabéculaire et 50% d'os cortical. Le col fémoral est composé, quant à lui, de 30% d'os trabéculaire et de 70% d'os cortical.

Par ailleurs, l'os est composé d'une partie organique comprenant 90% de fibres de collagène de type 1 et 10 % de protéines non collagéniques comme des glycoprotéines : ostéopontine, ostéocalcine, des protéoglycanes, des cytokines et des facteurs de croissance. qui joue un rôle dans l'attraction des ostéoclastes dans les foyers de résorption. La partie minérale de l'os est constituée de cristaux d'hydroxyapatite $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$.

2.1.4 CELLULES OSSEUSES (3)

Il existe quatre types de cellules osseuses dont deux types ont des fonctions antagonistes qui sont essentielles pour le maintien de l'équilibre de la masse osseuse. Elles participent au remodelage osseux, ce processus dynamique aboutissant au renouvellement osseux. Nous allons le détailler par la suite.

2.1.4.1 Les ostéoblastes

Ces cellules ont une origine mésenchymateuse et proviennent d'une cellule souche pluripotente commune aux chondrocytes, aux fibroblastes, aux myocytes et aux adipocytes. Leur différenciation est sous l'influence de plusieurs facteurs dont trois types principaux :

- des facteurs de transcription notamment Cbfa1/Runx2 ;
- des interactions cellulaires et matricielles ;
- des hormones telles que l'hormone parathyroïdienne (PTH), les hormones sexuelles en particulier les œstrogènes et la vitamine D.

La formation osseuse est dépendante du nombre d'ostéoblastes différenciés. Les ostéoblastes ont pour fonction principale de synthétiser la matrice osseuse et de minéraliser la matrice osseuse par des dépôts de cristaux d'hydroxyapatite, lors de la phase de croissance du squelette, du renouvellement osseux et de la réparation osseuse. Ces cellules vont également produire des cytokines (Macrophage Colony Stimulating Factor ou M-CSF, Tumor Necrosis Factor α ou TNF α , Interleukines 1,6 et 11) et des molécules régulatrices comme l'ostéoprotégérine ou OPG et le ligand du récepteur RANK ou RANKL qui vont agir sur les précurseurs des ostéoclastes et réguler ainsi la différenciation des ostéoclastes.

2.1.4.2 Les ostéoclastes

Ces cellules sont d'origine hématopoïétique, appartenant à la famille des monocytes et macrophages. Leur différenciation est modulée par des facteurs libérés par les cellules stromales de la lignée ostéoblastique, mais également sous l'effet de facteurs de transcription et de facteurs de croissance notamment M-CSF, RANKL, et son antagoniste l'OPG. Elles sont responsables de la résorption de la matrice osseuse grâce à leurs enzymes notamment des métalloprotéases, et des cathepsines. La résorption osseuse entraîne la libération de calcium dans le sang.

Il existe deux autres types de cellules osseuses : les ostéocytes et les cellules bordantes.

2.1.4.3 Les ostéocytes

Ils proviennent de la transformation de certains ostéoblastes et établissent des contacts avec les cellules bordantes qui tapissent la surface osseuse. Ces cellules interviennent dans les échanges entre les cellules osseuses et l'environnement, essentiellement par la formation d'un important réseau de communication cellulaire. Les ostéocytes sont sensibles aux stimuli mécaniques qui détectent le besoin d'une augmentation ou d'une diminution de la formation osseuse.

2.1.4.4 Les cellules bordantes

Elles recouvrent la surface de l'os en phase de quiescence et interviennent également dans les échanges entre les cellules osseuses et l'environnement. Elles jouent un rôle dans la phase

initiale du remodelage osseux et sous l'effet de certains stimuli, elles sont libérées de la surface osseuse permettant ainsi l'attraction des ostéoblastes à cette surface.

2.1.5 LE REMODELAGE OSSEUX (3)

Le remodelage osseux permet la construction d'un squelette adapté, le maintien de l'équilibre de la masse osseuse, la conservation des propriétés mécaniques de l'os et de son adaptation aux contraintes ainsi que sa capacité à réparer les fractures, enfin la mise à disposition du calcium stocké tout au long de la vie de l'être humain.

Le remodelage a lieu dans une structure définie appelée Basal Multicellular Unit ou BMU au sein de laquelle agissent les ostéoclastes qui résorbent l'os ancien puis les ostéoblastes qui apposent une matrice ostéoïde qu'ils vont minéraliser. Il s'effectue selon quatre phases chronologiques, d'une durée totale de 3 mois environ (figure 2).

- Une phase d'activation de la résorption par activation des précurseurs des ostéoclastes et leur différenciation en ostéoclastes matures, régulée par le système RANK/RANK-L/OPG ;
- Une phase de résorption où les ostéoclastes, après adhérence à la matrice osseuse, créent un environnement acide ayant pour effet la destruction de la partie minérale de la matrice osseuse. La partie organique est dégradée par des phosphatases acides, des métalloprotéinases et des cathepsines. Les ostéoclastes meurent ensuite par apoptose.
- Une phase d'inversion avec l'activation des précurseurs ostéoblastiques et leur différenciation en ostéoblastes par la voie de signalisation Wnt/s-catenine ;
- Une phase de formation osseuse par la synthèse de l'os neuf par les ostéoblastes. Les ostéoblastes remplissent la cavité, dénommée lacune de Howship, laissée par les ostéoclastes de la matrice organique osseuse (appelée aussi ostéoïde) qui se minéralise ensuite par dépôt de cristaux d'hydroxyapatite.

- Une phase de quiescence où une partie des ostéoblastes meure et l'autre partie laisse place aux ostéocytes inclus dans la matrice osseuse et aux cellules bordantes qui tapissent la surface osseuse.

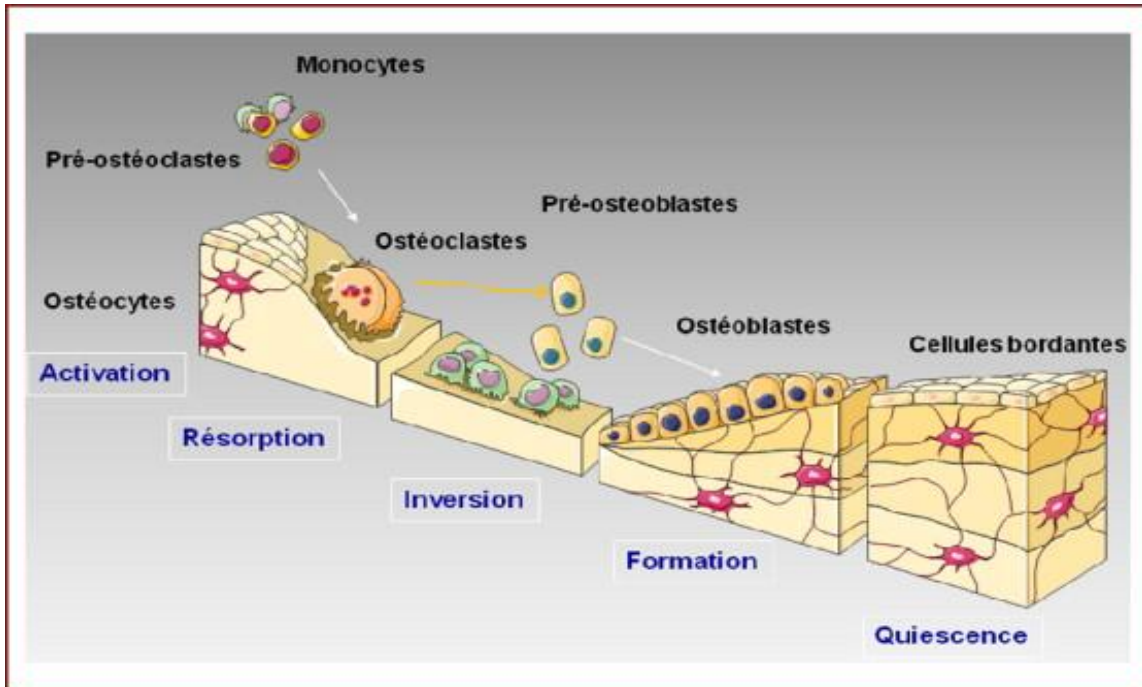


Figure 2 : Le remodelage osseux

Ce remodelage est sous l'influence de plusieurs facteurs comme dit précédemment. Pour la formation osseuse : la parathormone ou PTH et le calcium, la calcitonine, la vitamine D et son métabolite actif 1,25(OH) vitamine D, les stéroïdes sexuels, le facteur de croissance de transformation ou TGF β , l'OPG, le facteur de croissance de l'insuline ou IGF-1. Pour la résorption osseuse : PTH et RANKL et des cytokines telles que TNF α , IL- 6, IL-11, IL-1, IL-13, IL-17.

2.1.6 EVOLUTION DE LA MASSE OSSEUSE (4)

Le graphique de la figure 3 montre l'évolution de la masse osseuse au cours de la vie. Trois phases peuvent être distinguées.

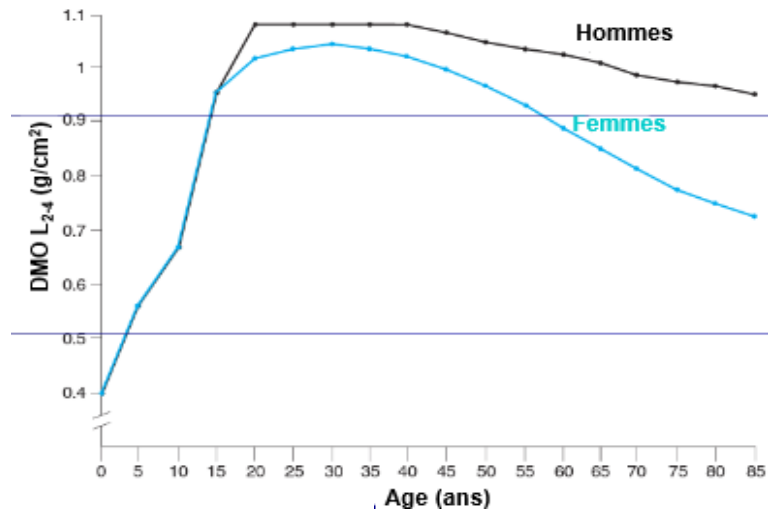


Figure 3: Evolution de la masse osseuse chez la femme et chez l'homme au cours de la vie (4)

2.1.6.1 La croissance osseuse

L'acquisition du capital osseux débute dès la naissance. C'est à la puberté que la masse osseuse connaît sa phase de croissance la plus rapide. En effet, la croissance osseuse est sous la dépendance d'hormones très abondantes à la puberté. L'activité ostéoblastique est donc majoritaire comparée à l'activité ostéoclastique.

2.1.6.2 La stabilité de la masse osseuse

La masse osseuse est maximale à l'âge de 20 ans. Le pic de masse osseuse (défini comme la quantité de tissu osseux présente à la fin de la maturation du squelette) est atteint en fonction de plusieurs facteurs :

- ceux qui vont limiter l'atteinte du pic : la génétique, l'ethnie, le sexe féminin, une forte corpulence, une puberté tardive, une ménopause précoce, une prise de corticoïdes au long terme, la consommation excessive de tabac et d'alcool.
- ceux qui vont favoriser l'atteinte du pic comme l'activité physique, une alimentation riche en calcium et l'exposition au soleil.

A l'âge adulte, la masse osseuse demeure stable, un équilibre des deux activités ostéoblastique et ostéoclastique étant atteint.

2.1.6.3 *Le vieillissement osseux*

L'équilibre s'inverse à partir de 45 ans. Ceci est dû à plusieurs phénomènes :

- la ménopause avec la diminution du taux d'œstrogènes qui inhibe l'activité ostéoblastique chez les femmes et l'andropause chez les hommes qui diminue le taux de testostérone ;
- les apports alimentaires diminués chez les personnes âgées;
- une diminution de la synthèse de vitamine D due à une faible exposition au soleil.

Dans ce dernier cas, l'activité ostéoclastique est majoritaire comparée à l'activité ostéoblastique.

Cette perte osseuse est différente selon le sexe et le type d'os considéré. Entre 30 et 80 ans, une femme perd en moyenne 50% de son capital osseux trabéculaire et 30% de son capital cortical. De plus, l'apparition de la ménopause chez les femmes accélère brutalement la perte osseuse d'environ 50% dans les dix années suivant la ménopause. Chez l'homme, on assiste à un phénomène similaire : l'apparition de l'andropause entraîne une perte osseuse également, mais ce phénomène n'est pas brutal, la perte est progressive et reste dans tous les cas plus faible que chez les femmes.

Un pic de masse osseuse faible acquis au cours de la croissance et une perte osseuse accrue survenue à l'âge adulte conduisent à une détérioration de la micro-architecture osseuse et à une fragilisation du squelette et cause l'ostéoporose.

2.2 DEFINITION DE L'OSTEOPOROSE POST-MENOPAUSIQUE (5)

Tout d'abord, il faut signaler que l'ostéoporose est reconnue comme un problème de santé publique ; elle est prise en compte en France dans la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) caractérise l'ostéoporose par « une densité minérale osseuse où le T-score est inférieur ou égal à -2.5 DS (déviations standard) au-dessous de la valeur moyenne d'une population de jeunes femmes adultes ». Le tableau 1 classe les T-scores obtenus par la mesure de la DMO (Densité Minérale Osseuse) :

Tableau 1 : Scores de DMO en unités d'écart-types (5)

Normalité	T-score < -1
Ostéopénie	-2,5 < T-score < -1
Ostéoporose	T-score ≤ -2,5
Ostéoporose sévère ou Confirmée	T-score ≤ -2,5 et présence d'une ou plusieurs fractures

Cette dernière définition n'est pas suffisante car l'ostéodensitométrie n'explore qu'un seul signe : la DMO. De plus, la valeur seuil de -2,5 est une valeur arbitraire fixée par l'OMS qui s'est basée sur des considérations épidémiologiques. De plus, l'ostéoporose dépend aussi de l'architecture microscopique de l'os et de son activité de remodelage osseux. C'est pourquoi une deuxième définition de l'OMS pour l'ostéoporose a été donnée : « l'ostéoporose est une maladie généralisée du squelette, caractérisée par une densité osseuse basse et des altérations de la microarchitecture osseuse, responsable d'une fragilité osseuse exagérée et donc d'un risque élevé de fractures. »

2.3 PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OSTEOPOROSE POST-MENOPAUSIQUE

Il existe plusieurs formes cliniques d'ostéoporose, dont l'ostéoporose primaire à laquelle appartient l'ostéoporose post-ménopausique.

L'ostéoporose post-ménopausique est principalement associée à la carence d'œstrogènes liée à la défaillance ovarienne apparaissant au moment de la ménopause. Il s'agit de la principale cause de perte osseuse dans cette pathologie, par diminution de la formation osseuse associée à une stimulation de la résorption osseuse. Le nombre d'années passées en état de carence oestrogénique demeure le principal déterminant de l'état du squelette de la femme (5). La ménopause constitue donc l'élément de rupture entraînant les femmes sur la pente glissante de l'ostéoporose. Pour les hommes, la capitalisation osseuse est plus longue et la perte osseuse est plus tardive donc ils sont moins nombreux à être concernés par cette pathologie.

Ceci aboutit à une perte nette de masse osseuse et entraîne l'amincissement des corticales et des travées osseuses ainsi que la perforation des travées et la diminution de leurs connexions focalisée au niveau des vertèbres et du fémur (figure 4). Ces mécanismes expliquent la baisse de la DMO et l'altération de la microarchitecture corticale et trabéculaire qui sont à l'origine

d'un accroissement du risque de fracture, entraînant en parallèle une difformité et une douleur chronique.

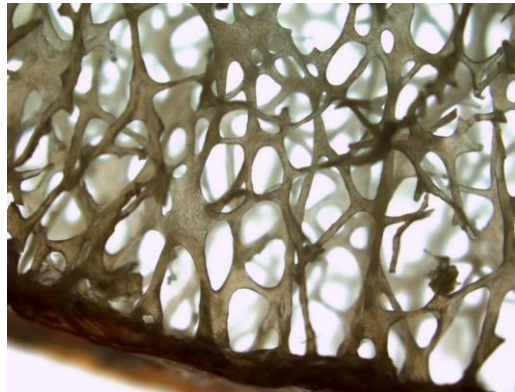


Figure 4 : Os ostéoporotique (6)

L'ostéoporose post-ménopausique se caractérise cliniquement par une absence de symptômes liés à la perte osseuse : l'ostéoporose est de ce fait appelée « maladie silencieuse ». La maladie peut être asymptomatique pendant des années, jusqu'à ce que des fractures surviennent du fait de la fragilisation du squelette en raison de facteurs biomécaniques et à cause de chutes.

Effectivement, les fractures surviennent à cause d'une faible masse osseuse, d'anomalies architecturales du squelette et de traumatismes. L'hyperactivité ostéoclastique entraîne une altération des propriétés mécaniques de l'os aboutissant à une augmentation du risque de fracture. Le risque de fracture est lié à la géométrie des os (notamment celles des vertèbres et de la hanche), à l'âge qui conditionne un risque plus élevé de chute et au type de chute (l'importance du traumatisme, la direction de la chute).

La fragilité osseuse touche des sites osseux caractéristiques. Certaines fractures sont considérées par les cliniciens comme spécifiques de l'ostéoporose et sont donc appelées « ostéoporotiques », les plus fréquentes et les plus étudiées étant :

- la fracture du poignet qui a une évolution favorable bien que certains patients souffrent d'une algodystrophie, de neuropathies ou d'arthrose par la suite.

- la fracture vertébrale qui provoque une douleur rachidienne en raison d'une contrainte du rachis. La douleur est intense mais non spécifique ce qui complique son diagnostic ; elle cesse en six à huit semaines. Plusieurs conséquences sont à noter : si une fracture vertébrale est diagnostiquée, alors le risque d'une nouvelle fracture vertébrale est multiplié par trois à cinq fois ; l'apparition d'une cyphose peut être observée, une compression de la cage thoracique avec diminution de la capacité respiratoire et une réduction du volume abdominal peuvent également avoir lieu.

- la fracture de la hanche entraîne une mortalité et morbidité substantielles : moins de 50% des patients retrouvent un état fonctionnel comparable à celui d'avant la fracture.

Ces fractures sont à l'origine de la douleur chronique typique de l'ostéoporose et de l'apparition d'un mal de dos qui est associé à des fractures vertébrales. La douleur constitue l'un des facteurs les plus importants qui altèrent la qualité de vie des patients.

2.4 DIAGNOSTIC DE L'OSTÉOPOROSE POST-MENOPAUSIQUE (7-10)

L'ostéoporose est une maladie silencieuse jusqu'à la survenue de fractures. Les outils de diagnostic à la disposition des médecins et radiologues à l'heure actuelle sont à la fois cliniques, radiologiques et biologiques, se basent sur des signes tardifs et vont traduire une pathologie déjà évoluée. Cependant, il importe de la diagnostiquer le plus précocement possible avant qu'elle ne cause fractures et douleurs chroniques : un patient ayant déjà eu une fracture présente un risque plus élevé d'avoir une autre fracture dans les années suivantes.

Les objectifs du diagnostic sont les suivants:

- établir le diagnostic et éliminer les pathologies secondaires ;
- identifier les facteurs de risque ostéoporotique ;
- déterminer le pronostic de la maladie ;
- sélectionner le traitement adéquat ;
- obtenir des mesures basales pour la surveillance du traitement si nécessaire.

Devant un tableau clinique évocateur d'ostéoporose post-ménopausique, il s'avère nécessaire de rechercher et de mettre en évidence les facteurs de risques de cette maladie et d'écarter les autres pathologies ou médicaments pouvant être en cause. Cette recherche se fait par un interrogatoire et un examen clinique.

La mesure de la densité osseuse à l'aide de techniques d'imagerie va permettre d'établir, en lien avec les examens précédents, l'état global du patient et de sa pathologie. A partir de ce bilan sera posé le diagnostic de la pathologie.

2.4.1 INTERROGATOIRE ET EXAMEN CLINIQUE

Ces deux méthodes ont pour objectifs d'identifier les facteurs de risque d'ostéoporose et d'éliminer les autres causes d'ostéoporose (cause iatrogène, prise de corticoïdes, etc.)

L'interrogatoire permet de connaître les antécédents familiaux et personnels de fractures ou d'ostéoporose, mais également les habitudes de vie du patient : alimentation, tabac, alcool, effort physique, sédentarité, apports calciques et exposition au soleil. Une connaissance plus approfondie du patient permettra de connaître l'existence d'une possible puberté tardive, une ménopause précoce, une addiction à une activité sportive excessive, un surmenage dans son activité professionnelle ainsi que d'autres pathologies considérées comme des facteurs de risque ostéoporotique.

L'examen clinique ne permet pas de diagnostiquer un stade précoce de la maladie, mais les complications d'une ostéoporose. Il est important de mesurer la taille et le poids des patients, une perte de taille supérieure à quatre cm pouvant être le résultat d'une précédente fracture vertébrale. Un examen complet du rachis doit être également effectué afin de mettre en lumière une déformation éventuelle de la colonne vertébrale, une mauvaise statique, une sensibilité accrue des vertèbres. Il faudra également relever les pathologies desquelles peuvent découler un risque de chute élevé : baisse de l'acuité visuelle, trouble de la marche par exemple.

Les examens de laboratoire ne sont pas utilisés en premier lieu pour le diagnostic de l'ostéoporose. Ils sont néanmoins utiles pour exclure d'autres causes d'ostéoporose, étant donné que l'ostéoporose post-ménopausique ne se traduit pas par des modifications des valeurs biochimiques, contrairement aux autres causes possibles d'ostéoporose.

2.4.2 TECHNIQUES D'IMAGERIE (8)

2.4.2.1 *Les radiographies conventionnelles*

La radiographie permet de détecter, localiser et évaluer les complications d'une faible masse osseuse, à savoir les fractures et les déformations de vertèbres et tassements silencieux. Elle permet d'observer également toute modification de structure des os et des aspects caractéristiques des os. Elle est également utile pour le suivi des patients. L'absorption des rayons X diminue proportionnellement à la teneur en calcium du tissu osseux. L'os est donc radio-transparent quand sa teneur en calcium a diminué de plus de 30%. On peut en déduire que ces radiographies n'ont pas d'intérêt dans le diagnostic précoce de l'ostéoporose post-ménopausique.

2.4.2.2 *L'ostéodensitrométrie*

Les mesures d'ostéodensitrométrie ne sont pas des critères diagnostiques absolus et ne sont d'ailleurs pas utilisées comme instrument de dépistage généralisé. Elles représentent davantage un critère témoignant d'une fragilité osseuse élevée, qui peut se traduire par une augmentation du risque de fracture. Il faut associer ce résultat à une estimation globale des risques pour établir le diagnostic de cette pathologie.

Voici les indications retenues par la Haute Autorité de Santé (HAS) en juin 2006 (11) pour la réalisation d'une ostéodensitrométrie :

- Dans la population générale (quel que soit l'âge ou le sexe) :
 - (1) en cas de signes d'ostéoporose :
 - (a) découverte ou confirmation radiologique d'une fracture vertébrale (déformation du corps vertébral) sans contexte traumatique ni tumoral évident ;
 - (b) antécédent personnel de fracture périphérique survenue sans traumatisme majeur (sont exclues de ce cadre les fractures du crâne, des orteils, des doigts et du rachis cervical).
 - (2) en cas de pathologie ou traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose :

(a) lors d'une corticothérapie systémique prescrite pour une durée d'au moins trois mois consécutifs, à une dose $> 7,5$ mg/jour d'équivalent prednisone (il est préférable de faire l'examen au début) ;

(b) antécédent documenté de : hyperthyroïdie évolutive non traitée, hypercorticisme, hyperparathyroïdie primitive, ostéogenèse imparfaite ou hypogonadisme prolongé (incluant l'androgéno-privation chirurgicale [orchidectomie] ou médicamenteuse [traitement prolongé par un analogue de la Gn-RH]).

- Chez la femme ménopausée en plus des précédentes recommandations:
 - antécédent de fracture du col fémoral sans traumatisme majeur chez un parent au premier degré ;
 - indice de masse corporelle < 19 kg/m² ;
 - ménopause avant 40 ans quelle qu'en soit la cause ;
 - antécédent de prise de corticoïdes d'une durée d'au moins 3 mois consécutifs, à une dose $\geq 7,5$ mg/jour d'équivalent prednisone.

L'ostéodensitométrie est remboursée par la Sécurité Sociale à hauteur de 70 % sur la base d'un tarif fixé à 39,96 € depuis 2006 si le résultat peut à priori conduire à une modification de la prise en charge thérapeutique de la patiente.

2.4.2.2.1 L'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA)

Cette méthode est la principale méthode d'ostéodensitométrie utilisée pour le diagnostic de cette pathologie et la valeur trouvée lors de cet examen permettra également d'aider à la décision thérapeutique.

Elle mesure la DMO dans plusieurs zones du corps. Des rayons X à deux longueurs d'ondes différentes vont traverser le corps humain. L'absorption des rayons X par les os varie selon la nature et l'épaisseur du milieu traversé. La mesure de la quantité de rayonnement qui traverse l'os permet de calculer le contenu minéral osseux à l'aide d'un ordinateur. Elle doit être réalisée aux endroits où les fractures sont les plus fréquentes, notamment de la colonne vertébrale et du col du fémur. Les résultats de cet examen sont donnés sous forme d'un T-score correspondant au rapport de la DMO trouvée chez un patient par rapport à la valeur de la DMO trouvée dans une population « normale » pour une même région corporelle. Le risque de fracture augmente 2 à 2,5 fois par diminution d'une unité de déviation standard de densité osseuse.

Cette méthode a plusieurs avantages : elle n'est pas invasive et n'impose aucune contrainte au patient, sa mise en œuvre est rapide, elle est peu coûteuse, elle n'entraîne qu'une très faible irradiation, elle permet d'effectuer des mesures au niveau des zones du squelette les plus exposées au risque de fractures ostéoporotiques. Un suivi au long terme peut être réalisé grâce à cette technique. Cependant, cette méthode a quelques limites : les appareils de mesure ne sont pas standardisés, non transportables et évaluent seulement une densité minérale en surface et non pas la densité tridimensionnelle des pièces osseuses.

2.4.2.2.2 La tomographie quantitative par ordinateur (TQO)

La scintigraphie à tomographie par ordinateur est utilisée couramment pour produire des images radiographiques de l'organisme en section fine. Elle peut aussi servir à quantifier la teneur minérale de l'os, notamment au niveau de la colonne vertébrale et du fémur. On mesure la masse volumique de l'os.

En comparaison à la DXA, la TQO est la technique la plus sensible pour détecter une ostéoporose au niveau de la colonne et permet de prédire le risque de fracture vertébrale alors que la DXA permet de prédire le risque de fracture de la hanche ainsi que le risque général de fracture non vertébrale. Cependant, le coût élevé de la TQO, les irradiations plus importantes et les valeurs de référence mal établies en réduisent l'utilisation.

2.4.2.2.3 L'ultrasonographie quantitative (QUS)

Par rapport aux rayons X, les ultrasons se comportent complètement différemment et de manière plus complexe dans le tissu osseux. On ne mesure pas uniquement l'absorption, mais également la vitesse et la réflexion des ondes de vibration mécaniques sonores allant de 20 à 100 MHz à l'intérieur et à la surface de l'os. Lors de la traversée de l'os, les ultrasons créent une vibration de l'os, ce qui modifie la forme, l'intensité et la vitesse de propagation de l'onde ultrasonore. Les mesures sont recueillies par un émetteur/récepteur qui est placé sur la partie opposé de l'os.

Cette technique renseigne sur la densité osseuse, l'architecture et l'élasticité osseuse, indiquant le seuil de rupture et le risque fracturaire. C'est un examen peu onéreux et rapide, qui n'expose pas le patient aux irradiations et qui pourrait être employé comme outil de dépistage de l'ostéoporose. Néanmoins, cette technique n'est pas aussi reproductible que la DXA et elle est plutôt adaptée aux os facilement accessibles : calcanéum, tibia ou phalange

des doigts. Elle n'est pas adaptée aux zones majeures de fractures. De plus, il n'existe pas de seuils décisionnels, ce qui en limite l'utilisation.

2.4.2.2.4 L'histomorphométrie

L'histomorphométrie est une technique d'analyse d'un fragment biopsique iliaque non décalcifié. Elle évalue la structure osseuse et le remodelage osseux aux niveaux cellulaires et tissulaires. Cette technique invasive a des indications limitées. De nos jours, la DXA et les dosages des marqueurs du remodelage osseux suffisent dans la plupart des situations.

2.4.3 MARQUEURS OSSEUX (10)

A l'heure actuelle, l'affirmation du diagnostic d'ostéoporose repose sur la mesure de la densité minérale osseuse par absorptiométrie à rayons X. La DMO ainsi mesurée n'est que le reflet figé à un moment donné d'une valeur évolutive, que cette dernière soit stable depuis longtemps, en perte ou même en gain plus ou moins rapide.

Les marqueurs biologiques apportent des données dynamiques de l'ostéoporose en appréciant le remodelage osseux instantané. Ces données donnent une estimation de la vitesse de remodelage qui traduira une résorption osseuse importante. Les marqueurs biologiques peuvent avoir deux indications:

- aide à la décision thérapeutique en améliorant l'identification des personnes présentant un risque important de fractures et celles qui répondront de manière plus efficace aux traitements de l'ostéoporose ;
- outil pour le suivi thérapeutique des patients grâce à une évaluation de l'efficacité des traitements et de l'observance.

Dans le premier cas concernant l'aide à la décision thérapeutique, les marqueurs biologiques ne sont pas utilisés en routine pour la prédiction du risque fracturaire du fait d'une absence de valeur prédictive surtout concernant les marqueurs de formation osseuse. Cependant, ils pourront à l'avenir s'intégrer dans des scores de risques aux côtés des autres facteurs de risques ostéoporotiques.

Dans le deuxième cas, pour le suivi thérapeutique, la surveillance et l'évaluation de l'efficacité du traitement sont importants pour le clinicien, son but étant la réduction de la survenue de fractures. Cependant, une absence de fractures pendant la première année de traitement ne

traduit pas une efficacité du traitement. Avec le dosage des marqueurs biologiques, une réponse aux traitements serait observée très rapidement: trois mois pour les marqueurs de la résorption osseuse, six mois pour ceux de la formation osseuse. Et nous savons à l'heure actuelle que l'atténuation de ces marqueurs du remodelage osseux en réponse aux traitements antirésorptifs est associée à la diminution du risque fracturaire. Par conséquent, les marqueurs biologiques ont un avenir prometteur, mais ne sont pas utilisés dans ce cadre pour l'instant.

2.5 EVALUATION DU RISQUE DE FRACTURE ET DECISION THERAPEUTIQUE (8, 9)

La décision thérapeutique est prise sur l'évaluation du risque de fracture, estimée à partir des facteurs de risque de fracture comprenant l'âge, des antécédents personnels ainsi que les facteurs de risque de chute et la mesure de la DMO (figure 5).

Âge^a
Origine caucasienne
Ménopause avant 40 ans
Aménorrhée primaire ou secondaire
Antécédent familial de fracture par fragilité osseuse^a
Antécédent personnel de fracture^a
Faible poids^a
Troubles de l'acuité visuelle^a
Troubles neuromusculaires^a
Immobilisation très prolongée^a
Tabagisme^a
Corticothérapie^a
Faible apport calcique
Carence en vitamine D
Consommation excessive d'alcool

^a Facteurs de risque de fracture ostéoporotique indépendant de la DMO.

Figure 5 : Facteurs de risque de fracture ostéoporotique (9)

Concernant les risques de fracture, la date de survenue des fractures précédentes, leur nombre et leur sévérité sont à prendre en compte, y compris l'âge. Effectivement, le risque de nouvelle fracture est augmenté à la suite d'une fracture précédente.

Facteurs intrinsèques
 Âge (*plus de 80 ans*)
 Antécédent de chute dans l'année précédente
 Troubles locomoteurs et neuromusculaires
 Diminution de la force musculaire des membres inférieurs
 Préhension manuelle réduite
 Difficultés à la marche
 Troubles de l'équilibre
 Baisse de l'acuité visuelle
 Baisse de l'audition
 Prise de psychotropes
 Polymédication (*au-delà de 4*)
 Pathologies spécifiques
 Maladie de Parkinson
 Démences
 Dépression
 Séquelles d'accident vasculaire cérébral
 Carence en vitamine D

Facteurs extrinsèques
 Consommation d'alcool
 Sédentarité
 Malnutrition
 Facteurs environnementaux
 Habitat mal adapté (escaliers, tapis)
 Utilisation ou non utilisation d'une aide à la marche
 Environnement public (trottoirs irréguliers, surfaces glissantes)
 Mauvaise utilisation ou non utilisation d'une canne
 Facteurs socioéconomiques : *éducation revenue, logement, intégration sociale*

Figure 6 : Facteurs intrinsèques et extrinsèques de risque de chute (9)

Concernant les facteurs de risque de chute, élevés chez les personnes âgées, il faut notamment rechercher un antécédent de chute dans l'année passée et en son absence, leurs facteurs de risque (figure 6). Le médecin peut réaliser des examens simples pour cela.

Le FRAX[®] (Fracture Risk Assessment Tool) nouvel outil développé par l'OMS permet d'estimer le risque individuel absolu de fracture (6, 8). Il s'agit d'une quantification du risque de fracture. Le résultat est une probabilité à 10 ans des fractures majeures regroupant les fractures de l'extrémité supérieure du col du fémur, de l'humérus, du poignet et les fractures vertébrales cliniques. Cet outil est informatisé, mais plusieurs versions papiers sont disponibles pour les médecins pour l'utilisation en routine dans leurs cabinets (figure 7).

Questionnaire:

1. Age (between 40-90 years) or Date of birth
 Age: Date of birth: Y: M: D:

2. Sex Male Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous fracture No Yes

6. Parent fractured hip No Yes

7. Current smoking No Yes

8. Glucocorticoids No Yes

9. Rheumatoid arthritis No Yes

10. Secondary osteoporosis No Yes

11. Alcohol 3 more units per day No Yes

12. Femoral neck BMD

Figure 7 : Questionnaire du FRAX[®] (9)

Voici les recommandations françaises actuelles établies d'après des recommandations internationales et qui tiennent compte des premières études de validation et de calibration nationales. Le calcul du FRAX[®] n'est pas utile chez les sujets pour lesquels l'indication de traiter est évidente : antécédent de fracture ostéoporotique sévère ou T-score des sites vertébral et fémoral inférieur ou égal à -3. De plus, son calcul est utile en cas d'antécédent non sévère ou autres facteurs de risque et T-score supérieur à -3. Il n'existe pas de seuil d'intervention en France. Celui proposé est de choisir la valeur de FRAX[®] qui correspond au risque calculé des femmes de même âge ayant déjà eu une fracture. Cette valeur seuil dépend donc de l'âge (figure 8).

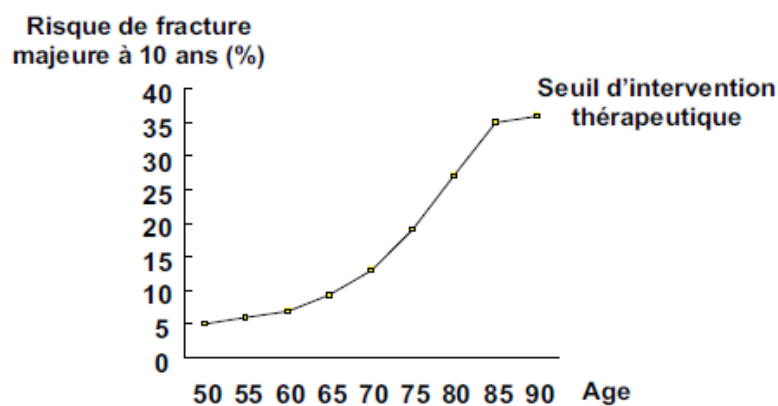


Figure 8 : Seuil d'intervention thérapeutique en fonction de la valeur du FRAX[®] pour fracture majeure de l'ostéoporose selon l'âge en France (9)

Malgré un intérêt évident, les résultats calculés laissent place au jugement du médecin car aucune probabilité de risque de fracture n'est considérée comme valeur seuil pour la décision thérapeutique. Cet outil est donc pour l'heure controversé et le groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses émet des précautions concernant son utilisation (12).

2.6 TRAITEMENTS DE L'OSTÉOPOROSE POST-MENOPAUSIQUE (1)

Depuis les années 1960, l'arsenal thérapeutique s'est considérablement enrichi dans l'ostéoporose post-ménopausique. De nombreux médicaments ont vu le jour grâce à des progrès importants dans la compréhension des mécanismes du métabolisme osseux (figure 9).

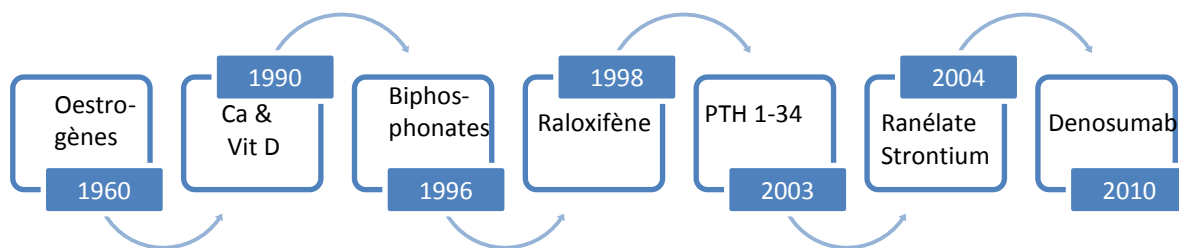


Figure 9 : Historique des traitements pour l'ostéoporose post-ménopausique

2.6.1 LES METHODES PREVENTIVES

Les mesures prophylactiques ou nutritionnelles de l'ostéoporose sont évidentes. Néanmoins, elles sont très insuffisamment mises en œuvre par la population malgré des campagnes d'information successives.

La prévention des chutes et de leurs conséquences chez les personnes âgées permettrait de limiter les risques de fractures. Cependant, aucune donnée prouvant l'efficacité de cette méthode n'est aujourd'hui disponible. La pratique du sport, notamment ceux avec appui au sol tels que la marche à pied, permettent de préserver la santé du squelette grâce à la souplesse et à la force musculaire, et peuvent donc prévenir les chutes. Cela renforce la résistance architecturale des os. Cependant, les activités sportives à haut risque de chutes telles que le ski sont déconseillées.

La correction d'un déficit en calcium ou en vitamine D est un préalable indispensable à la mise en route d'un traitement anti-ostéoporotique. L'apport en calcium et en vitamine D doit être suffisant pour parvenir à répondre aux besoins naturels de l'organisme.

L'os est un réservoir de calcium, donc en cas de balance calcique négative, le corps va puiser dans ce réservoir en causant une résorption osseuse pour libérer le calcium. Afin d'éviter cette résorption osseuse, il est nécessaire d'avoir une alimentation riche en calcium : produits laitiers, eaux minérales... Les apports quotidiens calciques optimaux sont de 1200 mg chez les femmes ménopausées de plus de 50 ans. Cependant, leur consommation calcique moyenne n'atteignant pas ces valeurs, une supplémentation calcique est nécessaire. Celle-ci permet néanmoins d'éviter les carences en calcium et non de majorer le capital osseux.

La vitamine D est une hormone synthétisée à partir d'un dérivé du cholestérol sous l'action des rayonnements UVB (ultra-violets B) de la lumière. Sa forme active 1-25(OH)-D permet l'absorption intestinale du calcium, minéral essentiel à l'organisme comme décrit ci-dessus. Une diminution de la production de vitamine D a été observée chez les personnes âgées en raison de la diminution de l'exposition au soleil. L'insuffisance en vitamine D est définie par un taux sanguin inférieur à 30ng/mL. En cas de carence en vitamine D, un traitement d'attaque (pour atteindre la concentration cible en 25-(OH)-vitamine D circulante de 30 ng/mL) puis un traitement d'entretien sont recommandés (800 à 1200 UI/ jour) (9).

2.6.2 LES TRAITEMENTS CURATIFS

2.6.2.1 Les biphosphonates

2.6.2.1.1 Description des biphosphonates et de leur mécanisme d'action:

Les biphosphonates sont les seuls médicaments de première intention dans l'ostéoporose post-ménopausique. Ce sont des analogues synthétiques du pyrophosphate qui se lie aux cristaux d'hydroxyapatite sur les sites de remodelage osseux (figure 10).

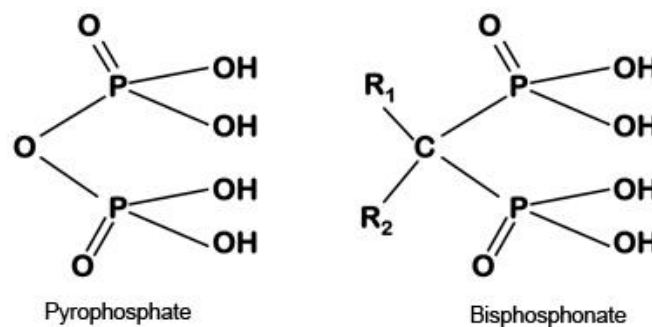


Figure 10 : Comparaison entre pyrophosphate et biphosphonate (1)

Deux classes chimiques de biphosphonates existent : les biphosphonates non azotés et azotés. Ils diffèrent par leur mécanisme d'action au niveau tissulaire. Les biphosphonates non azotés vont rendre les molécules d'ATP (Adénosine TriPhosphate) non hydrolysables dans les ostéoclastes, ce qui va inhiber les processus enzymatiques ATP dépendants des ostéoclastes. Ce phénomène aboutit à une apoptose des ostéoclastes. Les biphosphonates azotés vont inhiber la farnésyl-pyrophosphate synthétase. Cette enzyme a un rôle fondamental dans la voie métabolique des mévalonates, qui génère des lipides isoprénoides utilisés pour des modifications post-traductionnelles de petites molécules essentielles à la fonctionnalité des ostéoclastes. Ce processus aboutit donc à une perte de fonctionnalité des ostéoclastes et à leur apoptose. Au niveau cellulaire, tous les biphosphonates inhibent le remodelage osseux (13).

2.6.2.1.2 Pharmacocinétique :

La biodisponibilité absolue est faible et la prise alimentaire concomitante est vivement déconseillée. La distribution de ces médicaments est essentiellement située au niveau du squelette osseux. Il n'y a pas de métabolisation. L'élimination est rénale dans la majorité des cas.

2.6.2.1.3 Indications thérapeutiques (tableau 2) :

Tableau 2 : Indications thérapeutiques des biphosphonates (1)

Biphosphonates	Indications thérapeutiques	Forme et voie d'administration
FOSAMAX®	Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique	1 comprimé de 10 mg par jour
	Traitement de l'ostéoporose masculine	1 comprimé de 10 mg par jour
	Traitement de l'ostéoporose due à une corticothérapie prolongée.	1 comprimé de 5 mg par jour
BONVIVA®	Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez la femme à risque augmenté de fracture	1 comprimé pelliculé de 150 mg une fois par mois
ACLASTA®	Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patients à risque élevé de fractures.	1 perfusion IV (IntraVeineuse) de 5 mg, administrée une fois par an
	Traitement de l'ostéoporose masculine chez les patients à risque élevé de fractures.	1 perfusion IV de 5 mg, administrée une fois par an
	Traitement de l'ostéoporose due à une corticothérapie prolongée.	1 perfusion IV de 5 mg, administrée une fois par an
DIDRONEL®	Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique	1 comprimé de 400 mg pendant 14 jours/3 mois
	Traitement de l'ostéoporose due à une corticothérapie prolongée.	1 comprimé de 400 mg pendant 14 jours/3 mois
ACTONEL®	Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique	1 comprimé de 5 mg 1 fois par jour ou 1 comprimé de 35 mg par semaine.
	Traitement de l'ostéoporose due à une corticothérapie prolongée.	1 comprimé de 5 mg par jour

Trois autres médicaments existent : ACTONELCOMBI®, FOSAVANCE® et ADROVANCE®. ACTONELCOMBI® est une association de risédronate 35mg, de calcium 1000mg et de vitamine D 880UI. FOSAVANCE® est une association d'alendronate 70mg et de vitamine D 2800 UI ou 5600 UI. ADROVANCE® est une association d'alendronate 70 m et de vitamine D 2800 UI. Ces médicaments comportent des substances précédemment détaillées donc elles ne seront pas redétaillées.

2.6.2.1.4 Efficacité (14) :

L'acide zolédronique (Aclasta®), l'acide risédronique (Actonel® et Actonelcombi®) et l'acide alendronique (ou alendronate) (Fosamax®, Fosavance® et Adroavance®) réduisent le risque de fractures vertébrales et non vertébrales. L'acide ibandronique (Bonviva®) et l'acide étidronique (Didronel®) sont efficaces dans la prévention des fractures vertébrales.

2.6.2.1.5 Place dans la stratégie thérapeutique :

Ils se situent en première intention dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique.

2.6.2.1.6 Remboursement :

A la suite d'une réévaluation du SMR (Service Médical Rendu) en décembre 2011 de l'acide ibrandronique (BONVIVA®) et de l'acide étidronique (DIDRONEL®), le SMR a été jugé insuffisant. Par conséquent, ces médicaments ne sont plus pris en charge par la Sécurité Sociale française et ne sont donc plus remboursés. Les autres biphosphonates présents dans le tableau 2 sont prises en charge par la Sécurité Sociale française à hauteur de 65% dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique.

2.6.2.1.7 Effets indésirables :

Les effets indésirables diffèrent selon le principe actif du médicament ainsi qu'en fonction de la voie d'administration (orale ou intraveineuse). Un effet de classe des biphosphonates a été identifié provoquant des ostéonécroses de la mâchoire. Il est donc conseillé de faire un bilan dentaire avant l'instauration du traitement et d'éviter des soins dentaires invasifs lors du traitement (15). De plus, l'utilisation chronique des biphosphonates peut engendrer l'apparition de fractures atypiques.

2.6.2.1.8 Les contre-indications :

Voici les principales contre-indications pour les biphosphonates :

- Hypersensibilité à l'un des constituants de ce médicament ;

- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 35 ml/min) ;
- Hypocalcémie ;
- Grossesse et Allaitement.

2.6.2.2 *Le ranélate de strontium (Protelos®) (16, 17)*

2.6.2.2.1 Description du ranélate de strontium et du mécanisme d'action :

Le ranélate de strontium est un cation divalent proche du calcium : deux atomes de strontium et une molécule d'acide ranilique. Il a une forte affinité pour l'os et est adsorbé à la surface du cristal osseux en se substituant partiellement au calcium. Il est ostéoformateur par augmentation de la multiplication des précurseurs ostéoblastiques et de la synthèse du collagène. Il inhibe l'ostéo-destruction par réduction de la différenciation des ostéoclastes et de leur activité de résorption.

2.6.2.2.2 Pharmacocinétique :

La biodisponibilité absolue du strontium est d'environ 25%. L'état d'équilibre est atteint après 2 semaines de traitement. L'élimination du strontium est temps- et dose-indépendante. La demi-vie effective du strontium est d'environ 60 heures. L'excrétion du strontium se fait par les voies rénales et gastro-intestinales.

2.6.2.2.3 Efficacité :

Il est efficace dans la réduction du risque de fractures vertébrales et non vertébrales.

2.6.2.2.4 Indication thérapeutique :

Il est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose chez la femme ménopausée à la posologie suivante : un sachet de 2 grammes de granulés pour suspension buvable à prendre par jour, le soir au coucher, deux heures après le dîner.

2.6.2.2.5 Effets indésirables :

Le médicament, sous surveillance renforcée depuis 2007 en France en raison d'accidents thrombo-emboliques veineux et de réactions cutanées allergiques graves, a fait l'objet au niveau européen de restrictions d'utilisation en 2012. Cela a fait suite à une réévaluation, initiée par la France, du rapport bénéfice/risque qui a été jugé favorable sous réserve de nouvelles contre-indications. Protelos® est contre-indiqué chez les patientes immobilisées temporairement ou de façon permanente et chez celles atteintes ou ayant été atteintes de

troubles thrombo-emboliques veineux. De plus, la nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée chez les patientes de plus de 80 ans à risque d'EVT. Il est également recommandé aux prescripteurs d'informer les patientes des symptômes de réactions d'hypersensibilité sévère.

De nouvelles données ont récemment indiqué des augmentations du risque d'infarctus du myocarde. Par conséquent, la mise en place de nouvelles restrictions d'utilisation et contre-indications a été confirmée par le CHMP. Le Protelos® est désormais restreint au traitement de l'ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées à risque élevé de fracture. Le traitement doit être instauré uniquement par un médecin ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de l'ostéoporose et la décision de prescrire Protelos® doit reposer sur une évaluation individuelle de l'ensemble des risques pour chaque patient. Protelos® est désormais contre-indiqué chez les patients présentant ou ayant des antécédents de pathologie cardiaque ischémique, d'artériopathie périphérique et/ou de pathologie vasculaire cérébrale ainsi que chez les patients présentant une hypertension artérielle non contrôlée. Plusieurs recommandations sont données : évaluer le risque cardiovasculaire du patient avant d'initier le traitement et de réévaluer ce risque à intervalles réguliers ; réaliser une évaluation attentive des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire avant de les traiter par ce médicament ; arrêter le traitement en cas d'apparition d'une contre-indication cardiaque.

Une nouvelle réévaluation complète du rapport bénéfice/risque au niveau européen est en cours (12).

2.6.2.2.6 Place dans la stratégie thérapeutique :

Ce médicament se place en deuxième intention, en cas de contre-indication ou d'intolérance aux biphosphonates.

2.6.2.2.7 Remboursement :

Ce médicament est remboursé par la Sécurité Sociale française à hauteur de 30% pour l'indication suivante : traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche chez les patientes à risque élevé de fracture :

- ayant une contre-indication ou une intolérance aux bisphosphonates
- n'ayant pas d'antécédent d'événement thrombo-embolique veineux ou d'autres facteurs de risque d'événement thrombo-embolique veineux notamment l'âge supérieur à 80 ans.

2.6.2.2.8 Effets indésirables :

Deux types d'effets indésirables majeurs ont été identifiés : le risque thrombo-embolique veineux incluant des embolies pulmonaires et le risque allergique le DRESS ou Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Syndrome ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse. D'autres effets indésirables tels que des diarrhées, des nausées, des atteintes hépatiques et pancréatites ainsi que des troubles du système nerveux central avec des troubles de la conscience, des crises convulsives et perte de mémoire ont été rapportés.

2.6.2.2.9 Contre-indications :

Les principales contre-indications sont une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, un épisode actuel ou des antécédents d'événements veineux thrombo-embolique incluant la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire, une immobilisation temporaire ou permanente due par exemple à une convalescence post-chirurgicale ou à un alitement prolongé.

2.6.2.3 *Le denosumab (Prolia®) (18, 19)*

2.6.2.3.1 Description du dénosumab et de son mécanisme d'action :

Le dénosumab est un anticorps monoclonal (IgG2) humain anti-RANKL, ligand du récepteur RANK. Le dénosumab empêche l'activation du récepteur RANK situé à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs. Le blocage de l'interaction RANK/RANKL inhibe la formation, le fonctionnement et la survie des ostéoclastes et diminue ainsi la résorption osseuse dans l'os cortical et trabéculaire.

2.6.2.3.2 Pharmacocinétique :

Pour la dose sous-cutanée de 60 mg, la concentration sérique maximale de denosumab de 6 µg/ml a été obtenue en dix jours. L'élimination se fait par la dégradation de l'immunoglobuline en petits peptides et acides aminés. Sa demi-vie est de 26 jours. Aucune accumulation ni modification de la pharmacocinétique du dénosumab temps-dépendante ni aucune formation d'anticorps anti-denosumab n'a été observée.

2.6.2.3.3 Efficacité :

Il est efficace dans la réduction du risque de fractures vertébrales, non-vertébrales et de la hanche.

2.6.2.3.4 Indication thérapeutique :

Il est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures. Il est administré en injection sous-cutanée de 60 mg de dénosumab dans l'abdomen, la cuisse ou l'arrière-bras à renouveler tous les six mois.

2.6.2.3.5 Place dans la stratégie thérapeutique :

Ce médicament se situe en deuxième intention en relais des bisphosphonates. Il constitue une alternative intéressante au ranélate de strontium et au tériparétide en cas de non poursuite d'un traitement par biphosphonates.

2.6.2.3.6 Remboursement :

Ce médicament est remboursé par la Sécurité Sociale française à hauteur de 65 % dans l'indication suivante : traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures en deuxième intention en relais des biphosphonates.

2.6.2.3.7 Effets indésirables :

Il s'agit de complications infectieuses telles que des pneumonies, des infections urinaires, des cellulites, des diverticulites, des infections cutanées graves comme l'érysipèle ou la cellulite infectieuse ainsi que des cancers et une ostéonécrose de la mâchoire. Une surveillance particulière des effets indésirables a été mise en place par le laboratoire Amgen concernant les hypocalcémies, les ostéonécroses de la mâchoire, les infections de la peau, les réactions d'hypersensibilité, les événements cardiovasculaires, les cancers, l'immunogénicité, les fractures atypiques, les ostéonécroses sur un autre site que la mâchoire, les pancréatites.

2.6.2.3.8 Contre-indications :

Il s'agit d'hypocalcémie et d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

2.6.2.4 *Les SERM (modulateurs spécifiques de l'activation des récepteurs des œstrogènes) (20, 21)*

2.6.2.4.1 Description des SERM et de leur mécanisme d'action :

Le raloxifène (Evista® et Optrumar®) est un modulateur sélectif des récepteurs des œstrogènes. Il établit une liaison de forte affinité avec les récepteurs aux œstrogènes et régule leur expression génique. Il inhibe de façon dose-dépendante l'activité des ostéoclastes, ce qui contribue à la diminution de la résorption osseuse.

2.6.2.4.2 Pharmacocinétique :

Environ 60% du raloxifène est absorbé par voie orale. La biodisponibilité absolue est de 2%. Le raloxifène est largement distribué dans l'organisme. Le volume de distribution n'est pas proportionnel à la dose. Le raloxifène subit un important métabolisme en métabolites glucuroconjugués lors du premier passage hépatique. Sa demi-vie plasmatique est de 27,7 heures. Son élimination se fait essentiellement par les fèces en cinq jours environ.

2.6.2.4.3 Efficacité :

Il est efficace dans la réduction du risque de fractures vertébrales, mais pas des fractures non vertébrales.

2.6.2.4.4 Indication thérapeutique :

Le raloxifène est le seul SERM à être commercialisé en France, indiqué dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées à la dose de 1 comprimé de 60 mg par jour.

2.6.2.4.5 Place dans la stratégie thérapeutique :

Ses effets indésirables limitent sa place dans la stratégie thérapeutique de l'ostéoporose post-ménopausique. Il se situe donc en deuxième intention.

2.6.2.4.6 Remboursement :

Il est remboursé par la Sécurité Sociale française à hauteur de 65% dans l'indication suivante : traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures.

2.6.2.4.7 Effets indésirables :

Il s'agit de risque thrombo-embolique veineux, de cancer du sein et de l'utérus ainsi que des accidents thrombo-emboliques et des thrombocytopenies.

2.6.2.4.8 Contre-indications :

Ce sont une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, les femmes en âge de procréer, les antécédents d'accidents thrombo-emboliques veineux ou accident thrombo-embolique veineux en évolution, incluant la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse rétinienne, une insuffisance hépatique et insuffisance rénale sévère, un saignement génital inexplicable ainsi que chez les patientes ayant des signes ou des symptômes de cancer de l'endomètre.

2.6.2.5 *Le tériparatide (Forsteo®) (22, 23)*

2.6.2.5.1 Description du tériparatide et de son mécanisme

d'action :

Il s'agit de la séquence active (1-34) de la PTH humaine endogène, principal régulateur du métabolisme phosphocalcique aux niveaux osseux et rénal. La PTH stimule la prolifération et la croissance des ostéoblastes : en effet les ostéoblastes et les cellules bordant la surface osseuse ont des récepteurs pour la PTH. De plus, la PTH à dose quotidienne reconstruirait la micro-architecture par augmentation du volume et de la connectivité trabéculaire et de l'épaisseur corticale de l'os.

2.6.2.5.2 Pharmacocinétique :

Il est éliminé par clairance hépatique. Sa demi-vie est de 1heure après une injection sous-cutanée, ce qui traduit le temps nécessaire à l'absorption à partir du site d'injection.

2.6.2.5.3 Efficacité :

Une réduction significative du risque de fractures vertébrales, mais non de hanche, a été démontrée.

2.6.2.5.4 Indication thérapeutique :

Il est réservé aux ostéoporoses sévères, c'est-à-dire compliquées par au moins deux fractures vertébrales. L'administration est par voie parentérale dans l'abdomen ou la cuisse, à la dose de 20 µg, à l'aide de stylo prérempli de 3 mL.

2.6.2.5.5 Place dans la stratégie thérapeutique :

Il est réservé aux ostéoporoses sévères, compliquées d'au moins deux fractures vertébrales. Il se place donc en deuxième intention.

2.6.2.5.6 Remboursement :

Ce médicament est remboursé par la Sécurité Sociale à hauteur de 65% dans l'indication suivante : traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales des femmes présentant au moins deux fractures vertébrales.

2.6.2.5.7 Effets indésirables :

Ce sont des nausées, des vertiges, des céphalées, des douleurs dans les membres, des réactions au point d'injection et des hypercalcémies.

2.6.2.5.8 Contre-indications :

Il s'agit d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, de grossesse et allaitement, d'hypercalcémie, d'insuffisance rénale sévère, de maladies métaboliques osseuses autres que l'ostéoporose primitive ou l'ostéoporose cortisonique, d'élévation inexplicée des phosphatases alcalines, d'antécédent de radiothérapie du squelette par méthode conventionnelle ou par implant et chez les patientes atteintes de tumeurs osseuses malignes ou de métastases osseuses.

2.6.2.6 *Le traitement hormonal substitutif (THS) (24)*

Les œstrogènes seuls ou les associations progestatives sont antinécrotiques et ralentissent donc le remodelage osseux. Une oestrogénothérapie substitutive à dose suffisante pour limiter la perte osseuse peut permettre de compenser la carence hormonale de la ménopause.

En raison du risque de cancers de sein et de l'endomètre, leur indication dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique est limitée aux femmes ayant un risque élevé de fracture, en cas d'intolérance ou de contre-indication des autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose. Il se place en deuxième intention dans la stratégie thérapeutique.

2.7 STRATEGIE THERAPEUTIQUE ET DUREE DES TRAITEMENTS

Les recommandations du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique publiées en 2006 par la HAS ont été réactualisées en 2012 (9). Le diagnostic d'ostéoporose impose de s'assurer de l'absence d'autre cause de fragilité osseuse. Cette démarche diagnostique est obligatoire avant l'instauration d'un traitement. La décision de traitement est prise à la fois sur l'évaluation du risque de fracture, estimé surtout à partir de l'âge, des antécédents personnels de fracture, des facteurs de risque de chute et sur la mesure de DMO. Aucune donnée n'existe pour comparer directement l'efficacité des traitements contre la survenue des fractures. Le traitement doit être administré en fonction de l'âge, du risque de fracture vertébrale ou périphérique et de la sévérité de la fracture, dans le respect des conditions de remboursement comme l'indique la figure 11.

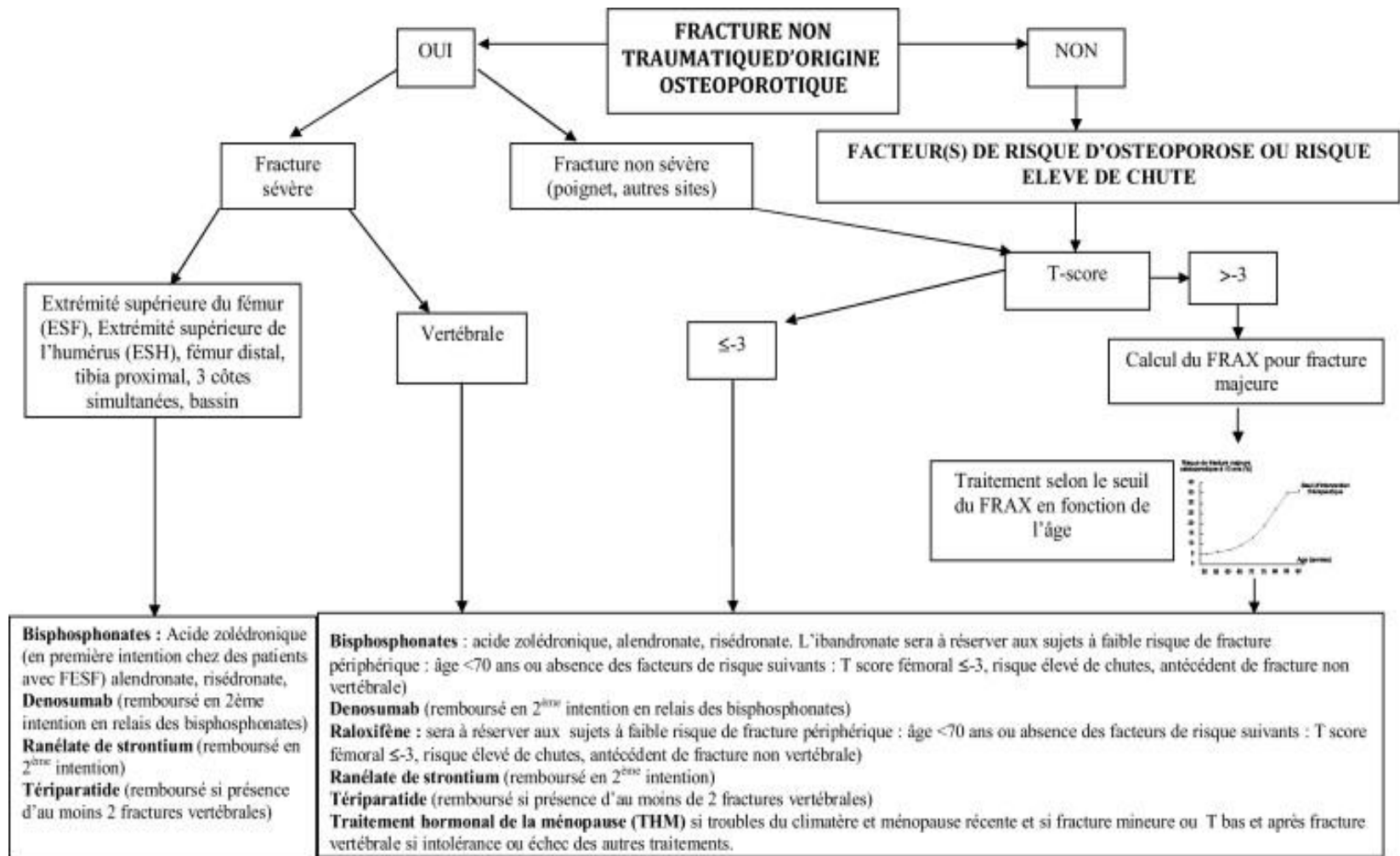


Figure 11 : Stratégies thérapeutiques dans l'ostéoporose post-ménopausique en France selon la HAS

La durée du traitement dépend de l'âge, de la tolérance au traitement et de l'évolution de l'ostéoporose sous traitement. Les recommandations insistent sur le fait que les traitements ont fait la preuve de leur efficacité anti-fracturaire dans des études contrôlées de trois à cinq ans (sauf pour le tériparatide : dix-huit mois). Une réévaluation est donc nécessaire et se basera sur des éléments cliniques, la mesure de la DMO en fin de traitement, une évaluation morphologique du rachis et le dosage des marqueurs du remodelage osseux.

Le traitement peut être soit interrompu, soit continué, soit changé pour un autre traitement anti-ostéoporotique. Il peut être arrêté après cinq ans de traitement si les critères suivants sont réunis et à condition d'établir un suivi des patientes après un à deux ans :

- pas de fracture sous traitement ;
- pas de nouveau facteur de risque (corticothérapie...) ;
- pas de diminution significative de la densité osseuse ;
- un T-score fémoral de fin de traitement $>-2,5$ en cas de fracture ostéoporotique sévère.

Lors du suivi de l'ostéoporose post-ménopausique, il est important de s'assurer de l'observance des traitements comme pour toute maladie chronique, par un suivi clinique. Les patientes doivent être informées des effets indésirables potentiels de leur traitement. Une diminution de la taille peut être évocatrice d'une fracture vertébrale et une évaluation morphologique du rachis peut s'avérer nécessaire. Ceci est laissé au jugement du médecin. Cependant, ni une mesure de la DMO ni le dosage des marqueurs du remodelage osseux ne sont retenus dans le suivi du traitement.

2.8 EPIDEMIOLOGIE DE L'OSTEOPOROSE POST- MENOPAUSIQUE

L'épidémiologie est l'étude de la distribution d'une pathologie dans une population humaine et des influences qui déterminent ces distributions. Il existe trois types d'études épidémiologiques :

- étude descriptive pour connaître la fréquence d'un phénomène de santé dans une population donnée et évaluer la population cible ;
- étude étiologique qui permet d'associer une exposition à la survenue d'une maladie ;

- étude évaluative qui étudie l'effet des stratégies thérapeutiques ou des méthodes de prévention.

Une étude épidémiologique descriptive de l'ostéoporose post-ménopausique a permis de mettre en évidence l'étendue mondiale de cette pathologie dans un premier temps puis l'Europe sera présentée. Enfin, 7 pays choisis en lien avec la stratégie d'enregistrement seront présentés dans une troisième partie.

2.8.1 DANS LE MONDE

L'ostéoporose est une pathologie très répandue dans le monde qui touche les pays développés, émergents ou pauvres. La prévalence est supérieure dans les pays développés du fait de l'allongement de l'espérance de vie. On estime actuellement à plus de 200 millions le nombre de personnes atteintes d'ostéoporose (tous sexes et toutes causes confondues). L'ostéoporose cause 9 millions de fractures par an dans le monde.

Aucune carte du monde n'existe aujourd'hui pour identifier les pays les plus concernés par l'ostéoporose post-ménopausique. Cependant, d'après les caractéristiques de cette pathologie qui ne concerne que les femmes âgées, les pays tels que l'Inde où plus de 40% de la population n'est pas majeure ne sont pas concernés par ce fléau contrairement aux pays européens par exemple. Cette pathologie n'a été que récemment reconnue comme une maladie aux conséquences potentiellement sévères par les autorités de santé. Son diagnostic n'étant pas remboursé jusqu'en 2006 et étant méconnu du grand public, aucun état des lieux n'a été effectué jusqu'alors.

2.8.2 EN EUROPE (25)

2.8.2.1 Prévalence

L'ostéoporose cause 3 millions de fractures par an en Europe. La prévalence de l'ostéoporose post-ménopausique augmente avec l'âge. Elle touche 6,5% des femmes âgées de 50 à 54 ans et 48,5% des femmes âgées de 80 à 84 ans comme l'indique le graphique de la figure 12 :

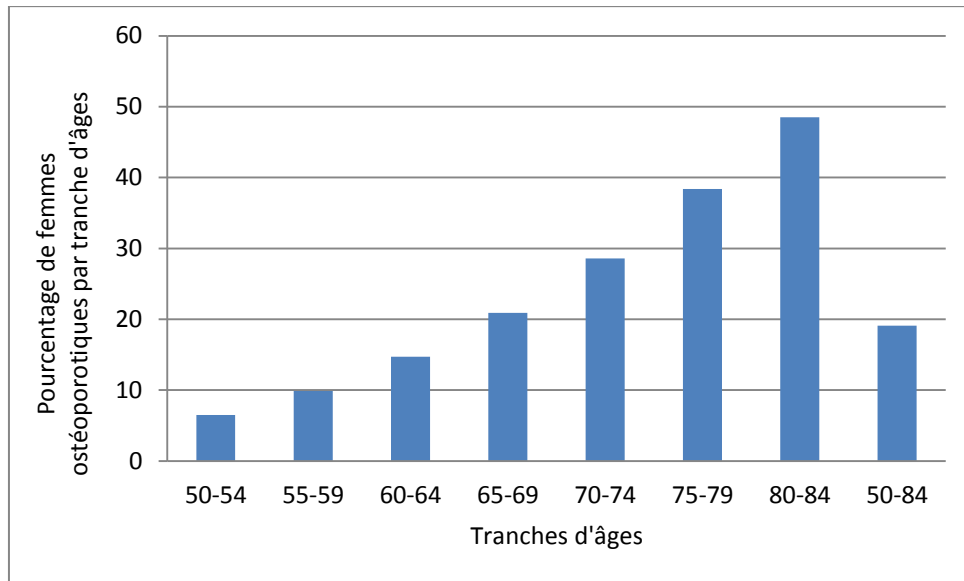


Figure 12 : Pourcentage de femmes atteintes d'ostéoporose en fonction des tranches d'âges dans 5 états européens (Allemagne, Espagne, Italie, France, Royaume-Uni) en 2011 (25)

2.8.2.2 Incidence des fractures

Il existe une variation de l'incidence des fractures selon la latitude des pays en Europe, avec un gradient Nord-Sud, les pays scandinaves ayant des incidences plus élevées de fractures de l'extrémité supérieure du col du fémur. Cela est certainement dû à la moindre exposition solaire responsable d'une synthèse endogène de vitamine D diminuée.

2.8.3 SELON LE PAYS D'ENREGISTREMENT

2.8.3.1 France

En 2010, 12 200 000 femmes de plus de 50 ans étaient recensées. La population ayant une ostéoporose post-ménopausique est estimée entre 2,5 et 3,6 millions de femmes. Sont estimées annuellement en France, 54 000 fractures du fémur, 40 000 fractures du poignet et 70 000 fractures vertébrales (19).

L'incidence de ces fractures par fragilité augmente fortement avec l'âge, la plus précoce après la ménopause étant la fracture du poignet. Son incidence augmente de 45 à 65 ans puis se stabilise, les réflexes de protection qui diminuent lors des chutes chez le sujet âgé exposant moins le poignet. La fracture du poignet, qui est la plus précoce dans l'histoire d'une femme

ostéoporotique s’observe longtemps avant les fractures graves (vertèbres, col du fémur). Elle est un signal d’alarme qui doit faire envisager une prévention. L’incidence annuelle des fractures vertébrales, plus difficile à appréhender du fait que bon nombre de tassements dorsaux liés aux fractures restent asymptomatiques, passe de 5/1000 à 60 ans à 40/1000 à 80 ans.

En 2010, il y a eu 54 000 fractures de la hanche chez les femmes de plus de 50 ans (26). Cette fracture est la plus tardive mais aussi la plus grave. Sa prévalence augmente fortement après 70 ans comme l’indique le tableau 3 :

Tableau 3 : Prévalence des fractures de la hanche en France chez les femmes (26)

Classe d’âge (ans)	50-64	65-74	75-84	≥85
Prévalence	0,2%	1,1%	4,2%	13 ,3%

Les projections épidémiologiques indiquent qu’en 2025 le nombre de fractures du col fémoral en France aura doublé. Les fractures du col fémoral entraînent une surmortalité importante puisque 20 % environ des sujets décèdent dans l’année suivant la fracture et plus de la moitié d’entre eux ne retrouvent pas les fonctions locomotrices d’auparavant.

2.8.3.2 Suisse (27)

Environ 249 000 femmes souffrent d’ostéoporose en Suisse. L’incidence d’une fracture vertébrale chez les femmes ménopausées en Suisse est de 486/100 000/an. Avec l’âge, l’incidence augmente chez les femmes ménopausées, passant de 121/100 000/an à l’âge de 50 ans à 1537/100 000/an à l’âge de 80-85 ans. L’incidence de la fracture de hanche est de 621/100 000/an chez les femmes de plus de 50 ans et elle augmente aussi de façon exponentielle avec l’âge.

2.8.3.3 Etats-Unis (28)

En 2012, environ 12 millions d’américaines souffraient d’ostéoporose. Elle atteint 6% des femmes de plus de 50 ans et 50% des femmes de plus de 80 ans. Ces prévalences sont comparables à celles de l’Europe. L’ostéoporose cause 1 million de fracture par an. Des

différences inter-ethniques ont été mises en évidence dans la population américaine : la prévalence chez les femmes asiatiques est supérieure à celle des femmes caucasiennes, mais est inférieure chez les femmes noires. Cette différence serait due à une meilleure DMO.

2.8.3.4 Canada (29)

L'ostéoporose constitue également un important problème de santé publique au Canada avec environ 30 000 fractures de la hanche par an. La prévalence de l'ostéoporose chez les canadiennes de 50 ans et plus est de 12,1 % dans le cas de la colonne lombaire et de 7,9 % dans le cas du col fémoral, pour une prévalence combinée de 15,8 %. La prévalence de l'ostéoporose augmente avec l'âge, passant d'environ 6 % à 50 ans à plus de 50 % après 80 ans.

2.8.3.5 Japon (30)

Le Japon compte 127 millions d'habitants dont 23% ont plus de 65 ans. L'espérance de vie à la naissance chez les femmes est la plus élevée du monde (86 ans). D'où l'importance du nombre de japonaises atteintes d'ostéoporose : 8,4 millions. Le nombre annuel de fractures de la hanche est estimé à 90 000.

2.8.3.6 Australie (31)

En Australie, 510 000 femmes souffrent d'ostéoporose, 27 % des femmes de plus de 60 ans souffrant d'ostéoporose. L'incidence des fractures du poignet est de 5 pour 1000 femmes. L'incidence annuelle des fractures de la hanche en Australie était de 21 000 en 2010 et il devrait excéder 34 000 d'ici 2026. Elle augmentera encore d'ici 2050 lorsque près d'un quart de la population australienne aura plus de 65 ans.

3 BESOIN D'UN NOUVEAU MEDICAMENT DANS L'OSTEOPOROSE POST- MENOPAUSIQUE

3.1 INTERET DE DEVELOPPER UN NOUVEAU MEDICAMENT DANS L'OSTEOPOROSE POST-MENOPAUSIQUE

3.1.1 PATHOLOGIE

L'ostéoporose post-ménopausique est une maladie fréquente, chronique, longtemps méconnue et dont les conséquences, auparavant nettement sous-estimées, sont graves. Elle est par ailleurs mal connue du grand public et les traitements associés sont peu suivis en France.

Cette maladie, qui apparaît à une période tardive de la vie, est dite silencieuse en clinique. Seules les fractures qu'elle provoque permettent de la diagnostiquer mais son stade est déjà avancé : 80% des personnes à haut risque d'ostéoporose et ayant eu au moins une fracture n'ont été ni diagnostiqués ni traités (32) ! Un dépistage systématique de l'ostéoporose chez les femmes en pré-ménopause serait souhaitable, mais ne saurait être envisagé en raison de son coût très élevé.

Les conséquences de cette pathologie peuvent être d'ordre médical : les fractures causent une hospitalisation, une invalidité, un recours aux soins à domicile mais elles peuvent également être indirectes avec la perte de travail et la diminution des ressources et cela, intangibles avec une diminution de la qualité de vie des patientes ou une dépression. Cela apparaît dès la survenue de la première fracture : le phénomène étant en cascade, cela crée une spirale de complications conduisant à la perte d'autonomie et au décès. Effectivement, chaque fracture augmente le risque de nouvelles fractures : par exemple l'existence d'une fracture vertébrale multiplie par deux le risque d'une fracture du fémur, mais également par cinq le risque d'une nouvelle fracture vertébrale, par dix quand deux fractures vertébrales ont déjà eu lieu et par 23 après trois fractures vertébrales (33).

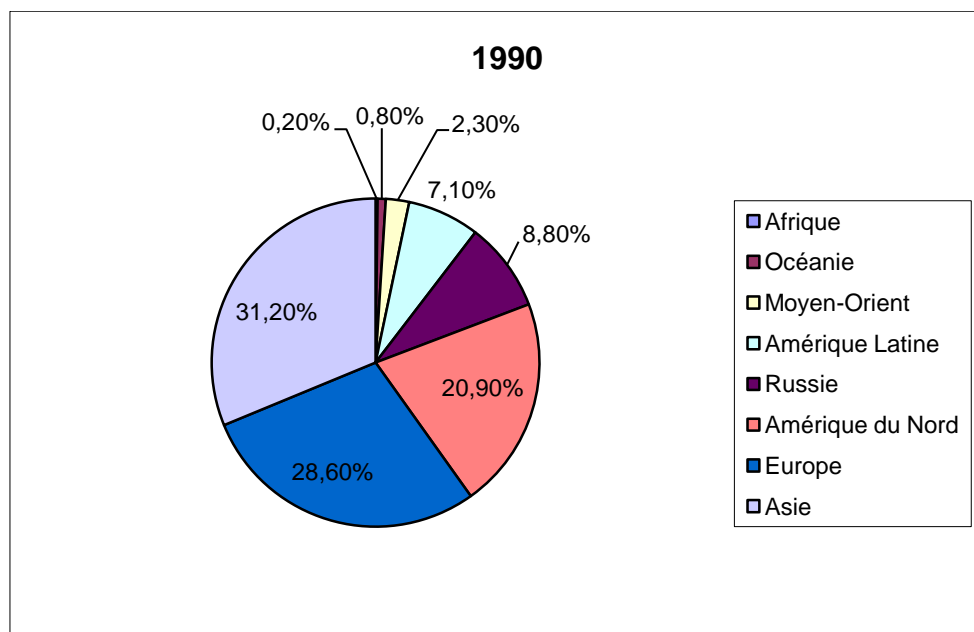
Cette pathologie, qui a connu les bouleversements les plus considérables au XX^{ème} siècle, est marquée à la fois par une augmentation du poids de la maladie et un accroissement des connaissances acquises à son sujet ainsi qu'un développement notable de son arsenal thérapeutique. Du fait de ses retombées épidémiologiques notables dans les futures années, elle en vient à être considérée comme un problème majeur de santé publique. Désormais, elle

est prise en considération par les autorités de santé. Notons notamment un rapport de l’OMS en 1994 (34), une synthèse à destination des professionnels de santé pour la prise en charge de l’ostéoporose publiée par la HAS en juin 2006, une mobilisation des associations avec des campagnes nationales. A noter que l’assurance maladie rembourse l’examen de dépistage de l’ostéoporose depuis le 1^{er} juillet 2006.

Pour conclure, une amélioration des techniques du diagnostic de l’ostéoporose post-ménopausique est nécessaire afin qu’il soit plus précoce. De même, un arsenal thérapeutique plus important conduirait à une nette amélioration de la prise en charge des patients. Cela permettrait d’éviter des complications graves à long terme.

3.1.2 PERSPECTIVE DEMOGRAPHIQUE INQUIETANTE

La population des personnes âgées est importante à l’heure actuelle en Europe et aux Etats-Unis, ces deux pays étant concernés par plus de la moitié des fractures dans le monde. Dans cinquante ans, la proportion de personnes âgées sera maintenue dans ces pays tandis qu’elle sera très supérieure en Asie et en Amérique Latine (figure 13) (35).



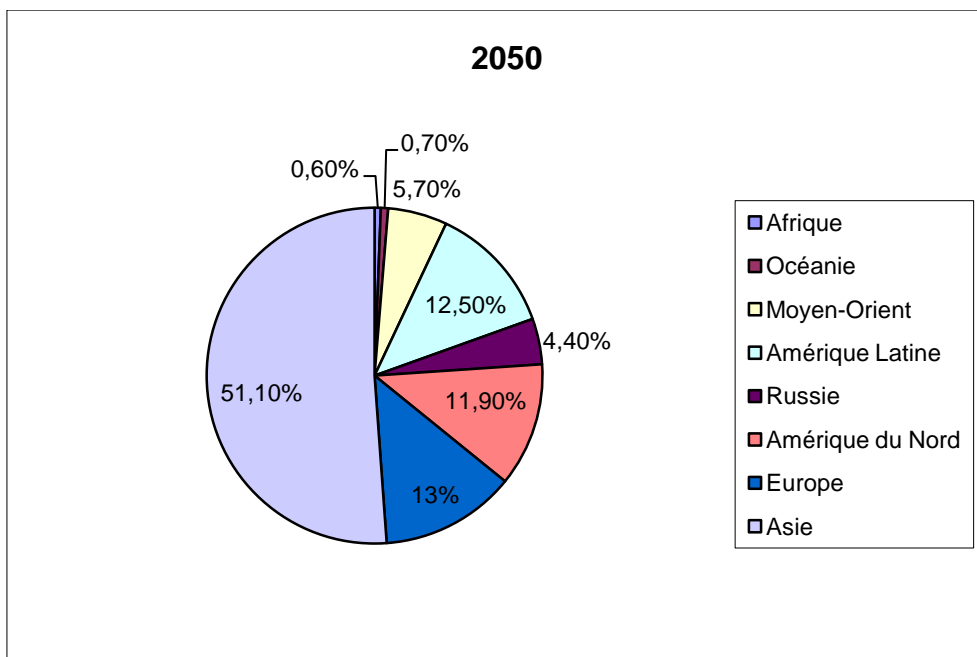


Figure 13 : Répartition des cas d'ostéoporose post-ménopausique dans le monde en 1990 et 2050 (35)

Les projections indiquent que la population de personnes âgées de plus de 65 ans passerait de 323 millions à 1555 millions en 2050. Voici un autre constat allant dans la même direction que le précédent : le nombre de fractures du fémur dans le monde était de 1,66 million dont 1,2 million chez des femmes en 1990 alors que ce nombre est évalué à 6,26 millions en 2050 dont 4,47 millions chez des femmes. L'incidence des fractures de la hanche va doubler en Europe et en Amérique du Nord et va être multiplié par cinq en Asie et par dix en Amérique Latine (32). Enfin, un autre constat accablant est à prendre en compte : l'allongement de l'espérance de vie au niveau mondial, qui est estimée pour les femmes françaises en 2050 à 91 ans (33).

En conclusion, le changement drastique de la démographie mondiale dans les prochaines 40 années aura pour conséquence une augmentation du nombre de femmes âgées ostéoporotiques, surtout dans les pays d'Amérique Latine et d'Asie.

3.1.3 LIMITES DES TRAITEMENTS COMMERCIALISES

Les traitements existants, qu'ils soient curatifs ou préventifs, présentent des limites qui sont traduites par des effets indésirables nombreux ou des indications très restreintes. Le tableau 4 récapitule les traitements actuellement commercialisés en France et leurs limites.

Molécule active	DCI	Efficacité	Place dans la stratégie thérapeutique	Indications	Effets indésirables	Coût pour 1 mois de traitement	Remboursement	
Bisphosphonates	Actonel® Aclasta® Fosamax® Didronel® Bonviva®	Didronel® Bonviva® Fractures vertébrales	Actonel® Aclasta® Fosamax® Fractures vertébrales et non vertébrales	1 ^{ère} intention	Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique	Ostéonécroses de la mâchoire comme effet de classe	31,75 € 389,73 € 28,62 €	Didronel : non remboursé Bonviva : non remboursé Fosamax : 65% Aclasta : 65% Actonel : 65%
Raloxifène	Evista et Optruma ®	Fractures vertébrales	2 ^{nde} intention	Traitement et prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées	Risque thrombo-embolique veineux, cancer du sein et de l'utérus, ainsi que des accidents thrombo-emboliques	86,08 €	65% Toutes les femmes ostéoporotiques	
Denosumab	Prolia®	Fractures vertébrales, non-vertébrales et de la hanche	2 ^{nde} intention	Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures	Complications infectieuses, infections cutanées graves, cancers et une ostéonécrose de la mâchoire		65% Dans le cadre d'un relais aux bisphosphonates	
Tériparétide	Forsteo ®	Fractures vertébrales	2 ^{nde} intention	Ostéoporoses sévères compliquées d'au moins deux fractures vertébrales	Nausées, vertiges, céphalées, douleurs dans les membres	341,63 €	65% Pour les femmes présentant au moins deux fractures vertébrales	
Ranélate de Strontium	Protelos®	fractures vertébrales et non vertébrales	2 ^{nde} intention	Traitement de l'ostéoporose chez la femme ménopausée	Risque thrombo-embolique veineux incluant des embolies pulmonaires et le risque allergique et troubles du système nerveux central	33,83 €	30% Chez les patientes à risque élevé de fracture : - ayant une contre-indication ou une intolérance aux bisphosphonates - sans antécédent ni facteurs de risque d'événement thrombo-embolique veineux notamment l'âge supérieur à 80 ans.	

Tableau 4 : Récapitulatif des traitements commercialisés en France en 2013

Nous observons dans ce tableau que les médicaments, outre les biphosphonates, sont prescrits en 2nde intention. Le remboursement est restreint selon leur indication et peut être soit de 65% soit de 30% ou non remboursé. De même, les prix de ces médicaments sont très variables. Par exemple, le téraparétide est onéreux car il provient de l'industrie biotechnologique. Ils présentent tous des effets indésirables qui peuvent être majeurs et ont entraîné une réévaluation du rapport bénéfice/risque : pour le traitement hormonal substitutif suite à une augmentation observée des cancers du sein et de l'endomètre, et pour les biphosphonates suite à un effet de classe responsable d'une ostéonécrose de la mâchoire.

En conclusion, le développement d'un nouveau médicament dans cette pathologie pourrait combler un besoin médical insatisfait et aboutir à une amélioration de sa prise en charge.

3.1.4 FARDEAU ECONOMIQUE (36)

L'ostéoporose post-ménopausique a connu de nombreux bouleversements lors du dernier siècle, d'une part par un accroissement du poids de la maladie et d'autre part par une amélioration à la fois de la compréhension et du traitement, visible par le développement d'un arsenal thérapeutique riche. Cependant, malgré ces avancées concrètes et déterminantes, cette pathologie reste de nos jours un problème majeur de santé publique au niveau mondial. De plus, vu les projections démographiques, son ampleur va s'accroître dans les cinquante prochaines années.

Elle représente un coût pour la société : un coût direct pour la prise en charge de la pathologie notamment, mais aussi un coût indirect pour la société et un coût intangible dû au déclin que la maladie a pu causer chez le patient.

3.1.4.1 Prévisions et estimations

En 2000, en Europe, son coût direct est chiffré à plus de 31,7 milliards d'euros, en totalisant plus de 3,79 millions de fractures. Ce coût pourrait atteindre 76,7 milliards d'euros en 2050.

Il s'avère difficile d'obtenir des données sur les différents coûts pris en compte dans le calcul du coût du traitement d'une fracture ostéoporotique. Pour cela, une étude du « coût de la

maladie » qui se focalisera sur la prise en charge d'une fracture du col du fémur est proposée dans une deuxième partie.

De plus, le taux de fractures est de manière générale sous-estimé, du fait d'une insuffisance de diagnostic précoce et précis qui pourrait conduire à la mise en place rapide d'un traitement afin d'éviter la cascade infernale des fractures ostéoporotiques, des souffrances et des invalidités qui affectent les patients. Les limites techniques, le manque de formation adéquate des radiologues et le remboursement inexistant ou limité du diagnostic dans de nombreux pays sont en cause. Les fractures vertébrales non détectées atteindraient 29% en Europe, Afrique du Sud et Australie, 46% en Amérique Latine et 45% en Amérique du Nord.

En ce qui concerne les coûts indirects, tenant compte de la qualité de vie des patients, les scientifiques mesurent le degré et la durée de l'invalidité encourue par les patients par le terme Années de Vie Corrigées du facteur d'Invalidité (AVCI). L'ostéoporose conduit à une perte d'années de vie saine plus importante que dans tous les cancers, sauf le cancer du poumon. Or elle est souvent considérée comme une pathologie moins grave, moins urgente et moins lourde que les cancers. De même, la perte d'années de vie saine associée est très supérieure à celle des maladies non transmissibles telles que l'asthme, l'hypertension artérielle et la polyarthrite rhumatoïde par exemple.

Une perte de revenu pour le travailleur et les charges telles que les allocations chômage, les remboursements de la Sécurité Sociale ainsi qu'une perte de productivité notoire et des horaires allégés notifiés par les employeurs créent des coûts pour la société. Ils seraient estimés que les coûts indirects en lien avec une invalidité et un décès précoce aux Etats-Unis atteindraient annuellement entre 2,8 et 4,0 milliards d'euros.

Les coûts intangibles, quant à eux, sont difficiles à évaluer. Cette pathologie a un impact sur les plans mental, émotionnel et social : une perte de travail peut conduire à déséquilibre dans la vie du patient, entraînant une solitude, un renfermement sur lui-même, une perte de contacts sociaux, et peut parfois même conduire à une véritable dépression.

Enfin, avec la démographie inquiétante à venir, les coûts de prise en charge vont devenir colossaux. Au niveau mondial, en 2050, le coût du traitement, uniquement des fractures ostéoporotiques, se situerait vers 82,5 milliards d'euros (132 milliards de dollars). Ne sont pas

pris en compte dans ce calcul les coûts indirects qui pourraient plonger l'économie vers les abysses.

Cette pathologie représente donc un fardeau économique réel qui va s'accroître entre aujourd'hui et 2050. Les entreprises du médicament doivent donc tirer profit de cette situation dans le cadre du développement d'un nouveau médicament.

3.1.4.2 Etude du coût de la maladie en France

Je propose ici une étude du coût de la maladie en considérant la fracture du col du fémur. En effet, en raison de l'hospitalisation souvent longue qu'elle nécessite, de la mortalité immédiate ou secondaire qu'elle entraîne, des soins de rééducation prolongés qu'elle demande et de l'éventuelle perte d'autonomie qui lui fait suite, la fracture de la hanche représente une part importante des dépenses de santé attribuées à l'ostéoporose post-ménopausique. Les coûts seront calculés en adoptant la perspective du payeur, en évaluant les coûts médicaux payés par l'Assurance Maladie (AM) uniquement.

3.1.4.2.1 Coûts directs médicaux

Les coûts directs médicaux sont l'ensemble des ressources consommées et des dépenses directement attribuables à une stratégie thérapeutique. Ils sont de natures médicales et variables ou fixes. Dans cette pathologie, on distingue quatre coûts directs médicaux : les coûts d'hospitalisation, les coûts liés aux traitements médicamenteux, les coûts des soins dentaires et les coûts des soins de suite et de réadaptation.

3.1.4.2.1.1 Les coûts d'hospitalisation

Le coût journalier moyen d'une hospitalisation pour fracture de la hanche est estimé à 1 793 € en 2013 (37) en France. Cette estimation a été réalisée à partir des données enregistrées sur le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) comprenant le nombre, la durée et le coût des séjours hospitaliers par type de diagnostic pour tous les hôpitaux français. Le diagnostic repose sur la Classification Internationale des Maladies (CIM-10). Les différents types de fractures du fémur correspondent aux codes S72.0 à S72.9. Seules les fractures de la hanche attribuables à l'ostéoporose post-ménopausique ont été comptabilisées.

Cette méthodologie permet de prendre en compte la diversité des coûts :

- en fonction de la région, car les tarifs d'hospitalisation sont fixés en accord avec les Agences Régionales de Santé ;
- en fonction du statut : hôpital public ou privé, le coût étant supérieur dans les hôpitaux privés ;
- en fonction du temps passé dans chaque service : services de chirurgie ou services hospitalisation en soins de suite. A titre d'exemple, le coût moyen d'une journée d'hospitalisation dans le service de chirurgie du Centre Hospitalier de Poitiers s'élevait à 822 € le 1^{er} janvier 2012 contre 277 € dans le service de soins de suite du même hôpital ;
- en fonction des différents types de fractures du fémur entraînant des prises en charge différentes : prothèse totale de hanche, prothèse céphalique ou ostéosynthèse.

Ce coût inclut toutes les dépenses hospitalières, notamment le coût d'une éventuelle prothèse de hanche, les traitements médicamenteux reçus à l'hôpital et le coût du personnel médical et non-médical. La Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES) a évalué la durée moyenne de séjour suite à une fracture de la hanche à 12 jours (38), ce qui porte le coût total de l'hospitalisation à : $1793 \text{ €} \times 12 = 21516 \text{ €}$.

3.1.4.2.1.2 Les coûts liés aux traitements médicamenteux

Pour le traitement anti-thrombotique, après une chirurgie de la hanche, la durée de la prévention thrombo-embolique veineuse est de 35 jours mais 23 jours de traitement ne sont pas inclus dans les coûts hospitaliers. Les héparines de bas poids moléculaires sont le traitement de référence. Nous choisissons de calculer les coûts avec Lovenox®. Son RCP indique la dose de 4 000 U.I. anti-Xa/jour dans le traitement prophylactique en chirurgie orthopédique de hanche. Sont nécessaires 23 seringues pré-remplies de 0,4 ml contenant chacune 4 000 UI anti-Xa. Le prix unitaire de cette présentation est de 15,33 €. Son taux de remboursement par l'AM est de 65%, soit 11,5 €. Le coût de Lovenox® pour 23 jours est : $11,5 \text{ €} \times 23 = 265 \text{ €}$ (39).

Pour le traitement anti-ostéoporotique, prenons l'exemple d'une patiente qui n'était pas traitée pour l'ostéoporose avant la fracture. En suivant les recommandations actuelles de la HAS, un

traitement par l'alendronate va être instauré. Nous estimerons uniquement le coût annuel du traitement.

Le RCP de l'alendronate indique une posologie quotidienne de 10 mg par voie orale. Le coût de la présentation d'alendronate (générique du Fosamax) de 28 comprimés est de 19,29 €. Notre patiente ayant déjà une fracture, le taux de remboursement est de 65%, soit 12,5 € (39).

Le coût pour 1 an est : $12 \times 12,5 \text{ €} = 150 \text{ €}$.

Une association de calcium et vitamine D3 est prescrite avec le biphosphonate. Son coût annuel est estimé à 73 €.

La douleur est traitée avec des analgésiques. Nous n'incluons pas ces coûts car nous ne disposons pas de données statistiques sur l'utilisation de ces médicaments dans ce type de fracture. Sur ce point, nous adoptons donc une démarche conservatrice de calcul des coûts.

3.1.4.2.1.3 Le coût des soins dentaires

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et autres produits de santé (ANSM) recommande un suivi bucco-dentaire des patients traités par biphosphonates afin de réagir rapidement en cas d'ostéonécrose de la mâchoire (40). Nous estimons que ce suivi rajoute une consultation annuelle chez le dentiste à celle qui est recommandée dans la population générale. L'AM rembourse 14,10 € par consultation (41).

3.1.4.2.1.4 Le coût des soins de suite et de réadaptation

La durée moyenne des séjours pour rééducation après chirurgie d'une fracture de la hanche est de 45 jours (42). Le tarif moyen journalier est de 200 € (43). Il couvre l'hébergement, les repas, les soins d'hygiène, les soins médicaux dont la rééducation avec un masseur-kinésithérapeute. L'AM prend en charge 80% des frais dans les centres de rééducations conventionnés.

Le coût des soins de suite est de : $200 \text{ €} \times 0,80 \times 45 = 7\,200 \text{ €}$.

3.1.4.2.2 Coûts directs non médicaux

Les coûts directs non médicaux sont des coûts directement attribuables à une stratégie thérapeutique, de nature non médicale variable. Dans notre étude, un seul coût a été identifié : le coût du transport.

Suite à la fracture, les patientes sont transportées à l'hôpital en urgence (Pompiers ou SAMU). Le coût moyen du transport est estimé à 305 €. Après une hospitalisation, les patientes sont transportées dans les centres de rééducation par ambulance dont le coût est estimé à 108 € (44). Ces coûts prennent en compte la distance moyenne séparant chaque français d'un centre hospitalier et du montant des indemnités kilométriques remboursées par l'AM. Le coût du transport est donc de 413 €.

3.1.4.2.3 Coûts indirects

Ils représentent tous les bénéfices non récoltés par la société en raison de la baisse de la productivité qu'engendre la maladie : absentéisme au travail, inaptitude au travail pour invalidité, départ en retraite anticipé. Etant donné l'âge élevé des patientes, nous considérerons qu'elles sont retraitées et nous n'aborderons donc pas ces coûts. Ainsi, nous choisissons bien de calculer les coûts selon la perspective du payeur et non selon la perspective sociétale.

3.1.4.2.4 Coûts intangibles

Ce sont les coûts humains et psychologiques liés à la perte de bien-être à cause de la maladie : stress, anxiété générée chez le malade et/ou sa famille, souffrance psychologique, douleur, diminution de l'estime de soi. Ils ne sont que très rarement considérés dans les études pharmaco-économiques car l'impact humain et psychologique est mesuré par des indicateurs de qualité de vie ou autre mesure (utilité). En conséquence, nous ne les calculerons pas ici.

3.1.4.2.5 Coût global

Voici notre estimation du coût global de la prise en charge d'une fracture de la hanche dans l'ostéoporose post-ménopausique pour la première année suivant la fracture. (tableau 5)

Tableau 5 : Dépenses induites pour la première année suivant la fracture de hanche

Types de dépenses	Coûts (€)
Hospitalisation	21 516
Traitement médicamenteux	
• Anti-thrombotique	265
• Anti-ostéoporotique pour un an	150 +73
Soins dentaires	14
Soins de suite et de rééducation	7 200
Transport	413
Coût total d'une fracture de hanche	29 631 soit 30 000 €

Le coût total d'une fracture de la hanche pour l'Assurance Maladie est d'environ 30 000 € la première année suivant la fracture. S'ajouteront des coûts de traitements anti-ostéoporotiques pour les années suivantes. En 2010, il y a eu 54 000 fractures de la hanche chez les femmes de plus de 50 ans. En 2010, les fractures de la hanche chez les femmes ménopausées ont donc coûté à l'Assurance Maladie : $54\,000 \times 30\,000 = 1\,620\,000\,000$ €, soit 1 620 millions d'euros.

Cette étude, qui est focalisée sur les fractures de hanche, indique un coût estimé à 1620 millions d'euros. A noter cependant que les autres fractures fréquentes dues à l'ostéoporose post-ménopausique n'ont pas été prises en compte dans ce calcul. De même, les coûts des traitements anti-ostéoporotiques qui s'ajouteront dans les années suivant la fracture ne sont pas pris en compte. La prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique représente un fardeau économique pour la Sécurité Sociale en France à l'heure actuelle.

3.1.5 CO-MORBIDITE

Toutes les fractures ostéoporotiques sont liées à une morbidité importante et celles du col fémoral et des vertèbres, en plus de la morbidité, à une mortalité accrue dans les cinq années suivant la première fracture.

En terme de mortalité, pour les fractures du col fémoral, les décès peuvent être expliqués par des complications opératoires, notamment des infections, tandis que pour les fractures

vertébrales, le lien entre les fractures et les décès sont moins démontrés. En terme de morbidité, les fractures entraînent des invalidités, le recours aux soins à domicile, l'altération de la qualité de vie des patientes avec un déclin fonctionnel et une perte d'autonomie et de mobilité associée ainsi qu'un mal de dos sévère chronique quand plusieurs fractures sont déjà apparues. Certaines fractures nécessitent une hospitalisation qui peut aboutir sur des complications nombreuses, graves et invalidantes. Ces fractures ont un impact physique mais également psychologique. Les patientes ressentent un sentiment d'isolement et de peur des fractures pouvant arriver à la suite de chutes et de mouvements inadaptés. Les patientes appréhendent le futur et ceci peut s'accompagner à long terme d'une dépression.

En conclusion, les complications de l'ostéoporose post-ménopausique peuvent être dramatiques à long terme et il est nécessaire d'en prendre conscience.

3.1.6 CONCLUSION GENERALE

Le développement de nouveaux médicaments s'avère donc crucial pour lutter contre ce fléau d'étendue mondiale qui engendre des coûts très importants pour la Sécurité Sociale, touchant en particulier les personnes âgées, et que les médicaments actuels ne parviennent pas à enrayer.

3.2 INTERET DU DEVELOPPEMENT DE L'ODANACATIB DANS L'OSTEOPOROSE POST-MENOPAUSIQUE

3.2.1 MOLECULES ACTUELLEMENT EN DEVELOPPEMENT

Le tableau 6 récapitule toutes les molécules actuellement en développement dans le monde.

Tableau 6 : Molécules en développement dans l'ostéoporose post-ménopausique dans le monde au 15 mars 2013 (45)

Molécule	Laboratoire	Phase	Classe pharmacologique
ACE-011	Acceleron Pharma	I	Antagoniste de l'Activine
CEP-37251	Cephalon	I	Inhibiteur de RANKL
ATF-936	Novartis	I	Antagoniste des récepteurs calciques
SB-751689	GSK	II	Antagoniste des récepteurs calciques
BA058	Radius Health, Inc	II	Analogue de la PTHr
PH3	Phyto Health Corporation	II	Phytothérapie - Rhizoma Dioscoreae
DP001	Deltanoid	II	Composant de la vitamine D
BPS804	Novartis	II	Anticorps monoclonal anti-sclérotine
LY2541546	Eli Lilly	II	Anticorps monoclonal anti-sclérotine
ZT-031	Zelos Therapeutics	III	Analogue PTHr
ALX1-11	NPS Pharmaceuticals	III	Analogue PTHr
AMG 785	Amgen	III	Anticorps monoclonal anti-sclérotine
TSE-424	Pfizer - Wyeth	III	SERM

3.2.2 DECOUVERTE D'UNE NOUVELLE VOIE PHARMACOLOGIQUE

Comme nous l'avons vu dans le paragraphe ci-dessus, de nombreuses molécules sont en cours de développement, avec des mécanismes d'action nouveaux pour la majorité. Effectivement, les molécules existantes présentent des limites tant en terme d'efficacité que de sécurité avec de nombreux effets indésirables observés. Une exploration de nouvelles voies pharmacologiques pour lutter contre l'ostéoporose post-ménopausique a mené à s'intéresser à la voie des cathepsines (46).

3.2.2.1 *Un point de départ : les cathepsines (47, 48)*

Les cathepsines sont des endopeptidases lysosomales qui forment une famille de cystéase-peptidases d'au moins onze membres, dénommée « papain-like-cysteine-protease ». Les cathepsines sont dénommées en fonction de l'acide aminé de leur site actif : cathepsine A, C, D, F, H, J, K, L, L2, S et Z. Les cathepsines sont présentes dans de nombreux tissus dont elles réalisent l'autolyse et l'autodigestion. L'activité des cathepsines qui nous intéresse plus particulièrement est la dégradation du collagène après leur internalisation dans les lysosomes. Elles gagnent les lysosomes sous une forme de pro-enzyme et ne deviennent protéases actives qu'après l'élimination de 40 à 50 résidus aminoacides de leur région N-terminale et l'établissement d'un environnement acide (pH 4-5). Les cathepsines ont une structure commune comportant une portion glucidique composée d'un mannose-6-phosphate et de 2 chaînes polypeptidiques reliées par des ponts disulfures.

3.2.2.2 *Une cible : la cathepsine K*

Cette cathepsine est exprimée à un degré élevé dans les ostéoclastes. Elle représente la plus abondante de toutes les cystéine-protéases dans ces cellules et, à un degré moins élevé, dans le cœur, les poumons et le foie. C'est une protéine de 329 acides aminés, constituée d'une région amine terminale de 15 acides-aminés, d'un pro-peptide de 99 acides-aminés et d'une unité catalytique de 215 acides-aminés. Elle est codée par un gène situé sur le chromosome 1q21. Son expression est régulée, par exemple, négativement par les œstrogènes mais positivement par RANKL.

Son mécanisme d'action est le suivant (47) :

La cathepsine K est excrétée par l'ostéoclaste lors de la phase de résorption du remodelage osseux. Elle établit un milieu acide (pH compris entre 4 et 7) au sein de la matrice minérale de l'os composée de cristaux d'hydroxyapatite. Ce milieu acide lui permet de passer du statut de pro-enzyme à celui d'enzyme active. Puis elle hydrolyse le collagène de type I, qui est le principal constituant de la matrice osseuse, en plusieurs morceaux : NTx provenant du télopeptide N et CTx provenant du télopeptide C terminal du collagène. Elle hydrolyse aussi l'ostéopontine et l'ostéonectine. Elle possède une activité collagénase très élevée.

Son rôle physiologique a été démontré dans la pycnodysostose, maladie orpheline lysosomale à transmission autosomique récessive. Cette maladie est caractérisée par une ostéosclérose du squelette (accroissement de la DMO), une petite taille ou un nanisme et une acro-ostéolyse des phalanges distales. La pycnodysostose est due à des mutations non-sens ou faux-sens du gène codant la cathepsine K, celle-ci n'étant alors pas présente ou non-fonctionnelle chez les patients. Ceci établit une connexion claire entre l'activité de la cathepsine K et son rôle dans le processus de remodelage osseux. (49)

On peut conclure que la cathepsine K est un élément clé dans la résorption osseuse. Ceci constitue donc le point de départ pour le développement d'un inhibiteur de la cathepsine K.

3.2.3 CHOIX D'UNE MOLECULE A DEVELOPPER

Dans cette pathologie, le but du développement est de trouver une molécule qui remplit les conditions suivantes :

- inhibe la résorption sans inhiber la formation osseuse spécifique des ostéoclastes ;
- réduit le risque de fracture ;
- dont l'utilisation ne comporte aucun risque à long terme ;
- et dont les effets persistent après l'arrêt de la prise du médicament.

Parmi les nouvelles molécules thérapeutiques en développement, j'ai choisi de présenter ici l'odanacatib, inhibiteur de la cathepsine K (50, 51). C'est une molécule non peptidique de faible masse moléculaire, conçue pour inhiber de façon puissante, sélective et réversible l'activité protéolytique de la cathepsine K. Sa formule chimique brute est : $C_{25}H_{27}F_4N_3O_3S$. C'est un acide aminé modifié, la 4-fluoroleucine (P2, en vert sur la figure 14), auquel a été couplé un dérivé amino-nitrile (P1 en rouge). Cette structure de base a déjà servi à la conception d'inhibiteurs ciblant la cathepsine K (51). Sa sélectivité est reflétée par l'absence d'accumulation de collagènes indésirables dans les fibroblastes cutanés, accumulation à l'origine de l'arrêt du développement d'un autre inhibiteur de cathepsines, le balicatib.

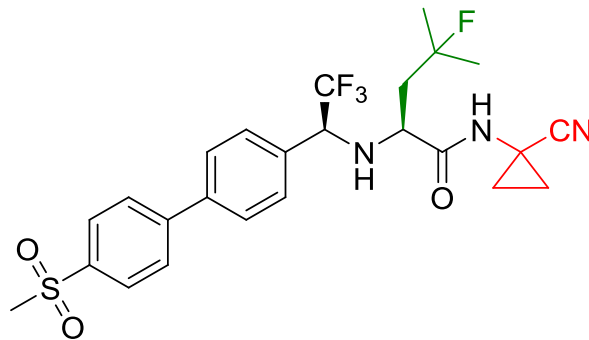


Figure 14 : L'odanacatib

3.2.3.1 Mécanisme d'action de l'odanacatib (50-52)

Il possède deux mécanismes d'action.

3.2.3.1.1 1^{er} mécanisme d'action (figure 15)

Son action est due à la formation de liaisons hydrogène entre l'amide NH des groupes P1 et P2 de l'odanacatib et le carbonyle du résidu Asn¹⁵⁸, ainsi qu'entre le carbonyle entre P1 et P2 et le NH du résidu Gly⁶⁶. Une liaison hydrogène supplémentaire se forme également entre l'amine NH (entre les groupes P2 et P3) et le carbonyle du résidu Gly⁶⁶. Le double espace aromatique de la partie P3 de la molécule permet quant à lui de maximiser son interaction avec la poche S3 qui contient un résidu aspartique (Asp⁶¹) capable de former des liaisons ioniques et des ponts salins. Ces liaisons hydrogène avec le site catalytique de la cathepsine K permettent d'inhiber l'activité enzymatique en empêchant la fixation du substrat.

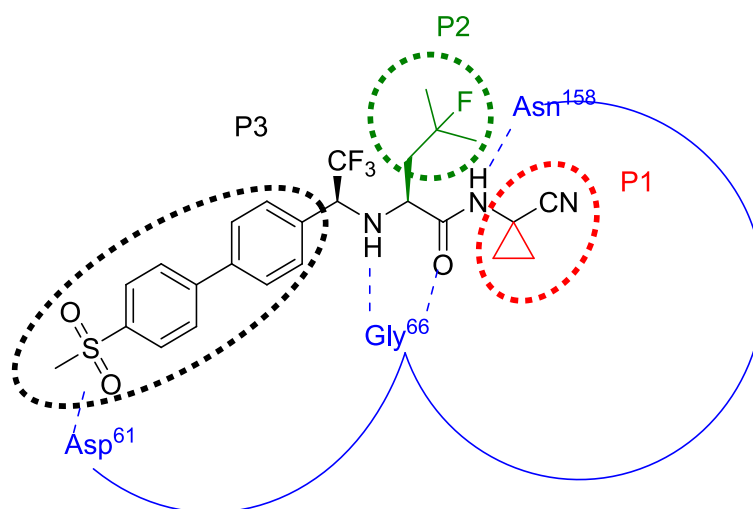


Figure 15 : Interactions entre l'odanacatib et la cathepsine K

3.2.3.1.2 2ème mécanisme d'action (figure 16)

Cet inhibiteur agit également sur le transport des vésicules intracellulaires de la cathepsine K dans les ostéoclastes. Le blocage de ce transport empêche l'excrétion de la cathepsine K par l'ostéoclaste lors de la phase de résorption du remodelage osseux, d'où l'absence d'hydrolyse du collagène, principal constituant de la matrice organique osseuse. Ce mécanisme va enrailler la résorption osseuse de l'os. Notons que ce mécanisme n'agira pas sur le nombre d'ostéoclastes, ce qui évite une diminution secondaire de la formation osseuse. Ce point est crucial, car c'est un inconvénient des agents anti-résorptif actuellement commercialisés (52).

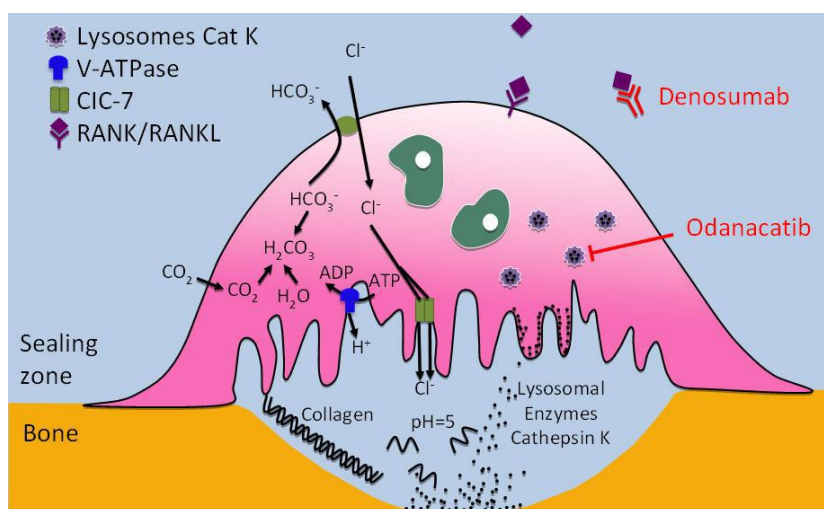


Figure 16 : Blocage des vésicules intracellulaires (53)

3.2.4 VOIE D'ADMINISTRATION ET FORME PHARMACEUTIQUE

Le choix de la voie d'administration d'un médicament dépend de nombreux paramètres :

- la nature de son principe actif pour sa stabilité ;
- le type d'action recherchée, soit locale ou générale ;
- la rapidité et la durée d'action désirée : voie IV rapide ou voie orale lente ;
- l'évitement ou non d'un chemin comme le foie par exemple avec l'effet de 1^{er} passage hépatique ;
- la gravité de l'affection : traitement hebdomadaire ou trimestriel ;
- le patient à traiter et la facilité d'administration : les personnes âgées préfèrent les comprimés aux injections à cause, notamment, des tremblements ;
- la stratégie thérapeutique adoptée : traitement ambulatoire, hospitalier....

Plusieurs voies d'administration d'un médicament sont possibles. Celles-ci sont associées à des formes pharmaceutiques spécifiques (tableau 7).

Tableau 7 : Voies d'administration et formes pharmaceutiques

<i>Voie d'administration</i>	<i>Forme pharmaceutique</i>
Voie ophtalmique	Collyres, pommades
Voie oto-rhino-laryngologique	Bains de bouche, collutoires et pommades nasales
Voie orale	Solides : comprimés ou gélules et liquides : sirops, ampoules
Voie respiratoire	Inhalations, aérosols
Voie transdermique	Patchs
Voie parentérale	Ampoules, flacons pour perfusion
Voie vaginale	Ovules, comprimés gynécologiques
Voie rectale	Suppositoires, lavements, pommades
Voie cutanée	Pommades, crèmes, gels, lotions

L'odanacatib est conçu pour avoir une action sur la cathepsine K des ostéoclastes. Nous pouvons caractériser cette action « d'action générale ». Il sera pris par des femmes ménopausées, donc âgées de plus de 45 ans pour lesquelles une facilité d'administration est de mise. Une forme solide sera donc privilégiée par rapport à une forme injectable. Le délai d'action ne doit pas être particulièrement court, la maladie n'est pas considérée comme une urgence ; donc statuons qu'une action lente conviendrait. La stratégie thérapeutique adoptée est un traitement ambulatoire. La stabilité du principe actif ainsi que l'importance du passage hépatique ne sont pas connus. Cependant, à la suite de ce constat, la voie orale sera privilégiée et la forme pharmaceutique de comprimé sera retenue.

La voie orale présente de nombreux avantages : c'est une voie naturelle d'administration qui ne nécessite pas d'assistance, permet d'administrer une quantité importante de principe actif sous un volume restreint, sans risque infectieux à l'administration. D'après la figure 17, la

voie orale représente en 2001, 2002 et 2008 la majorité des spécialités pharmaceutiques mise sur le marché par les laboratoires pharmaceutiques bien qu'elle tende à diminuer au fil des années au profit des formes injectables.

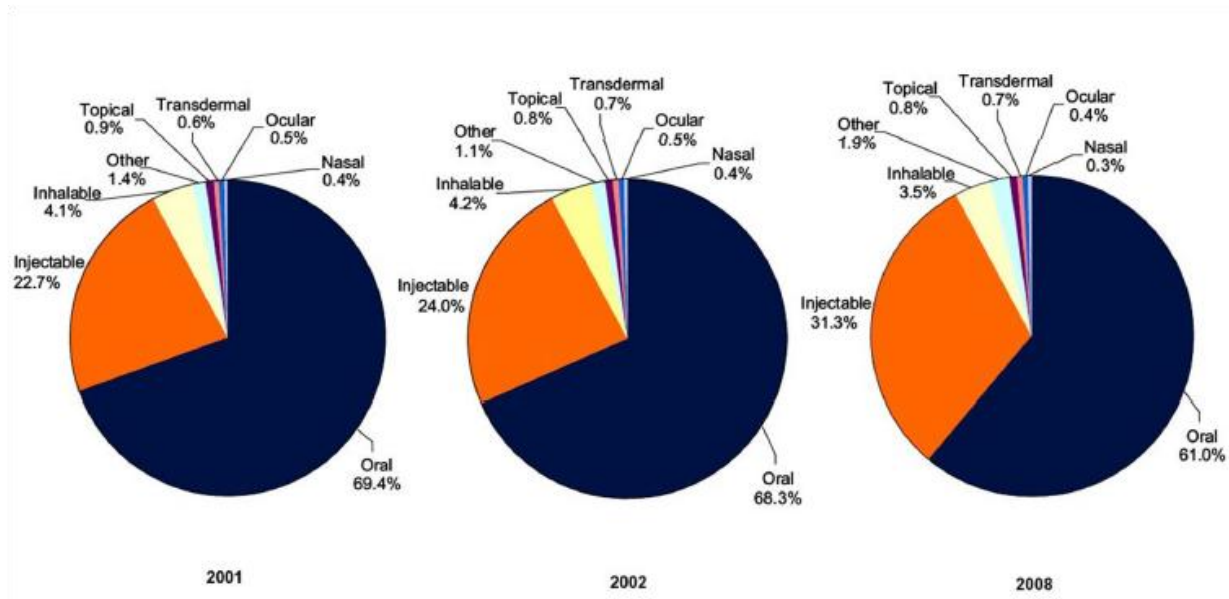


Figure 17: Evolution des voies d'administration des médicaments en 2001, 2002 et 2008 (54).

Le comprimé, quant à lui, présente également plusieurs avantages. Tout d'abord il est très répandu dans le monde industriel : la forme de comprimé représente 30% des spécialités et 50% des prescriptions. Sa fabrication est aisée et les coûts industriels sont faibles. Puis, cela permet d'avoir un dosage précis de principe actif, généralement en quantité importante dans un volume restreint. De plus, le comprimé est solide et peut être distinguable facilement par des gravures, la taille ou la couleur en cas de prise de plusieurs médicaments en simultanément. Il a une excellente conservation. Pour finir, cette forme est commune et acceptée dans tous les pays du monde.

3.3 CONCLUSION GENERALE

L'ostéoporose post-ménopausique est chronique et invalidante et a des conséquences graves telles que les fractures qui diminuent la qualité de vie des patientes. Elle concerne de nombreux pays, notamment les pays développés dont l'augmentation de l'espérance de vie et le vieillissement de la population augmente sa prévalence. Les limites des traitements commercialisés par leurs effets indésirables ou leurs coûts encouragent le développement de

l'odanacatib de même que l'évaluation économique qui montre un coût élevé de prise en charge à l'heure actuelle.

Ces arguments justifient ainsi le développement d'une nouvelle molécule dans la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique. De plus, le développement de l'odanacatib qui est un inhibiteur de la cathepsine k, est pertinent de par son nouveau mécanisme d'action, sa forme pharmaceutique et sa voie d'administration.

4 PROPOSITION D'UNE STRATEGIE D'ENREGISTREMENT D'UNE NOUVELLE MOLECULE DANS LE TRAITEMENT DE L'OSTEOPOROSE POST-MENOPAUSIQUE : CAS DE L'ODANACATIB

4.1 PLACE DE LA STRATEGIE D'ENREGISTREMENT DANS LE CYCLE DE VIE DU MEDICAMENT

La stratégie d'enregistrement d'un médicament se réfléchit relativement tôt dans le cycle de vie du médicament afin de prendre en compte les spécificités et des exigences nationales des pays dans lesquels on veut enregistrer le médicament.

De manière générale, il est vivement conseillé d'inclure dans les essais cliniques les populations des pays dans lesquels le laboratoire veut enregistrer son médicament. La stratégie doit être pensée avant la mise en place de ces essais cliniques. De même, un contact précoce avec les agences nationales est conseillé par de nombreux pays. Il est donc nécessaire de connaître les pays vers lesquels se tourne le laboratoire pour la commercialisation de son médicament très tôt dans le développement du médicament. (figure 18)

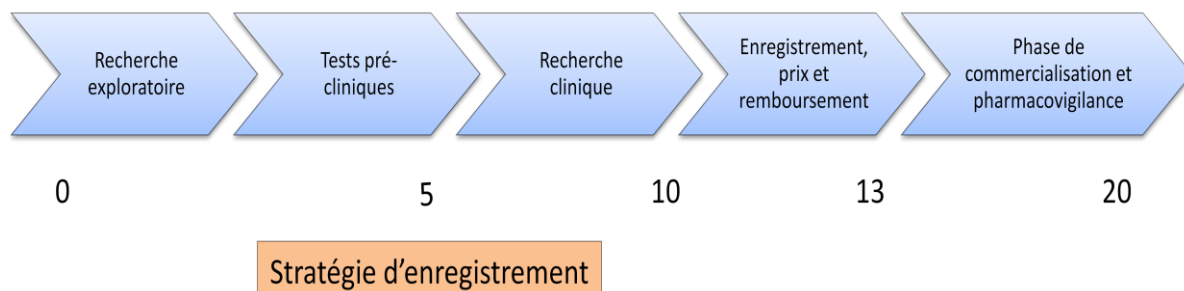


Figure 18 : Place de la stratégie d'enregistrement

4.2 FACTEURS DE DECISION DE LA STRATEGIE D'ENREGISTREMENT

4.2.1 CONCURRENCE

Afin de positionner le médicament sur le marché mondial par rapport à ses concurrents potentiels, il est important d'analyser les produits existants sur le marché, les pays dans lesquels ils sont enregistrés et les médicaments en cours de développement afin d'optimiser le plan d'enregistrement du laboratoire.

4.2.2 ETUDE PHARMACO-ECONOMIQUE

Les études pharmaco-économiques effectuées par le laboratoire permettent d'évaluer les différents marchés mondiaux et d'orienter la commercialisation du médicament vers les pays qui permettront un retour sur investissement à court et à moyen terme afin de contrer l'arrivée des génériques.

4.2.3 EPIDEMIOLOGIE

L'épidémiologie est un critère pertinent pour la stratégie d'enregistrement. Le laboratoire se tournera vers le(s) pays où la maladie est très répandue (prévalence) et/ou en forte progression (incidence) afin d'atteindre une large population et d'obtenir un marché important pour le nouveau médicament.

4.2.4 CARACTERISTIQUES CULTURELLES ET DEMOGRAPHIQUES DU PAYS

Les caractéristiques culturelles et démographiques, telle que la densité de la population et l'espérance de vie, du pays dans lequel le laboratoire désire enregistrer son médicament sont des critères essentiels à prendre en compte dans la stratégie d'enregistrement. (figures 19, 20, 21 et 22)

Par exemple en Inde, 40% de la population est en dessous de l'âge de 15 ans, donc les médicaments pédiatriques seront privilégiés par l'agence nationale indienne contrairement aux médicaments destinés aux pathologies en lien avec la vieillesse. Cependant, l'Inde représente un marché très important de par sa population. Le laboratoire prendra donc la décision en tenant compte de ces deux facteurs.

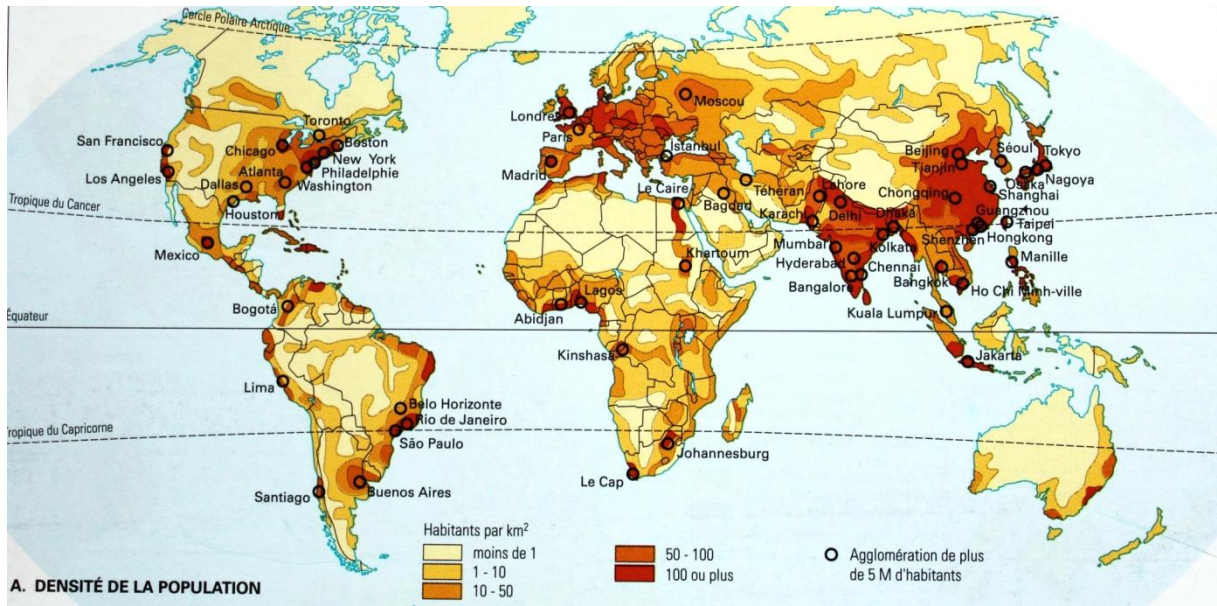


Figure 19 : Carte sur la densité de population dans le monde en 2013 (55)

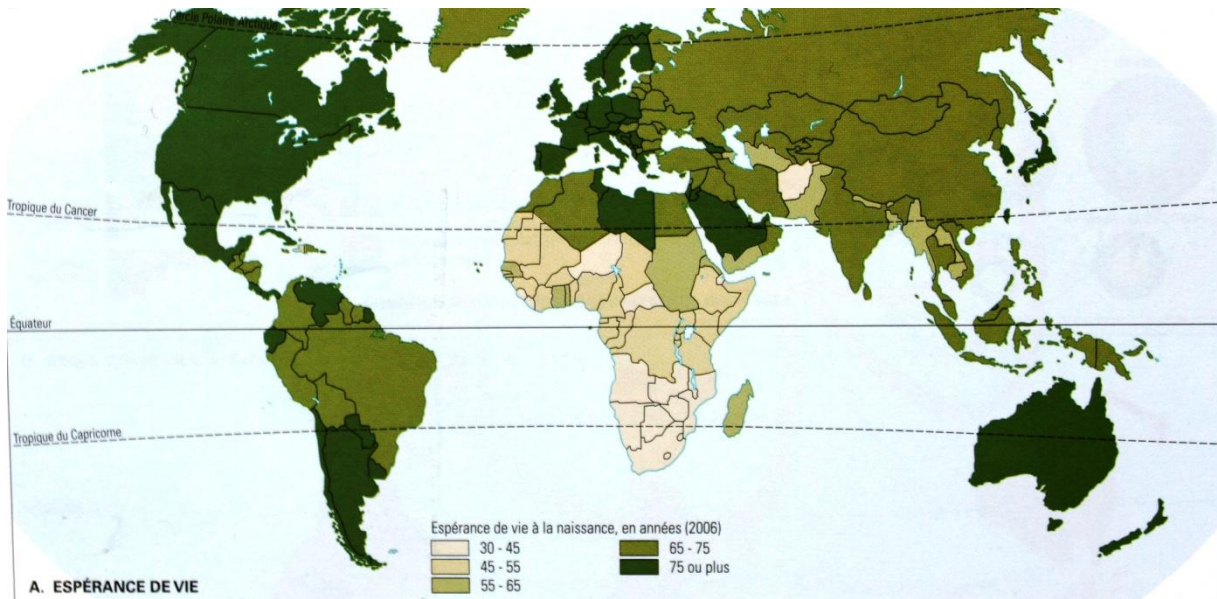


Figure 20 : Espérance de vie dans le monde en 2013 (56)

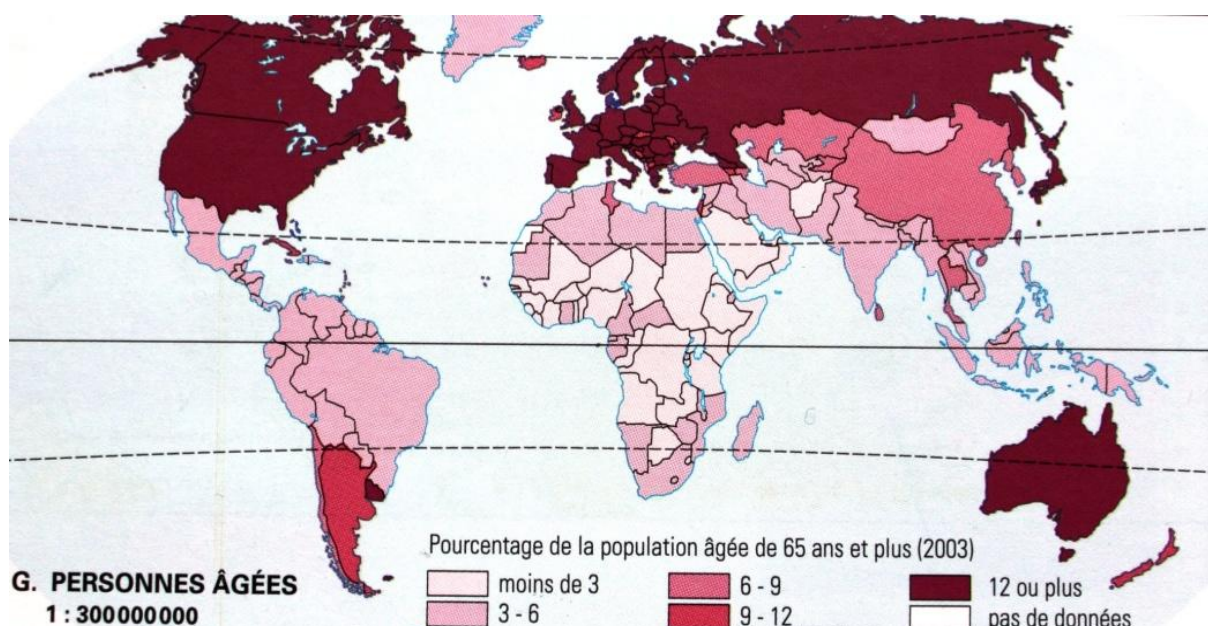


Figure 21 : Carte sur la répartition de la population âgée dans le monde en 2013 (57)

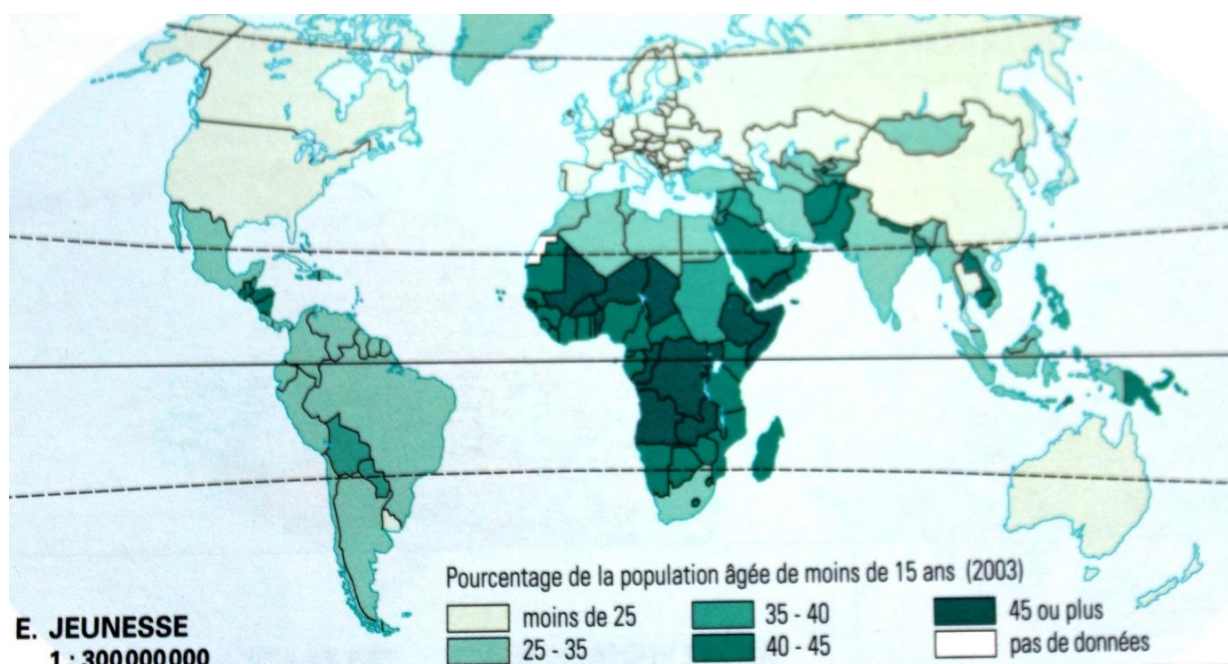


Figure 22 : Carte sur la répartition de la jeunesse dans le monde en 2013 (58)

La culture peut également jouer un rôle important dans l'avancée d'un enregistrement. Citons un exemple concret : la culture japonaise repose sur l'uniformité, la standardisation, surtout le détail, la comparaison, la présentation et l'information. Il s'avère donc important d'intégrer ces notions lors de la rédaction du dossier d'enregistrement. Le dossier doit être précis, détaillé, soigné, beau et propre. Le moindre doute sur l'aspect extérieur mettra un doute sur le

contenu intérieur ! De même pour les réunions : le principe de cérémonie est indispensable. De plus, la discussion a lieu avant la réunion et non pendant celle-ci. Cette notion est à prendre en compte lors des consultations avec l'agence japonaise. S'adapter à une autre population et à une autre culture est essentiel pour aboutir à ce que l'on désire : l'enregistrement de son produit.

La connaissance des maladies responsables des premières causes de mortalité des pays d'enregistrement désirés est importante (figure 23). Les médicaments développés luttant contre ces maladies répondront pour ces pays à un besoin de santé publique. En conséquence, les autorités nationales permettront à ces médicaments d'être enregistrés selon une procédure accélérée par exemple ou de diminuer leurs taxes d'enregistrement. Par exemple, en Afrique du Sud, la première cause de mortalité est le Syndrome de l'ImmunoDéficiency Acquis (SIDA). Les médicaments contre le SIDA pourront être enregistrés selon la procédure « fast-track » qui est plus rapide que les cinq années nécessaires normalement pour un enregistrement en Afrique du Sud.

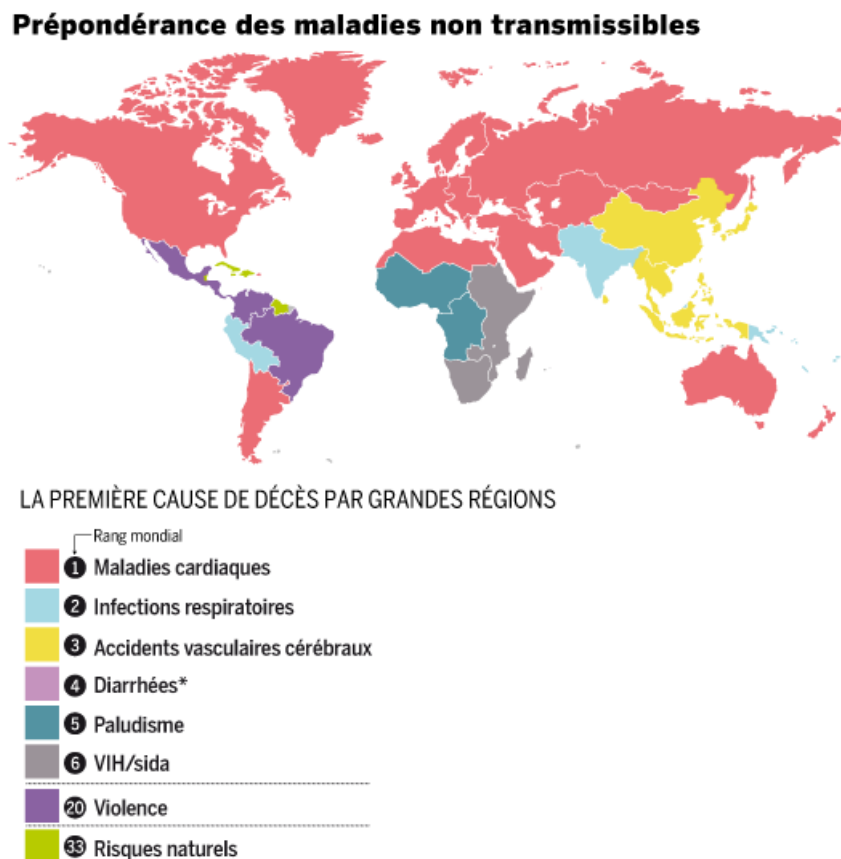


Figure 23: Causes principales de décès dans le monde en 2013 (59)

4.2.5 CONTEXTE POLITIQUE DU PAYS

Le laboratoire doit tenir compte du contexte politique du pays dans lequel il désire enregistrer son médicament. Est-ce une république démocratique ou une dictature ? (figure 24) Le pays est-il instable ? Une guerre est-elle en cours ou peut-elle être déclenchée à tout moment ?

Voici quelques exemples concrets en lien avec la réglementation pharmaceutique :

Dans les pays d'Amérique Latine, il est essentiel de tenir compte des dates des élections présidentielles. Le président désirant se faire réélire réalise de nombreuses réformes dans cette optique, notamment en ce qui concerne la réglementation pharmaceutique, secteur qui impacte directement les populations et dont les retombées sont rapides.

En Corée du Nord, il est impossible à l'heure actuelle d'enregistrer un médicament du fait de la dictature communiste qui y règne.

Au Venezuela, le contexte politique est tel que l'enregistrement d'un médicament s'y avère compliqué.

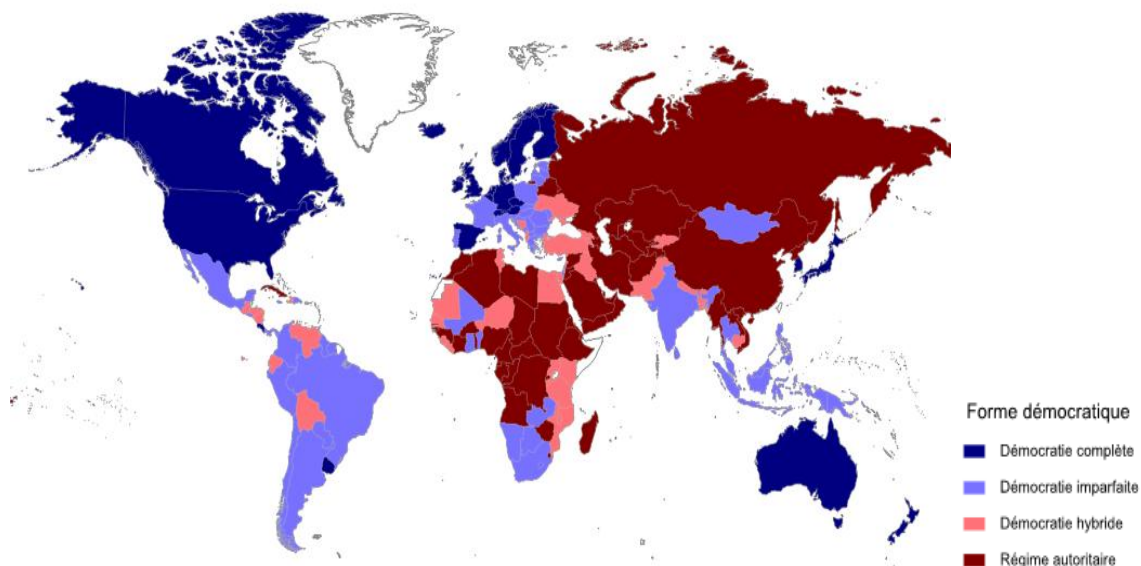


Figure 24 : Démocraties du monde en 2013 (60)

4.2.6 CONTEXTE ECONOMIQUE DU PAYS

Pour un laboratoire, il est intéressant de connaître les partenaires privilégiés du pays, ce qui donne un avantage sur les futures négociations d'enregistrement des médicaments. De même ordre, il peut s'avérer utile de connaître les alliances éventuelles entre certains pays, qui peuvent engendrer des accords d'importation/exportation des médicaments entre ces pays

(figure 25). Par exemple, la Colombie a des accords d'exportation des médicaments sur le reste de l'Amérique Latine, notamment avec les pays membres de la Communauté Andine des Nations : Bolivie, Colombie, Equateur et Pérou. Il s'avère donc avantageux d'enregistrer son médicament en Colombie.



Figure 25 : Coopérations économiques mondiales en 2013 (61)

4.2.7 SYSTEME DE SANTE

La présence d'un système de santé est une notion importante en cas de prévision de demande de remboursement du médicament à enregistrer.

4.2.8 STRATEGIE GOUVERNEMENTALE EN SANTE

Les gouvernements de certains pays développent des stratégies de santé : favoriser le développement local dans un but protectionniste. Cette volonté est en faveur du marché des génériques et en défaveur de l'innovation. L'import de médicaments développés par les firmes multinationales est limité par des coûts élevés d'enregistrements et la présence d'une filiale devient une obligation. Voici un exemple : l'Algérie, où 80 % des produits pharmaceutiques sont importés, a mis en place depuis 2010 de très nombreux arrêtés et circulaires dans le domaine pharmaceutique conduisant à une arabisation des RCP et à la création obligatoire d'une filiale dans le pays. L'enregistrement des médicaments est également devenu plus cher pour une molécule importée 400 000 DZD (environ 189 000 €) en moyenne que pour une molécule produite localement 100 000 DZD (47 000 €).

4.2.9 MARCHE DU MEDICAMENT

L'importance du marché du médicament dans le pays concerné est une donnée à connaître de même que son expansion ou sa régression. Effectivement, il ne sera peut-être pas judicieux d'enregistrer un médicament dans un pays où le marché du médicament est en stagnation ou régression car le médicament sera peu vendu et ne rapportera pas suffisamment au laboratoire comparé au prix de l'autorisation de mise sur le marché et de son maintien. De plus, la connaissance de l'évolution du marché à cinq ou dix ans peut être intéressante. Ainsi, d'ici 2015, le Brésil, l'Inde et la Russie entreront dans les dix premiers marchés pharmaceutiques.

4.2.10 REGLEMENTATION

La connaissance de la réglementation du pays où le laboratoire souhaite enregistrer son médicament est nécessaire.

Les procédures et les délais d'enregistrement sont spécifiques d'un pays donné, de même que la part du temps consacrée à l'information produit dans l'enregistrement.

Il est important de connaître le contenu du dossier d'enregistrement du pays concerné pour savoir quelles modifications sont à apporter par rapport à un dossier d'enregistrement européen ou américain, notamment en termes de traduction et de contenu. Citons comme exemple l'Ukraine, dont le dossier d'enregistrement nécessite une traduction des modules 2 et

3 en ukrainien. Les formats peuvent également différer. Ainsi le format Common Technical Document (CTD) est appliqué dans les pays développés, tandis que les pays en voie de développement appliquent leur propre format. Il faut donc être vigilant sur ce point.

Certains pays requièrent des échantillons en accompagnement du dossier d'enregistrement. Dans des pays d'Amérique Latine, un transfert analytique est exigé. Il doit être envisagé 18 mois à l'avance : il est important de le savoir.

Les procédures de renouvellement et de variation ainsi que leur durée varient d'un pays à un autre, mais aussi la nécessité de présence d'une filiale dans le pays d'enregistrement souhaité. Les pays émergents développent des stratégies protectionnistes et exigent de plus en plus la présence d'une filiale au sein de leur pays pour l'enregistrement d'un médicament importé. L'implantation du laboratoire au niveau mondial influencera obligatoirement sa stratégie d'enregistrement.

Connaître les procédures réglementaires implique également la connaissance d'AMM de référence. Dans la plupart des pays émergents, les agences nationales reconnaissent l'enregistrement du médicament dans un pays de référence et ne demandent pas de faire un dossier d'enregistrement complet ou proposent une procédure d'enregistrement plus rapide. Les pays de référence sont variables d'un pays à un autre. L'agence nationale du pays exigera alors soit un Certificat de Produit Pharmaceutique (CPP) dénommé également certificat OMS, du pays de référence, soit un Certificat de Libre Vente (CLV) comportant l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de la spécialité, le certificat BPF du fabricant et l'autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique. Ces documents assurent à l'agence nationale que le produit a déjà été évalué en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité par une autorité certifiée. Tous ces documents fournis doivent être notariés et légalisés.

L'existence de brevets et de protections des données dans le pays où l'enregistrement aura lieu peut aussi orienter l'enregistrement. La Chine, de même que l'Inde, n'ont pas ou ne respectent pas la propriété industrielle. Cependant, il faut mettre en parallèle ce manque et le marché potentiel que ces pays représentent par leur population consommatrice de médicaments.

Avoir la possibilité de communiquer avec l'agence nationale du pays au cours de la procédure d'enregistrement est un avantage. Ce n'est pas le cas en Suisse où aucun contact ne peut avoir lieu pendant l'évaluation, en Afrique du Sud où le processus est peu transparent, ou en Russie où il n'existe pas de phase questions-réponses avec les autorités. Ceci rend l'enregistrement plus complexe et le refus difficilement compréhensible et contestable.

Il est nécessaire également d'appréhender un environnement pharmaceutique réglementaire différent. Connaître les situations qui nécessitent un nouvel enregistrement dans le pays et non une variation de type II (comme il aurait été pensé en Europe par exemple) est primordial !

Il est également nécessaire d'avoir à l'esprit les spécificités concernant les études de stabilité. L'OMS identifie en effet 4 zones climatiques dans le monde classifiées de I à IV (tableau 8).

Tableau 8 : Zones climatiques ICH (62)

Zone I	Climat tempéré	21°C et 45% humidité relative
Zone II	Climat subtropical avec possibilité de forte humidité	25°C et 60% humidité relative
Zone III	Climat chaud et sec	30°C et 35% humidité relative
Zone IV	Climat chaud et humide	30°C et 70% humidité relative

De cette classification dépendent les conditions pour réaliser les études de stabilité du médicament: température et humidité. Il faut donc faire attention à la zone climatique du pays dans lequel le médicament doit être enregistré et prendre cela en compte dès la phase de développement du médicament.

4.2.11 CHIFFRE D'AFFAIRES DU LABORATOIRE

Le maître-mot de tout laboratoire reste le chiffre d'affaires. Le laboratoire orientera sa stratégie d'enregistrement afin d'obtenir un chiffre d'affaires satisfaisant et tiendra compte des critères évoqués ci-dessus afin d'arriver à cette fin.

4.3 STRATEGIE D'ENREGISTREMENT PROPOSEE POUR L'ODANACATIB

4.3.1 INTRODUCTION

Ayant exposé l'intérêt de développer l'odanacatib pour l'ostéoporose post-ménopausique et considérant les phases de développement requises pour un nouveau médicament réalisées avec succès, nous allons nous intéresser à la stratégie d'enregistrement que le laboratoire mettra en œuvre pour l'obtention de l'AMM et la commercialisation du médicament dans le monde.

L'odanacatib, développé par les laboratoires Merck, a réussi avec succès la phase III des essais cliniques. Ce médicament était prévu d'être mis sur le marché mi-2013. Toutefois, le laboratoire a demandé des études complémentaires et la mise sur le marché est décalée à début 2014.

Plusieurs stratégies réglementaires d'enregistrement d'un tel médicament sont possibles selon le type d'entreprise, de ses implantations, de ses ressources et de ses objectifs. Rappelons que le but fondamental pour tout laboratoire pharmaceutique est la mise sur le marché la plus rapide possible pour obtenir un retour sur investissement rapide dans plusieurs pays du monde pour contrer l'arrivée imminente des génériques et de la concurrence. Nous allons donc proposer une stratégie d'enregistrement pour l'odanacatib qui répond à cet objectif en nous plaçant dans un contexte de firme multinationale.

Dans cet objectif, nous détaillerons dans un premier temps les nombreux facteurs de décision qui influencent la stratégie d'enregistrement de l'odanacatib, puis dans un second temps une stratégie d'enregistrement de l'odanacatib dans les différents pays du monde concernés par l'ostéoporose post-ménopausique sera exposée.

4.3.2 EXPLICATION DE LA STRATEGIE D'ENREGISTREMENT

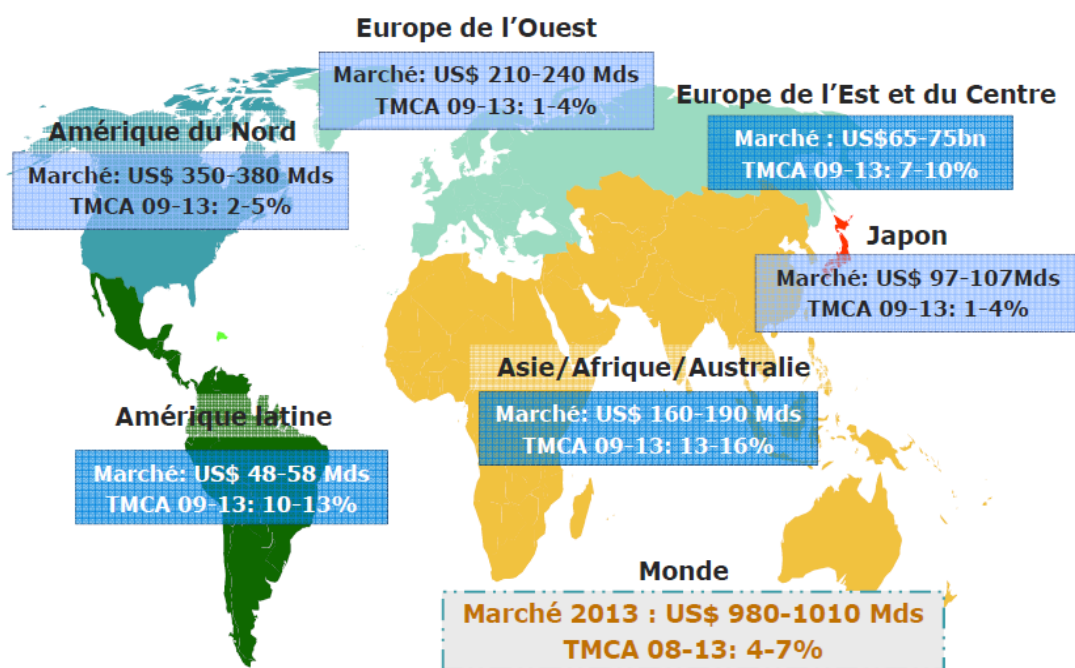
Au regard des différents facteurs de décision mis en exergue dans le paragraphe précédent, les pays que nous ciblerons dans une première vague seront les pays industrialisés suivants: l'Europe, les Etats-Unis, le Japon puis le Canada, la Suisse et l'Australie.

Ces pays sont concernés par l'ostéoporose post-ménopausique. Cette pathologie est répandue et elle est devenue un problème de santé publique majeur. Leurs populations sont des

personnes âgées où la prévalence de l'ostéoporose post-ménopausique est forte et s'accroîtra dans les prochaines années (figure 21). Le système politique et économique de ces pays est stable et le pouvoir d'achat y est élevé. Le système de santé est présent et développé, ce qui permettra une prise en charge du médicament, produit de consommation facilement accessible par les populations. De plus, les gouvernements ont développé une politique de santé favorisant les médicaments innovants, ce qui encourage les laboratoires à la recherche et au développement de nouveaux médicaments et à leur mise sur le marché. Du point de vue réglementaire, le même dossier d'enregistrement est à fournir pour ces pays, ce qui réduit le temps de soumission du laboratoire. Afin de diminuer la rapidité d'arrivée des génériques sur le marché, le laboratoire marquera une attention particulière à l'existence d'une protection de la propriété industrielle. Ces pays permettront un retour sur investissement rapide, ce qui est désormais un élément essentiel pour les laboratoires pharmaceutiques devant faire face aux génériques. Enfin, l'enregistrement du médicament dans ces pays servira par la suite pour son enregistrement dans les autres pays du monde qui ont besoin d'une AMM de référence.

Dans une deuxième vague, le médicament pourrait être enregistré dans les pays émergents à forte croissance, les BRICS : Brésil, Russie, Inde, Chine, Afrique du Sud. Malgré un marché pharmaceutique mondial dominé par les Etats-Unis avec 36% de part de marché en 2011, puis l'Europe (18%) et enfin le Japon (11%), les marchés émergents regroupant 13 pays dont les BRICS arrivent à hauteur de 13% (63).

Les pays émergents sont les puissances économiques de demain, qui contribuent déjà à hauteur de 46% en 2011 à la croissance du marché pharmaceutique. Ils représentent aujourd'hui 1/5 du produit intérieur brut mondial, 40 % de la population, 15 % du commerce et 40 % des réserves monétaires de la planète. Les pays émergents constituent donc des zones rentables d'investissement pour les multinationales, leurs marchés étant en forte croissance et dynamiques (figure 26 et 27) (64).



TMCA : Taux Moyen de Croissance Annuelle

Figure 26 : Marché et croissance des différentes zones du monde (65)

Les industriels du médicament, à la recherche d'un nouvel eldorado, voient en ces pays des opportunités stratégiques qui pourraient constituer des plateformes de développement de nouveaux produits. Les marchés sont attractifs avec une économie prospère, des besoins médicaux non satisfaits, un accroissement de leur démographie, une augmentation du pouvoir d'achat des classes moyennes et un développement des systèmes de santé ainsi que des couvertures sociales. Ce dernier aspect conduit à une amélioration de la situation sanitaire du pays et à un niveau de consommation et de production de médicaments en augmentation, aboutissant à un niveau plus élevé de développement du pays. Ces pays progressent au classement mondial d'année en année comme le montre le diagramme de la figure 28, contrairement aux pays européens qui peinent à se maintenir ou régressent (65).

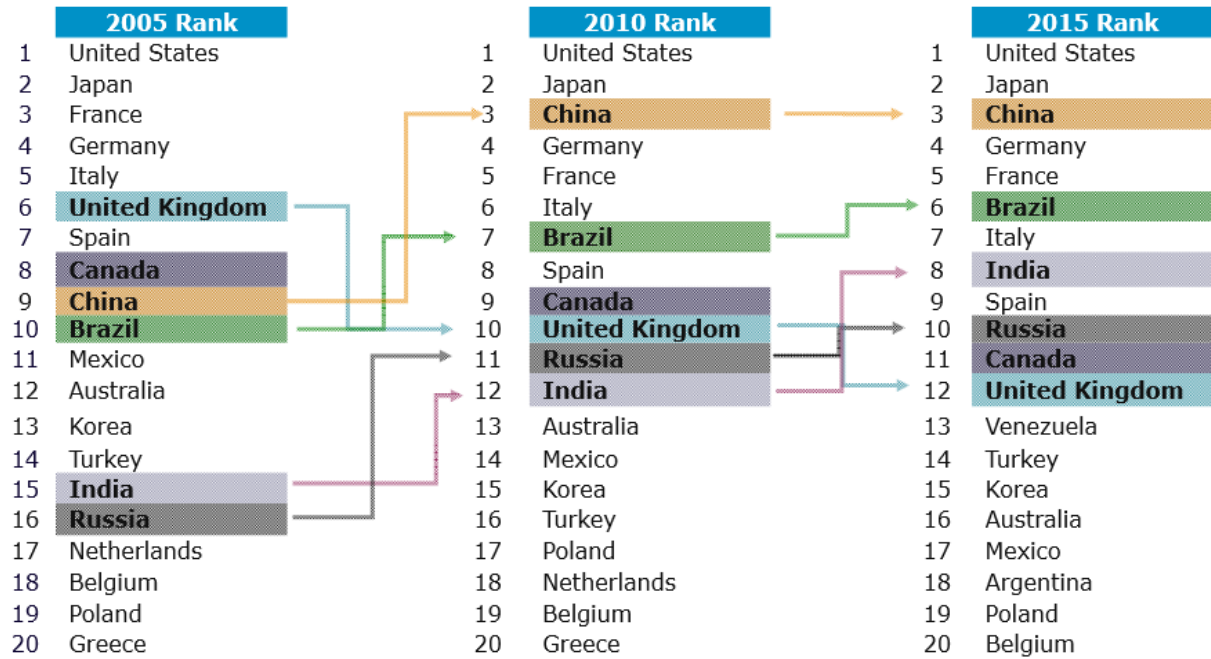


Figure 27 : Evolution du classement des vingt premières économies mondiales en 2011 (65)

Dans la période 2008-2013, la croissance des marchés matures est évaluée par IMS Health entre 2 et 5% (65). Deux pays sortent du lot : l'Espagne où la croissance est estimée entre 4 et 7% et le Canada où elle est estimée entre 3 et 6%. Concernant les marchés émergents, leur croissance est évaluée entre 13 et 16%, les quatre pays principaux étant la Chine avec 23 à 26%, l'Inde et la Russie avec 12 à 15% et le Brésil avec 8 à 11%. Cela corrobore l'idée que ces pays constituent en 2013 des relais essentiels pour l'enregistrement des médicaments.

Ces pays sont concernés par l'ostéoporose post-ménopausique, hormis l'Afrique du Sud, et constituent donc une aubaine pour le laboratoire dans la mise sur le marché de l'odanacatib. Le marché potentiel du médicament y serait très important et son retour sur investissement élevé bien que de courte durée, du fait d'un développement des génériques favorisé au détriment des médicaments innovants.

Le Brésil, dont le potentiel réside essentiellement sur la croissance démographique, le marché en expansion, un environnement économique très favorable, sa réserve d'espace et son savoir-faire agricole et industriel, est un acteur majeur du quatuor.

La Russie, quant à elle, est à la fois une puissance économique et militaire, un pays émergent et un pays en transition, qui base sa richesse sur l'exportation des matières premières non agricoles.

L'Inde, dont l'économie est basée majoritairement sur les services, possède d'autres atouts : un savoir-faire agricole et industriel (sidérurgie, chimie, pharmacie).

La Chine est reconnue pour son attractivité commerciale et une classe moyenne au pouvoir d'achat croissant. Elle constitue comme le disent certains « l'atelier du monde » fabriquant l'essentiel des biens d'équipement de la planète grâce à une main-d'œuvre à bas prix. Sa puissance spatiale ainsi que sa capacité d'accueil des universités et de nombreux centres de recherche et développement sont des avantages pour les moins essentiels. Enfin, grâce à ses réserves de devises, la Chine est un acteur central dans le financement des déficits budgétaires des pays développés.

Néanmoins, l'hétérogénéité des réglementations locales en termes de dossiers d'enregistrement notamment, qui diffèrent par le contenu et par leur format, diminue la volonté des laboratoires à y enregistrer des médicaments (66). De plus, les accès au marché pour ces médicaments commercialisés sont variables car le système de santé est embryonnaire, voire inexistant, dans ces pays et une différence de pouvoir d'achat considérable existe : leur niveau de vie est faible comparé aux pays européens. Enfin, une installation locale est souvent nécessaire ainsi que des investissements, tant au niveau des portefeuilles de produits que de la production.

Pour la Chine et l'Inde, les marchés pharmaceutiques sont en faveur de génériques et la protection de la propriété industrielle existe mais n'est pas appliquée par les autorités de santé. De plus, ces deux pays sont sujets à la contrefaçon et la médecine traditionnelle représente encore une part importante de leur médication. Par conséquent, un enregistrement en Chine et en Inde ne sera pas envisagé par le laboratoire dans la stratégie que nous proposons.

En ce qui concerne l'Afrique du Sud, ce pays n'est que faiblement touché par l'ostéoporose post-ménopausique, l'espérance de vie de la population étant inférieure à 60 ans. En

conséquence, le laboratoire ne se dirigera pas vers ce pays pour l'enregistrement de l'odanacatib.

Pour la Russie, les difficultés de procédure caractérisées par un manque de transparence, une absence de dialogue avec les autorités au cours de la procédure, une absence de lignes directrices claires et concises, des délais systématiquement non respectés et un problème de protection des données freineront le laboratoire à enregistrer l'odanacatib en Russie. Cependant, le développement d'une assurance maladie privée ainsi qu'une modernisation des soins hospitaliers permettront de privilégier cet enregistrement dans les années à venir.

En conclusion, le laboratoire enregistrera son futur médicament pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, dans un seul pays en deuxième vague : le Brésil.

La carte de la figure 28 dresse le bilan des enregistrements qui vont être effectués par le laboratoire pour l'odanacatib :

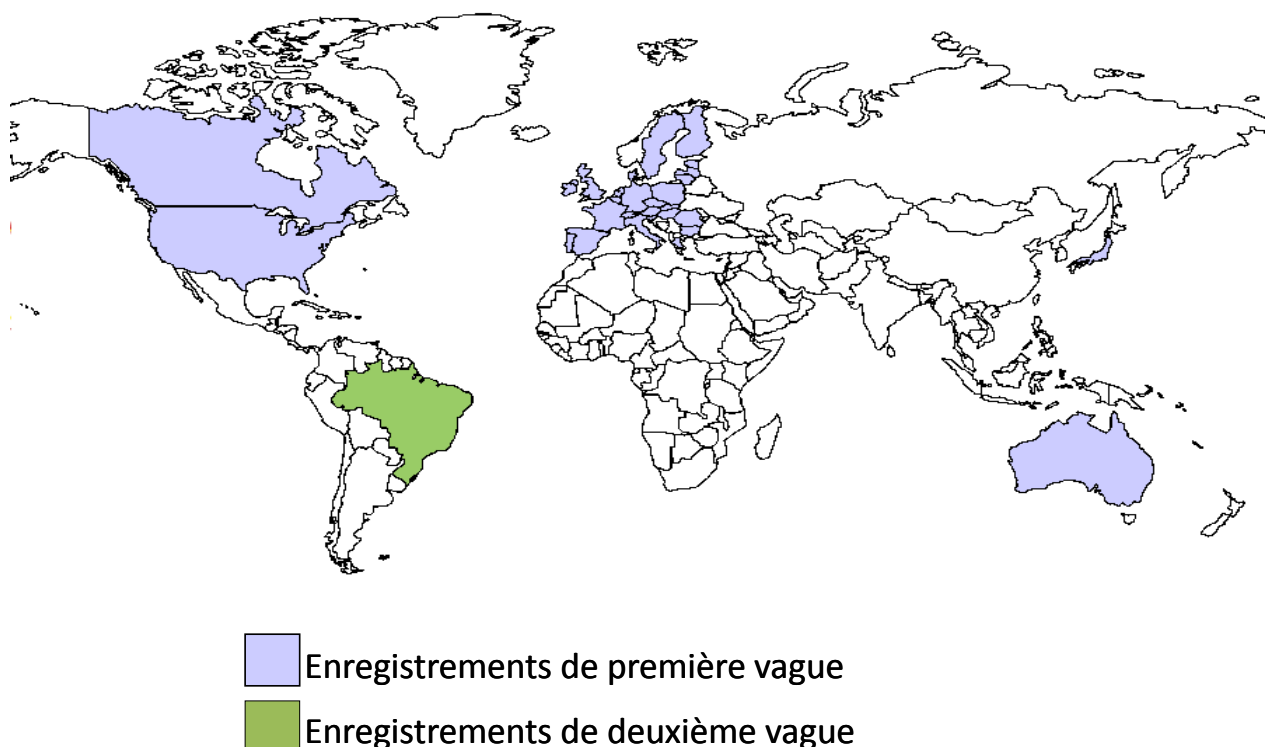


Figure 28 : Carte de l'enregistrement proposé en première et deuxième vague pour l'odanacatib dans le monde.

4.3.3 ENREGISTREMENTS DE PREMIERE VAGUE

4.3.3.1 L'EUROPE

L'enregistrement en Europe s'effectuera selon la procédure centralisée. L'odanacatib est une nouvelle substance active donc cette procédure est autorisée (au titre de l'article 3 (2) (b) du règlement (Commission Européenne CE) n°726/2004, traitant des médicaments pouvant entrer dans le champ optionnel de la procédure centralisée). Cette procédure présente des avantages certains : elle est très bien définie, rapide, ne nécessite qu'un dossier pour accéder au marché de 31 pays européens (28 pays de l'Union Européenne plus la Norvège, la Suède et le Liechtenstein), un seul nom de marque et une seule information pour le produit. De plus, les démarches post-AMM sont simplifiées.

Certaines exigences sont néanmoins requises avant de décider d'enregistrer une nouvelle molécule par une procédure européenne :

- Un rapport bénéfice/risque favorable de la substance, déterminé lors des essais cliniques de phase I à III puis après la mise sur le marché au cours de la phase IV ;
- Le respect des lignes directrices ICH (Internationale Conference of Harmonisation) (conférence internationale d'harmonisation) et EMA (European Medicine Agency) (agence européenne du médicament) en vigueur pour la pathologie donnée concernant le développement du futur médicament.
- La préparation du PIP (Plan d'Investigation Pédiatrique) qui doit être soumis en fin de phase I des essais cliniques. Cette mesure a été mise en place afin de permettre à la population pédiatrique d'accéder aux médicaments innovants.
- Le recours à l'avis scientifique peut être demandé par le laboratoire à tout moment du développement du médicament. Les conseils avisés reçus de l'EMA permettront d'augmenter les chances d'obtention de l'AMM.
- La réalisation d'un PGR (Plan de Gestion des Risques) et d'un ERA (Environmental Risk Assessment) (évaluation du risque environnemental) doivent être déposés lors de la soumission du dossier auprès de l'EMA.
- La réalisation d'un test de lisibilité de la notice.

- Le format de soumission e-CTD (electronic Common Technical Document) (document technique électronique commun).

La procédure centralisée suit un calendrier réglementaire précis et les réunions du CHMP (Committee for Medicinal Products for Human use) (comité pour les produits pharmaceutiques à usage humain) doivent être prévues à l'avance. L'organisation et la planification en interne sera de mise pour le laboratoire tout au long du développement et de la mise sur le marché du médicament.

La communication entre le laboratoire et l'EMA est réalisée grâce à un PTL (Product Team Leader) (chef d'équipe produit) désigné par l'EMA, qui va suivre le dossier d'enregistrement tout au long de la procédure d'enregistrement. Rencontrer le PTL avant la soumission du dossier et faire à cette occasion une présentation du produit, des essais cliniques réalisés, des problèmes rencontrés est un atout pour le laboratoire.

Avant la soumission du dossier d'AMM, le laboratoire devra justifier son éligibilité à la procédure centralisée, entre 18 mois et 7 mois avant la date de soumission.

Le laboratoire devra également faire valider un nom de marque en soumettant un formulaire administratif et le profil du produit au Name Review Group (Groupe d'évaluation du nom). Ceci permet d'éviter toute confusion éventuelle avec un médicament existant pour le patient, d'éviter toute connotation thérapeutique et pharmaceutique et de rester en lien avec la composition du produit. Le laboratoire peut proposer quatre noms avec un ordre de préférence 12 mois avant la date de soumission. Les réunions de ce groupe n'étant pas aussi fréquentes que celles du CHMP, il faudra, par conséquent, que le laboratoire soit vigilant sur ce point.

Une rencontre entre le laboratoire et l'EMA, au cours d'une réunion préalable à la soumission du dossier d'enregistrement, 7 mois avant la soumission du dossier, peut être prévue bien qu'elle soit optionnelle. L'EMA doit être prévenue 6 semaines avant la date souhaitée pour la planification de cette réunion. La préparation de documents en amont de la réunion est obligatoire. Ainsi le programme de développement du produit, le brouillon de la table des matières de la demande, le brouillon du résumé des caractéristiques du produit (RCP), le brouillon du formulaire de demande (module 1.2 rédigé sans les annexes) et une présentation orale doivent être soumis 2 semaines avant la rencontre officielle avec l'EMA. Cette réunion

pourrait apporter au laboratoire des informations réglementaires et légales et confirmer le format de soumission et les taxes à verser.

Le laboratoire enverra une lettre d'intention à l'EMA 7 mois avant la date prévue de soumission du dossier d'enregistrement. La nomination des rapporteurs s'effectuera à ce moment-là, sans avis ni recommandation de la part du laboratoire, ceci étant désormais interdit. Les rapporteurs auront un rôle majeur pour l'obtention de l'AMM car ils sont responsables de l'évaluation scientifique du dossier et du suivi post-AMM du futur médicament.

Une fois le dossier d'enregistrement envoyé et reçu par l'EMA, une validation est faite pour confirmer l'intégralité administrative du dossier. Dans un délai de 45 jours, le laboratoire devra payer la taxe d'enregistrement d'une nouvelle entité chimique avec un seul dosage et une seule forme pharmaceutique, qui s'élève depuis le 1^{er} avril 2013 à 274 400 €.

Après ces démarches purement administratives, la procédure centralisée peut commencer. Elle dure 210 jours. Plusieurs périodes de « clock-stop » sont réservées au laboratoire en cours de procédure afin qu'il réponde aux questions posées par le CHMP. Une explication orale en cas de désaccord ou de questions supplémentaires demandées par le CHMP peut avoir lieu.

A la fin de la procédure, le CHMP donnera un avis final qui sera transmis à la Commission Européenne. La Commission Européenne établit alors une ébauche de décision qui sera discutée avec les états membres et une décision finale sera prise.

Si l'avis final du CHMP est négatif, une possibilité est donnée au laboratoire de retirer son dossier avant la publication au Journal Officiel du refus d'autorisation de mise sur le marché par l'EMA.

Au contraire, si l'avis est positif, le laboratoire devra transmettre en 5 jours les traductions du RCP, de la notice et de l'étiquetage, dans toutes les langues de l'Union Européenne à l'EMA. Les traductions seront examinées par le CHMP 14 jours plus tard et 27 jours plus tard tous les documents seront finalisés et envoyés à la Commission Européenne qui, à ce moment-là seulement, délivrera l'AMM. La notice, outre sa traduction, doit faire l'objet d'un test de

lisibilité, désormais obligatoire en cours de procédure, afin de s'assurer de son entière compréhension par au moins 90% des patients.

L'AMM sera valable pour une durée de 5 ans et renouvelable. Une protection des données pharmaceutique d'une durée de 8 ans est applicable ainsi qu'une exclusivité commerciale de 10 ans. Une fois cet enregistrement réalisé au niveau national pour chaque pays, le prix et le remboursement du médicament seront décidés.

L'enregistrement d'un futur médicament en Europe présente un avantage certain. L'EMA étant reconnu au niveau mondial pour la reconnaissance de son expertise clinique et technique, l'obtention d'une AMM en Europe facilitera les futures démarches de demande d'AMM dans d'autres pays du monde. Effectivement, certains pays tels que les pays d'Amérique Latine outre le Brésil, l'Afrique francophone ainsi que la Corée du Sud exigent un enregistrement préalable du médicament. En conséquence la présence d'un CPP ou CLV est demandé dans le dossier d'enregistrement du futur médicament. Ces certificats seront demandés au préalable aux autorités européennes par le laboratoire. De plus, la connaissance des questions sensibles posées par les autorités de santé européennes permettra par la suite d'appréhender au mieux les questions des autres autorités de santé dans les autres pays d'enregistrement.

L'enregistrement de l'odanacatib en Europe représente un choix stratégique du laboratoire. La prévalence élevée de l'ostéoporose post-ménopausique en Europe justifie ce choix. La prise de conscience, aussi bien par les professionnels de santé que par les autorités de santé, de la nécessité de traiter cette maladie renforce ce choix d'une stratégie tournée vers l'Europe, notamment au regard des coûts engendrés par cette pathologie et son absence de traitement efficace. De plus, les prévisions futures de la démographie mondiale constituent l'ultime argument en faveur de cette décision. L'importance et la valorisation de l'innovation en Europe mettent aussi en valeur cet enregistrement, de même que le respect de la propriété industrielle. Le choix de la procédure centralisée, qui offre la possibilité de couvrir les 28 pays européens en une seule et même procédure d'une durée de 210 jours ainsi que le dépôt d'un unique dossier et un unique format d'enregistrement commun à tous les pays européens, représente une opportunité réglementaire. Enfin, la possibilité d'obtenir un CPP suite à l'enregistrement européen du médicament, l'AMM européenne servant de référence pour

l'enregistrement dans les autres pays du monde, constitue également un atout à un enregistrement européen.

4.3.3.2 LES ETATS-UNIS

L'enregistrement aux Etats-Unis peut s'effectuer selon deux procédures :

- une procédure standard d'enregistrement d'un nouveau médicament, qui dure dix mois ;
- une procédure d'enregistrement prioritaire d'un nouveau médicament, qui est raccourcie à six mois. Pour cette dernière, le médicament doit avoir un bénéfice et un potentiel important et constituer une priorité de santé publique.

Dans notre cas, l'enregistrement sera effectué selon une procédure standard d'enregistrement. L'évaluation du dossier se fera auprès du CDER (Center for Drug Evaluation and Research) (centre de recherche et d'évaluation des médicaments) qui fait partie de la FDA (Food and Drug Administration) (organisme de certification des aliments et des médicaments). La taxe d'enregistrement de ce médicament s'élèvera à 1 958 800 dollars (1 485 000 €).

Comme en Europe, certains pré-requis sont essentiels avant de décider l'enregistrement d'une nouvelle molécule aux Etats-Unis:

- Un rapport bénéfice/risque favorable de la substance déterminé lors des essais cliniques de phase I à III puis après la mise sur le marché au cours de la phase IV ;
- Le respect des lignes directrices ICH et FDA en vigueur pour la pathologie donnée concernant le développement du futur médicament.
- La mise en place du PIP qu'il faut soumettre pendant les essais cliniques.
- Le format de soumission est l'e-CTD.
- Un contact permanent avec la FDA permettra d'augmenter les chances d'obtention de l'AMM aux Etats-Unis.

Le laboratoire déposera auprès de la FDA un dossier dénommé NDA (New Drug Application) (demande pour un nouveau médicament). Ce dossier est similaire au dossier européen.

Néanmoins, pour respecter le module 1 du NDA qui est spécifique des Etats-Unis, la liste de tous les brevets déposés sur la molécule doit être soumise. Les brevets sont rendus publics dans l'Orange Book, où le numéro du brevet, sa date d'expiration et son possesseur apparaissent. Pour les essais cliniques et le module 4 du dossier d'enregistrement, la prise en compte de l'ensemble des ethnies présentes aux Etats-Unis sera également nécessaire.

La communication s'effectue avec l'agence par l'intermédiaire d'un responsable de projet. Il établit le lien entre le laboratoire et la FDA et coordonne, comme le PTL à l'EMA, les rencontres avec la FDA ainsi que l'avancée du dossier dans le processus d'enregistrement.

La FDA, à la suite du dépôt du dossier d'enregistrement et dans un délai de 45 jours, vérifiera les informations présentes et le format du dossier soumis. Le laboratoire recevra ensuite une lettre d'acceptation d'évaluation du dossier.

La procédure d'évaluation peut dès lors commencer. Il faut savoir que la FDA déclenche une inspection des sites lors du dépôt du dossier d'enregistrement afin de s'assurer du respect des BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication), BPL (Bonnes Pratiques de Laboratoire) et BPC (Bonnes Pratiques Cliniques). L'obtention du NDA dépend de cette inspection.

A la moitié de la période d'évaluation, la FDA pourra faire un bilan sur la progression de la révision et pourra à cette occasion poser des questions au laboratoire. Néanmoins, cette étape est laissée à la discrétion de la FDA.

Lors de l'évaluation du NDA, la FDA peut faire appel à un groupe d'experts indépendants. Dans le cas de l'odanacatib, la molécule et son mécanisme d'action étant nouveaux, il est probable que la FDA envisage cette possibilité. Une présentation du produit et de la pathologie traitée sera réalisée par le laboratoire puis par la FDA au groupe d'experts. Une discussion entre les experts, la FDA et le laboratoire aura lieu. Les conseils qui seront donnés lors de cette réunion seront précieux. Evidemment, la préparation à cette réunion devra être rigoureuse, notamment par la sélection de l'équipe du laboratoire qui présentera le médicament et son dossier d'enregistrement.

Avant la fin de l'évaluation et la décision finale de la FDA, une réunion concernant le l'information produit sera mise en place.

La FDA rendra sa décision finale dans les 10 mois suivant le dépôt du dossier d'enregistrement. Elle sera communiquée au laboratoire par une lettre d'approbation ou une lettre indiquant la possibilité d'une approbation sous conditions ou bien une lettre de refus accompagnés du (des) motif(s) de refus et des explications.

Afin d'augmenter les chances d'obtention d'une AMM aux Etats-Unis, le laboratoire peut être amené à demander à la FDA des réunions au cours du développement de son futur médicament. Certes, elles nécessitent de la préparation, mais elles apportent beaucoup d'informations. Pour obtenir une réunion avec la FDA, il faut en faire la demande écrite en expliquant le propos, l'agenda, les attentes, les participants, les dates proposées et le temps approximatif restant avant la soumission. Sous 14 jours, une réponse positive ou négative sera reçue par le laboratoire. A la suite de la réunion, un rapport rédigé par le laboratoire reprenant le contenu, les questions abordées et les réponses obtenues sera remis à la FDA sous 30 jours. Plusieurs réunions sont possibles à des moments variés du développement du médicament, les deux dernières étant obligatoires:

- Pré-IND (Investigational New Drug) : avant le début des essais cliniques afin de présenter la molécule, la pathologie concernée et les stratégies thérapeutiques alternatives et prendre contact avec le responsable de projet.
- EOP1 (End Of Phase) dans le cas où une procédure prioritaire d'enregistrement est engagée afin de vérifier les protocoles de phase IIA/B des essais cliniques, les essais cliniques pouvant ne pas comporter de phase III.
- EOP2 afin de s'assurer de l'adéquation entre le protocole des essais cliniques de phase III prévu et le NDA demandé.
- Pré-NDA pour une dernière vérification des données, du format et du contenu du dossier d'enregistrement. Cette réunion est à prévoir 6 à 9 mois avant.

A la différence de l'EMA, il n'existe pas de calendrier réglementaire précis. L'AMM sera valable pendant 5 ans et renouvelable. La protection des données pharmaceutiques est établie pour 5 ans, l'exclusivité commerciale pour 3 ans uniquement.

L'enregistrement aux Etats-Unis représente une opportunité pour le laboratoire. La procédure, plus longue et plus onéreuse qu'en Europe et la nécessité de mettre en place des essais

cliniques pour toutes les ethnies des Etats-Unis constituent un frein à l'enregistrement dans ce pays. Toutefois, on retrouve aux Etats-Unis les mêmes standards de qualité et de sécurité qu'en Europe, ce qui facilite la transposition du dossier d'enregistrement. Les arguments avancés sont les mêmes que pour l'Europe, à savoir une prévalence élevée de l'ostéoporose post-ménopausique aux Etats-Unis, la prise en compte des coûts de traitement liés à l'ostéoporose post-ménopausique et les projections démographiques sur le vieillissement de la population. Les Etats-Unis représentent pour l'heure le plus gros marché pharmaceutique mondial, ce qui confère au futur médicament un marché potentiel considérable. L'importance et la valorisation de l'innovation aux Etats-Unis, notamment au vu d'une croissance importante du marché des génériques et de la médication officinale, ainsi que le respect de la propriété industrielle mettent en valeur cet enregistrement. De même, la possibilité d'obtention d'un CPP ou d'un CLV à l'issue de l'enregistrement est un avantage.

4.3.3.3 LE JAPON

Il n'existe au Japon qu'une seule procédure d'enregistrement des médicaments, qui s'effectue auprès de la PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) (agence des produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux) qui est rattachée au MHLW (Ministry of Health, Labour and Welfare) (ministère de la santé, du travail et du social).

L'enregistrement au Japon dépend, comme en Europe et aux Etats-Unis, de pré-requis :

- Un rapport bénéfice/risque favorable de la substance, déterminé lors des essais cliniques de phase I à III puis après la mise sur le marché au cours de la phase IV ;
- Le respect des lignes directrices ICH et PMDA en vigueur pour la pathologie donnée concernant le développement du futur médicament.
- Un contact avec la PMDA pour la validation de la réalisation des études multinationales et multicentriques effectuées, comprenant la population japonaise, afin d'aboutir à la reconnaissance des données obtenues sur cette population (ICH E5).
- Une accréditation du MHLW, renouvelable tous les 5 ans, et un certificat BPF sont nécessaires pour toute firme multinationale souhaitant enregistrer un

médicament, dont le site de fabrication est situé en dehors du territoire japonais, au Japon.

- Les modules 1 et 2 du dossier d'enregistrement doivent être rédigés en japonais, ce qui est contraignant pour le laboratoire pharmaceutique.
- Le format de soumission doit être un format CTD.

Deux taxes existent au Japon, la première correspondant à l'accréditation des laboratoires pharmaceutiques étrangers et à l'inspection de leur site, la seconde correspondant à l'enregistrement du médicament. Elles s'élèvent pour l'accréditation et l'inspection à 90 000 yens pour le MHLW (680 €) et 133 300 yens (1 007 €) pour le PMDA. Pour l'enregistrement du médicament, elles s'élèvent pour le MHLW à 533 800 yens (4 030 €) et pour le PMDA à 33 810 800 yens (255 000 €).

Le laboratoire déposera un dossier d'enregistrement auprès du PMDA. Une attention particulière sera donnée à la présentation du dossier qui doit être clair, soigné, détachable, en portant attention aux détails auxquels les japonais accordent beaucoup d'importance. Le moindre doute ou la moindre anomalie de l'aspect extérieur du dossier ou du médicament donnera aux japonais un a priori négatif sur la qualité du contenu du dossier.

Une communication entre la PMDA et le MHLW aura lieu tandis que le laboratoire n'aura de contact qu'avec la PMDA grâce à un interlocuteur attribué par la PMDA. Cet interlocuteur sera le seul pont vers la culture japonaise et il est nécessaire d'entretenir une relation de proximité avec lui.

Une fois le dossier d'enregistrement déposé auprès de la PMDA, une procédure de revue débute. Une spécificité du Japon est à signaler : l'évaluation du risque est majeure comparée au bénéfice apporté par le médicament, ce qui diffère des autres pays du monde. La revue durera entre 15 à 18 mois. De même qu'aux Etats-Unis, aucun calendrier réglementaire précis n'existe donc aucune prévision ne peut être faite sur l'avancée du dossier après le dépôt auprès de la PMDA. Cette phase aboutira à des questions de routine : quelques erreurs à corriger, des questions techniques à approfondir. Le laboratoire aura 3 mois pour répondre. Si le dossier est modifié suite à cet échange de questions/réponses ou suite à de nouvelles données obtenues lors de réunions et insérées dans le dossier, le dossier devra être

entièrement reconsidéré. Si des questions majeures persistent sur le dossier déposé, une rencontre est possible avec des experts de la PMDA et des experts externes.

Comme aux Etats-Unis, une inspection des sites d'investigation clinique et des sites de fabrication de l'odanacatib sera déclenchée lors du dépôt du dossier d'enregistrement auprès des autorités japonaises.

A la fin de la procédure de revue, la PMDA rendra son avis et le transmettra au MLHW. Ce dernier officialisera l'approbation ou le refus de la demande. Le processus complet d'enregistrement dure en moyenne 4 ans.

De même qu'aux Etats-Unis, il est vivement conseillé pour obtenir une opinion positive du PMDA, de consulter l'agence très en amont du développement grâce à des rencontres successives. Cela permettra d'instaurer un climat de discussion et de confiance entre le laboratoire et les autorités japonaises. De plus, cette démarche permet de guider le laboratoire et d'obtenir de manière précise les conseils et les requis nécessaires. Une préparation en amont est nécessaire: chaque question posée par le laboratoire doit être réfléchie et une réponse doit être proposée aux autorités, qui valident ou réfutent cette réponse. Une lettre de demande doit être envoyée avec une proposition de date 8 semaines avant la date désirée de rencontre. Puis 5 semaines avant la réunion, le laboratoire doit envoyer ses questions et les réponses envisagées à ses questions. La PMDA répond aux questions par écrit et la réunion sert à formaliser les réponses écrites. Par respect de la culture japonaise, il est nécessaire de se rendre à la réunion programmée, en toute circonstance.

L'AMM obtenue est valable à vie : aucun renouvellement n'est à effectuer, cependant l'AMM est réévalué par la PMDA au bout des huit premières années. Une protection des données pharmaceutiques existe pendant 8 ans à compter de l'obtention de la première l'AMM.

L'enregistrement du médicament au Japon présente des libertés mais également des contraintes. L'obligation de réaliser sur le territoire japonais les essais cliniques de phase I concernant la pharmacocinétique et de phase III représente une contrainte. Un enregistrement long, la nécessité d'une présence du laboratoire sur place et la rédaction de certains modules du dossier d'enregistrement en langue japonaise entravent également le désir d'enregistrement d'un laboratoire dans ce pays. Néanmoins, d'autres facteurs tels que la prévalence élevée de

l'ostéoporose post-ménopausique au Japon justifie cet enregistrement. Les arguments en faveur de l'enregistrement de l'odanacatib détaillés pour l'Europe et les États-Unis sont applicables pour ce pays. De plus, le Japon représentant le troisième marché pharmaceutique mondial, le marché potentiel pour le futur médicament est important. Notons également la reconnaissance récente des essais cliniques multinationaux mis en œuvre par les firmes multinationales qui témoigne de la volonté des autorités japonaises de faciliter l'accès des nouvelles molécules au marché japonais. Ceci renforce évidemment l'attractivité du Japon pour les firmes multinationales. Enfin, le Japon est une porte d'entrée pour le marché pharmaceutique asiatique. Au vu de ces arguments, nous concluons que le laboratoire a un réel intérêt d'enregistrer l'odanacatib au Japon.

L'enregistrement de l'odanacatib en Suisse, au Canada et en Australie viendra en complément des trois précédents enregistrements. Ces marchés, moins importants en termes de quantité et de volume écoulé, représentent toutefois des opportunités : le Canada pour sa démographie, la Suisse pour la facilité d'enregistrement et son appartenance géographique à l'Europe et l'Australie pour la reconnaissance, pour les autres enregistrements envisagés, de l'expertise clinique et technique de son agence du médicament.

4.3.3.4 LA SUISSE

La Suisse fait géographiquement partie de l'Europe. Cependant, elle ne fait pas partie de l'Union Européenne donc l'enregistrement de l'odanacatib par une procédure européenne telle que la procédure centralisée n'inclura pas la Suisse. Par conséquent, un enregistrement en Suisse est envisagé par le laboratoire par une procédure nationale. Les pré-requis nécessaires pour l'enregistrement en Suisse sont les mêmes que pour l'enregistrement de l'odanacatib en Europe.

La Suisse fonctionne avec 4 langues officielles : le français, l'allemand, l'anglais et l'italien. Les échanges avec l'agence du médicament suisse se feront en français, en allemand ou en anglais. Le dossier d'enregistrement sera rédigé obligatoirement en anglais.

Le dossier d'enregistrement sera déposé auprès de Swissmedic. Après un contrôle formel du dossier d'enregistrement, de son format et de son contenu par l'agence, une évaluation primaire commencera. A la fin de celle-ci, une liste de questions sera envoyée au laboratoire,

pour lesquelles il aura trois mois pour répondre. De manière générale, la liste est importante, les questions couvrant toutes les parties du dossier. La prévision de la date de réception de ces questions est essentielle afin que l'équipe réglementaire du laboratoire soit prête. Suite aux réponses effectuées par le laboratoire, une évaluation secondaire aura lieu, celle-ci aboutissant à un préavis.

Si ce préavis est positif, alors des négociations concernant l'information produit seront entreprises et une décision finale aboutira à l'AMM. Si le préavis est négatif, l'agence soulignera les points à discuter et demandera des explications au laboratoire. Si l'agence juge la justification du laboratoire insuffisante, l'AMM sera refusée ; sinon des négociations sur l'information produit seront faites et une AMM sera délivrée. La procédure dure en moyenne 13 à 17 mois. Aucun contact n'a lieu au cours de la procédure entre le laboratoire et l'agence ce qui est un point défavorable de cette procédure. De même, il est impossible d'ajouter des données supplémentaires en cours de procédure à moins d'allonger le délai d'enregistrement. Cependant, le rapport rendu par l'agence ne sera pas disponible pour le public, ce qui, en cas d'avis négatif de l'autorité de santé, peut être avantageux pour le laboratoire.

La taxe d'enregistrement s'élève à 70 000 CHF (57 000 €). L'AMM obtenue est valable pendant 5 ans et renouvelable. Toutefois, seules les données administratives sont nécessaires au renouvellement : aucune réévaluation du rapport bénéfice/risque n'aura lieu, contrairement aux pays européens et aux Etats-Unis.

Pour l'information produit, une information professionnelle doit être soumise ainsi qu'une information patient comprenant une notice trilingue. Ces documents de l'information produit sont soumis en français uniquement. Pour l'évaluation du risque environnemental, le plan de gestion des risques et la description du système de pharmacovigilance, les versions européennes sont reconnues.

L'enregistrement en Suisse est un choix stratégique du laboratoire afin de couvrir le marché de l'Europe géographique et non juste l'Union Européenne comme dit précédemment. La prévalence élevée de l'ostéoporose post-ménopausique en Suisse justifie ce choix. De même, la perception, par les autorités de santé, des coûts engendrés par cette pathologie et celui de son non-traitement ainsi que des prévisions futures de la démographie mondiale appuient cet enregistrement. L'importance et la valorisation de l'innovation en Suisse de même que le

respect de la propriété industrielle mettent en valeur cet enregistrement. Les similarités réglementaires et la reconnaissance des versions européennes pour bon nombre de parties du dossier d'enregistrement amènent le laboratoire à considérer l'enregistrement de l'odanacatib en Suisse. Malgré une procédure nationale qui manque de transparence, qui est longue et qui suscite de nombreuses questions de la part des autorités, l'enregistrement de l'odanacatib en Suisse sera envisagé par le laboratoire.

4.3.3.5 LE CANADA

Il existe une procédure d'enregistrement pour les nouvelles entités chimiques. Le Canada respecte les normes ICH et un accord entre l'agence canadienne, Santé Canada, l'agence européenne, EMA, et l'agence américaine, FDA, facilite l'enregistrement. Les pré-requis ainsi que le dossier de soumission seront similaires à ceux déposés en Europe et aux Etats-Unis. Aucune étude clinique supplémentaire spécifique de la population canadienne ne sera demandée. Cependant, une originalité persiste : le dossier doit être soumis sous un format hybride, c'est-à-dire les modules 1,2, 3, 4 et 5 sous format électronique e-CTD et le module 1 et 2 en format CTD version papier en complément.

Le dossier d'enregistrement d'un nouveau médicament New Drug Submission (demande pour un nouveau médicament) sera déposé auprès de la direction générale des produits de santé et des aliments de Santé Canada. Une fois la soumission reçue, une vérification du contenu et du format de la soumission sera effectuée. Un numéro de contrôle sera assigné au dossier d'enregistrement déposé.

Cette étape passée avec succès, le dossier d'enregistrement sera envoyé à la division Screening (sélection), où une vérification approfondie des informations présentes, des références, du niveau de précision et du format sera réalisée. Cette étape dure 45 jours au cours de laquelle le laboratoire peut recevoir des questions. Il devra y répondre en 10 à 15 jours au maximum. Cette phase se termine par la réception d'une lettre :

- Soit une Screening rejection letter (lettre de rejet) qui indique un refus de l'agence de poursuivre la procédure car les réponses effectuées par le laboratoire ne sont pas acceptables.
- Soit une Screening deficiency letter (lettre d'insuffisance) qui indique que les réponses du laboratoire n'ont pas satisfait l'agence et que des problèmes majeurs

persistent dans le dossier. Le laboratoire aura à nouveau 45 jours pour reformuler ses réponses et une nouvelle phase de sélection de 45 jours sera déclenchée.

- Soit une Screening acceptance letter (lettre d'acceptation) qui évoque la réussite de cette étape de sélection et la poursuite de la procédure. Dans ce dernier cas, le paiement de 75% des taxes, soit 315 741 dollars (237 000 €) fixée pour l'enregistrement d'une nouvelle substance active, est demandé au laboratoire.

Le dossier sera ensuite envoyé aux unités de revue. Il n'y a pas de calendrier réglementaire précis, ce qui explique l'absence d'une durée fixe de la procédure et tous les contacts concernant l'avancée du dossier passent par un intermédiaire, le Regulatory Project Manager (manager du projet réglementaire). Les informations sont obtenues soit par cet intermédiaire à la demande du laboratoire soit par un système informatique dont l'accès est sécurisé. Pendant cette phase, le nom de marque sera validé. De nombreuses questions seront envoyées au laboratoire, auxquelles il faudra répondre sous 15 jours. A la fin de cette phase, une lettre est envoyée par l'agence au laboratoire :

- Soit une Notice of Compliance (avis de conformité) qui équivaut à l'AMM. Dans ce cas, la révision de l'étiquetage sera faite et un numéro d'identification (DIN) sera donné. Une Non Objection letter (lettre de non objection), qui terminera la procédure d'enregistrement, sera reçue par le laboratoire.

- Soit une Notice of Deficiency (avis d'insuffisance) qui expose les objections majeures de l'agence et/ou les omissions significatives de la part du laboratoire est reçue : 90 jours seront donnés au laboratoire pour y répondre. Si les réponses sont jugées acceptables, une nouvelle phase de sélection commence. Sinon, une Notice of Deficiency Withdrawal (avis de retrait pour insuffisance) sera reçue et une Non satisfactory letter (lettre d'insatisfaction) terminera la procédure.

L'AMM est obtenue à vie. Il existe une protection des données pharmaceutiques d'une durée de 8 ans.

La question d'enregistrer ou non au Canada se pose au vu de la procédure d'enregistrement qui s'avère complexe et longue. De plus, le formatage particulier du dossier d'enregistrement est contraignant pour les entreprises du médicament. Cependant, le marché potentiel du futur médicament est important au Canada où la démographie et le développement du pays

permettent un accès facile aux soins. L'importance et la valorisation de l'innovation de même que le respect de la propriété industrielle mettent en valeur cet enregistrement. Ces arguments amènent le laboratoire à considérer l'enregistrement dans ce pays.

4.3.3.6 L'AUSTRALIE

En Australie, seul l'ARTG (Australian Register of Therapeutic Goods) (registre australien des produits thérapeutiques) ou équivalent du Ministre de la Santé peut inscrire un médicament sur le registre des médicaments autorisés. En pratique, il délègue ce pouvoir au TGA (Therapeutic Goods Administration) (administration des produits thérapeutiques). La procédure d'enregistrement d'un médicament auprès de la TGA dépend de sa catégorie. L'odanacatib étant une nouvelle entité chimique, il appartient à la catégorie 1. Les taxes d'enregistrement fixées selon la catégorie s'élèveront à 210 000 dollars (165 000 €). Les pré-requis sont identiques à ceux des pays respectant les normes ICH et les standards internationaux. Aucune étude clinique spécifique à la population australienne n'est demandée.

La procédure d'évaluation débutera par une phase de pré-soumission obligatoire. Un formulaire de pré-soumission présentant entre autre un résumé des informations sur le produit, l'indication souhaitée, le certificat de BPF et le module 2 doit être déposé. Le laboratoire devra préciser à la TGA s'il répondra aux questions posées en 30 ou en 60 jours, ce délai ne pouvant plus être modifié par la suite. La date de dépôt du dossier complet (de 2,5 à 6 mois plus tard) sera annoncée. La TGA examinera le dossier de pré-soumission et, si elle l'estime complet, elle enverra un planning pour les étapes suivantes du processus d'enregistrement.

La phase d'évaluation débutera. Elle sera divisée en 2 périodes séparées par un temps de réponse aux questions. Aucune nouvelle donnée ne sera acceptée par l'agence au cours du processus d'évaluation du médicament. Une fois l'évaluation terminée et réussie, un certificat d'enregistrement permettant l'inscription à l'ARTG sera envoyé au laboratoire. Un rapport public d'évaluation sera émis sous 4 semaines. La durée totale de la procédure d'enregistrement s'élève à 14 mois.

L'AMM est valable à vie. Il existe une protection des données pharmaceutiques de 5 ans.

L'enregistrement en Australie est un choix stratégique du laboratoire dont l'agence du médicament, comme en Europe, est reconnue pour son expertise clinique et technique. Sa population est vieillissante donc la prévalence de l'ostéoporose post-ménopausique y est élevée. De plus, les autorités de santé ainsi que les praticiens, médecins et pharmaciens, ont identifié l'importance de traiter cette maladie notamment au regard des coûts engendrés par cette pathologie et son non-traitement. De plus, les prévisions futures de la démographie mondiale appuient ce choix. L'importance et la valorisation de l'innovation en Australie de même que le respect de la propriété intellectuelle renforcent cet enregistrement. Seule la durée d'enregistrement longue pourrait freiner un laboratoire à enregistrer un produit en Australie.

4.3.4 ENREGISTREMENT DE DEUXIEME VAGUE

4.3.4.1 LE BRESIL

L'agence du médicament au Brésil, l'ANVISA (Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria ou agence nationale de vigilance sanitaire) est reconnue pour son expertise clinique et technique au niveau mondial. Le Brésil réalise sa propre évaluation du dossier pharmaceutique, ce qui n'est pas le cas pour d'autres pays. En conséquence, aucun CPP ou CLV ne sera exigé pour un enregistrement au Brésil. De même, aucun essai clinique local n'est demandé au Brésil pour l'enregistrement d'une nouvelle molécule chimique, bien que cela reste vivement conseillé. Les documents utilisés dans un pays ICH sont réutilisables au Brésil sous réserve d'une traduction portugaise impeccable. La durée de la procédure est de 90 jours selon la réglementation n°136 RDC, avec 30 jours supplémentaires en cas de rajout de données en cours de procédure.

Cependant, en dépit de ces éventuels avantages, des contraintes persistent. Ainsi l'ANVISA exige la réalisation d'un transfert analytique : le laboratoire doit prévoir, 18 mois avant la demande d'AMM, le transfert de tout le matériel nécessaire pour analyser deux échantillons du produit fini, de son usine de production vers un laboratoire de son choix au Brésil. Des études de stabilité sont également imposées dans les conditions IV définies par ICH. Ceci diffère des autres pays car seul le Brésil est classé en zone IV. Par conséquent, ces études sont spécifiques au Brésil et ne pourront pas être réutilisées. Ceci demande donc une implication supplémentaire de la part du laboratoire. Le format du dossier ne correspond pas à ceux de l'Europe ou du Japon. Il faudra donc, en plus des contraintes évoquées précédemment,

s'adapter au format local. D'où l'intérêt d'avoir un partenaire local qui va se charger de formater le dossier selon ces attentes particulières. Cependant ne serait-il pas plus approprié d'avoir une filiale dans ce pays ? Pour un laboratoire situé en Europe, c'est à dire hors de la zone du MERCOSUR (Mercado Comun del Sur) (marché commun du Sud), le partenaire devra être en possession d'une licence et d'un droit d'importation. De plus, une inspection extra-zone dont ni le coût ni le temps ne sont négligeables, serait alors obligatoire dans ce dernier cas. Effectivement, la présence d'une filiale sur place combinerait les avantages du partenaire local sans les inconvénients.

Outre ces inconvénients, étant donné que le Brésil est un pays exigeant, il est conseillé pour l'enregistrement d'une nouvelle molécule chimique d'ajouter aux modules 4 et 5 toutes les données, publiées ou non. Le dossier déposé doit être obligatoirement complet pour avancer dans la procédure d'enregistrement. De plus, les documents fournis dans le dossier doivent être les documents originaux légalisés. Des échantillons de conditionnements primaire et secondaire et de la notice au format RDC 47/2009 sont également à soumettre au moment du dépôt, ainsi que la liste des prix du médicament dans les autres pays où il est commercialisé et la preuve de paiement des taxes d'enregistrement qui s'élèvent à 80 000 reais (30 000 €) pour un laboratoire dont les revenus annuels sont élevés. Pour finir, est évoquée ci-dessus une durée de procédure de 90 jours, mais celle-ci semble être très variable, de même que le nombre de questions reçues par les autorités de santé. L'AMM sera valable pour une durée de 5 ans et à renouveler tous les 5 ans.

Un enregistrement au Brésil comporte plusieurs points favorables pour un laboratoire pharmaceutique : tout d'abord, le pays est stable tant du point de vue économique que politique, contrairement à d'autres marchés sud-américains comme le Venezuela et le Pérou. L'économie de ce pays est prospère et le marché du médicament porteur, le Brésil représentant le 7^{ème} marché pharmaceutique mondial. L'émergence d'une nouvelle classe moyenne avec un haut pouvoir d'achat constitue une opportunité pour un laboratoire de même que l'accroissement de la démographie du pays qui a pour conséquence d'augmenter le marché potentiel du futur médicament. Le développement des systèmes de santé et des couvertures sociales permet l'accès aux soins à une plus grande part de la population. Le besoin de la population vieillissante brésilienne est réel et la prévalence de l'ostéoporose post-ménopausique y est élevée. Une réglementation bien définie et l'absence de réalisation d'études supplémentaires notamment concernant les essais cliniques encouragent à

l'enregistrement au Brésil. Enfin, le Brésil ouvre une porte d'entrée au marché sud-américain grâce aux accords du MERCOSUR. Néanmoins, certains inconvénients persistent : les études de stabilité de zone IV doivent être réalisées en accord avec l'OMS, la procédure peut être longue, le dossier est obligatoirement reformaté pour convenir à l'ANVISA et la présence d'une filiale sur le territoire brésilien facilite grandement la procédure d'enregistrement.

4.4 CONCLUSION DE LA STRATEGIE D'ENREGISTREMENT

Nous avons proposé une stratégie d'enregistrement de l'odanacatib, nouvelle molécule chimique, dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. L'odanacatib est une molécule en développement qui a atteint avec succès la phase III des essais cliniques. Merck désirant analyser de manière approfondie les résultats des essais cliniques de phase III, la mise sur le marché du futur médicament a été décalée à début 2014. Il ouvre la voie vers une nouvelle classe pharmacologique avec une cible nouvelle : les inhibiteurs de la cathepsine K.

L'enregistrement que nous avons exposé concerne celui effectué par une firme multinationale avec de nombreuses implantations dans différentes régions du globe. Cependant, pour un laboratoire pharmaceutique de taille moyenne, la stratégie d'enregistrement serait différente. La stratégie proposée prend en compte de nombreux facteurs : la concurrence, l'épidémiologie, les caractéristiques culturelles et démographiques, le contexte politique et économique du pays, le marché du médicament, le système de santé et la stratégie gouvernementale en matière de santé, la réglementation, et enfin le chiffre d'affaires du laboratoire.

De nombreux marchés n'ont été explorés ni en première ni en deuxième vague de l'enregistrement. Cependant, vu les différents facteurs cités ci-dessus, plusieurs autres pays (ou zones géographiques) auraient pu être envisagés : la Corée du Sud, ASEAN, l'Afrique maghrébine, la Colombie. Toutefois, une stratégie d'enregistrement n'est pas figée dans le temps : elle évolue selon la réglementation, la concurrence, les marchés, la stabilité des pays. C'est pourquoi, la veille réglementaire et la veille concurrentielle sont essentielles pour appréhender les futurs enregistrements.

4.5 PERSPECTIVES D'ENREGISTREMENT

L'enregistrement permet de mettre sur le marché un médicament produit par un laboratoire pharmaceutique. Cependant, le médicament, une fois sur le marché, doit conduire à un retour sur investissement rapide et vivre le plus longtemps possible afin d'éviter notamment l'arrivée des génériques. Plusieurs possibilités sont offertes aux laboratoires pour prolonger la protection des données pharmaceutiques de huit ans et l'exclusivité commerciale de dix ans par rapport à celles conférées au médicament lors de l'obtention de l'AMM. Au laboratoire de considérer l'intérêt économique des possibilités proposées et l'investissement nécessaire pour les réaliser (figure 29).

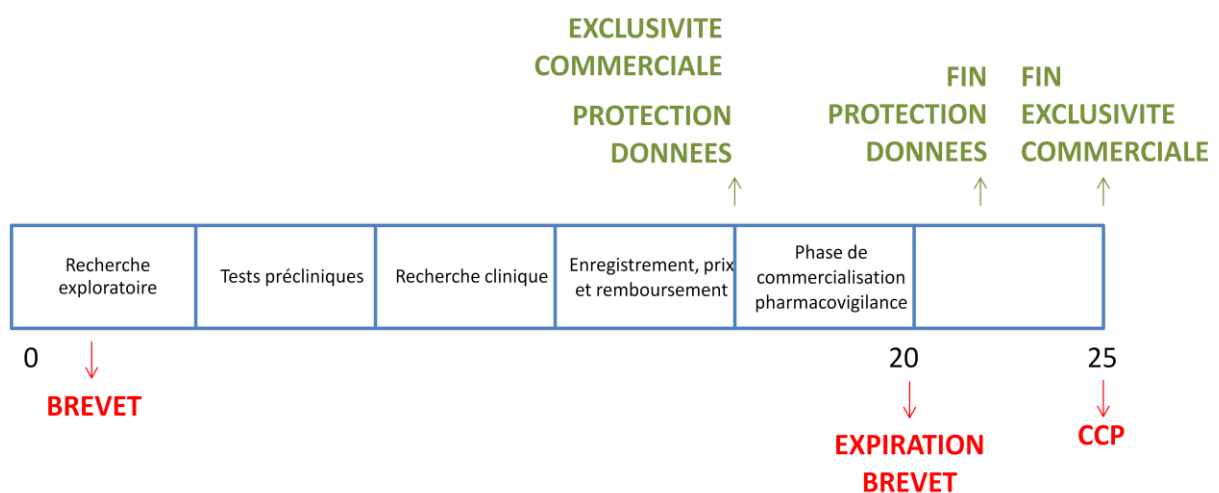


Figure 29 : Cycle de vie du médicament

Voici les principales propositions à court terme :

4.5.1 LE DEPOT DE BREVET

Le brevet est un titre de propriété matériel délivré au niveau européen par l'OEB (Office Européen des brevets). Le brevet est l'actif principal des industriels : il protège l'innovation et est une source de veille technologique et concurrentielle. Il permet une exploitation exclusive par l'industriel pendant une durée maximale de vingt ans. Une fois ces vingt ans écoulés, le brevet tombe dans le domaine public.

L'invention, qui va être brevetée, doit répondre à des conditions précises : elle doit apporter une nouvelle solution technique à un problème technique, avoir une activité inventive et une

application industrielle. Le dépôt se passe en plusieurs étapes entre le laboratoire et l'OEB. Suite à l'obtention du brevet, il faut le maintenir en vigueur par le paiement d'annuités.

Cependant, les médicaments doivent obtenir une AMM pour la commercialisation et la procédure peut durer plusieurs années. Par conséquent, une compensation a été créée pour la période d'inexploitation du brevet, le CCP (Certificat Complémentaire de Protection) qui prolonge de cinq ans les droits du propriétaire d'un brevet pharmaceutique. Ce certificat s'applique dans les quinze années suivant la première AMM obtenue dans la CE.

La stratégie du laboratoire sera de déposer des brevets successifs au niveau européen au cours du développement afin de couvrir la molécule innovante et la majeure partie des données scientifiques obtenues ou utilisées pendant le développement du médicament.

4.5.2 UNE NOUVELLE INDICATION D'INTERET THERAPEUTIQUE MAJEUR

Le développement d'une nouvelle indication d'intérêt thérapeutique majeur pour le médicament dans les huit premières années de la mise sur le marché permet d'apporter un an supplémentaire de période d'exclusivité pour ce médicament. Il s'avère donc essentiel pour le laboratoire de continuer la recherche préclinique et clinique après l'obtention de l'AMM du médicament pour profiter de cette possibilité réglementaire.

4.5.3 LA POPULATION PEDIATRIQUE

Les médicaments qui étaient auparavant utilisés en pédiatrie n'avaient, pour la plupart, été ni étudiés ni autorisés dans cette population. Par conséquent, les utilisations de ces médicaments en dehors du RCP ou hors AMM étaient de plus en plus fréquentes et ces médicaments ne répondaient pas aux besoins thérapeutiques des enfants. Par conséquent, en Europe, le règlement pédiatrique (CE) n° 1901/2006 en application depuis juillet 2008 a été mis en place. Celui-ci impose aux laboratoires de déposer auprès du PDCO (Paediatric Committee) à l'EMA un plan d'investigation pédiatrique lors du développement d'un nouveau médicament. L'objectif est d'inciter les laboratoires à développer et permettre l'accès des médicaments à la population pédiatrique en prenant en compte les différences de formulation et de délivrance liées à l'âge des patients ; en respectant les règles d'éthique pour les essais cliniques dans cette population ; sans toutefois retarder la mise sur le marché des médicaments dans les

autres tranches d'âge. L'EMA récompense donc le développement du médicament dans la population pédiatrique par un Certificat Complémentaire de Protection de 6 mois supplémentaires.

4.5.4 L'AUTOMEDICATION

Le laboratoire a aussi la possibilité de faire une conversion du médicament à prescription obligatoire vers un médicament à prescription facultative ou automédication à condition que les données de pharmacovigilance le permettent(67). Cette mesure permet d'allonger la durée de protection des données de 1 an en Europe et jusqu'à 3 ans aux Etats-Unis. Le médicament doit respecter certains critères afin de changer son statut de médicament à prescription obligatoire vers le statut de médicament à prescription facultative. En voici les critères:

4.5.4.1 1er critère : danger direct ou indirect

Danger direct : Le médicament doit être faiblement toxique, ne comportant aucun risque de tératotoxicité, de génotoxicité et de carcinogénicité. Il ne doit entraîner que peu d'effets indésirables graves et peu d'interactions médicamenteuses avec des médicaments fréquemment utilisés. La prise en compte des autres traitements afin d'évaluer la sécurité doit être réalisée.

Danger indirect : Le traitement symptomatique masquant une pathologie sous-jacente est une question à se poser en amont de la conversion, de même que les symptômes identiques à ceux d'une autre pathologie. Le risque de résistance à ce traitement est également à prendre en compte. Si le médicament comporte un danger indirect, alors une prévention est possible dans la notice et au conditionnement. En cas de mésusage, il faut que le risque et la conséquence de celui-ci soient minimales pour la santé.

Dans le but d'une prise en charge autonome, le patient doit être capable d'identifier l'indication aisément, d'effectuer un choix entre les médicaments d'une même classe thérapeutique, de s'auto-administrer le médicament et de reconnaître les limites de sa propre prise en charge.

Tous les éléments et risques doivent figurer dans une notice et un conditionnement adaptés pour le patient, lisibles et clairs.

4.5.4.2 2ème critère : *Utilisation incorrecte connue*

Si le médicament est fréquemment utilisé de manière incorrecte, le médicament ne doit pas être converti vers l'automédication. Cela peut même donner lieu à une restriction ou une conversion inverse.

4.5.4.3 3ème critère : *Nouvelle substance*

Un médicament dont l'autorisation est récente, ou de faible utilisation, ne peut pas donner matière à une conversion sauf si des données européennes et internationales post-marketing sont possibles.

4.5.4.4 4ème critère : *Injectable*

Cette voie d'administration comportant des risques, elle nécessite l'intervention du médecin ou autre professionnel de santé. D'autres points sont à considérer pour l'utilisation du médicament sans ordonnance : la taille du conditionnement, la dose journalière, le dosage, la forme pharmaceutique et les conditions d'utilisation.

Selon la culture et les traditions médicales du pays, la notion de risque varie, tout comme la notion de responsabilisation des patients, la culture médicale et la volonté politique envers la conversion d'un médicament vers l'automédication et le mode de distribution des médicaments. Il faut donc connaître suffisamment le pays d'enregistrement pour appliquer cette possibilité réglementaire. De plus, en automédication, le nom de marque doit être choisi à bon escient selon le pays désiré car la publicité grand public est autorisée pour cette catégorie de médicaments.

Une analyse SWOT (*Strengths* (forces), *Weaknesses* (faiblesses), *Opportunities* (opportunités), *Threats* (menaces) doit être menée pour le passage d'un médicament vers l'automédication. Elle prend en compte des éléments positifs et négatifs (tableau 9).

Tableau 9 : Termes d'une analyse SWOT

	<i>Positif</i>	<i>Négatif</i>
<i>Interne</i>	<p>Forces</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bonne tolérance - Innocuité - Place sur le marché - Prise en charge autonome du patient - Notice et packaging adéquat - Forme pharmaceutique 	<p>Faiblesses</p> <ul style="list-style-type: none"> - Contre-indications - Effets indésirables - Niche - Résistance au médicament - Mésusage - Toxicité - Nouvelle substance - Faible utilisation médicament - Réévaluation du bénéfice/risque
<i>Externe</i>	<p>Opportunités</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pionnier sur le marché - Volonté politique - Engagement du patient - Libre accès - Soutien produits de santé - Gestion du cycle de vie du produit 	<p>Menaces</p> <ul style="list-style-type: none"> - Concurrence - Génériques - Déremboursement - Alternatives thérapeutique en prescription obligatoire - Compléments de gammes

Cependant, ces procédures sont longues à mettre en œuvre, donc doivent être prévues à l'avance, et coûteuses car elles nécessitent des études supplémentaires. C'est pourquoi il est nécessaire de réfléchir au préalable à ces nombreuses possibilités réglementaires.

5 CONCLUSION GENERALE

L'ostéoporose post-ménopausique est un réel problème de santé publique à l'heure actuelle en raison de ses conséquences cliniques : douleur, fractures, invalidité, perte de qualité de vie, dépendance, décès précoce. La prévalence est élevée dans les populations des pays développés du fait de la longue espérance de vie, mais les pays émergents tendent à s'occidentaliser et seront concernés par cette pathologie dans les années à venir. Cette pathologie est devenue un fardeau économique pour la société.

Le besoin de développer un nouveau traitement pour cette pathologie est réel. En effet, l'ostéoporose post-ménopausique est considérée comme un fardeau économique et les médicaments existants sur le marché sont limités. L'amélioration des connaissances portant sur les cellules osseuses a ouvert le champ au développement d'une nouvelle classe pharmacologique au mécanisme d'action innovant : les inhibiteurs de la cathepsine K dont l'odanacatib fait partie.

L'odanacatib est un médicament prometteur, développé par Merck dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Les essais cliniques de phase III ont mis en lumière une grande robustesse et efficacité du futur médicament. Sa balance bénéfique/risque est jugée très favorable. Ce médicament va être mis sur le marché début 2014, le laboratoire ayant décidé de réaliser des études de sécurité complémentaires avant sa commercialisation, prévue initialement début 2013.

La stratégie d'enregistrement proposée ici dans cette thèse prévoit de s'orienter dans un premier temps vers les pays développés : Europe, Canada, Etats-Unis, Australie, Suisse et Japon, permettant un retour sur investissement rapide. Dans un deuxième temps et afin d'élargir la population cible et d'augmenter les volumes de vente de l'odanacatib, l'enregistrement du médicament est prévu au Brésil. Toutefois, la réglementation, la concurrence, l'évolution des marchés et la stabilité des pays pourraient faire évoluer cette stratégie vers d'autres pays du monde, notamment l'Afrique maghrébine, l'Asie, la Colombie et la Corée du Sud.

6 REFERENCES

1. RICHARD D, DEJEAN C. Prophylaxie de l'ostéoporose. Le moniteur hospitalier. 2011 ; 234 : 17-27.
2. BASDEKIS J-C. Prévention de l'ostéoporose : Diététique et activités physiques. 2005 n° 6539, Hermann (Paris). 159 pages.
3. COURET I. Biologie du remodelage osseux. Médecine nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique. 2004 ; 28(2) : 57-65.
4. SOUTHARD RN, MORRIS JD, MAHAN JD, HAYES JR, TORCH MA, SOMMER A, ZIPF WB. Evolution de la masse osseuse. Radiology 1991 ; 179 : 735-8.
5. Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. Université Médicale Virtuelle Francophone. Item 56 : Ostéoporose 2010-2011 : 1-20.
6. BERENBAUM F, ROUSIERE M. Ostéoporose. INSERM. 15 Juillet 2013. <http://www.inserm.fr/thematiques/circulation-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/osteoporose>
7. ARNAUD MJ, CHAPURLAT RD, DELMAS PD. L'ostéoporose. 2003. John Libbey Eurotext (Montrouge). 160 pages.
8. JEGER J. Diagnostic et traitement de l'ostéoporose. 1ère partie : Définition - Importance - Diagnostic. Cabinet 2002 ; 15 : 348-53.
9. BRIOT K, CORTET B, THOMAS T et al. Recommandations : actualisation 2012 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. Revue du rhumatisme. 2012 ; 79 : 264-74.
10. HAIMA P. Métabolisme de l'os et du cartilage. Clinical and technical review TECO Medical Group. 2011 : 1-28.
11. HAS. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose. Note de synthèse. Juillet 2006.
12. KANIS A-J. Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO). FRAX : Outil d'évaluation des risques de fractures. Index de risque fracturaire. <http://www.grio.org/membres/frax-tool.php>
13. RUSSELL RGG, WATTS NB, EBETINO FH. Mechanisms of action of bisphosphonates : similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. Osteoporosis Int. 2008 ; 19 : 733-759.
14. ROUX C. Traitements médicamenteux des ostéoporoses post-ménopausiques et cortisoniques. Revue du rhumatisme. 2002 ; 69(10) : 971-981.
15. THOMAS T, ROUX C, CORTET B. Comment prendre en compte le risque d'ostéonécroses de mâchoire sous biphosphonates dans le cadre du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Le point de vue du GRIO. 2013 : 1-4.
16. European Medicines Agency (EMA). Résumé des caractéristiques du produit : Protelos. 21 juin 2013.
17. Haute Autorité de Santé (HAS). Avis de la Commission de la Transparence du 21 septembre 2011 : Protelos 2g granulés pour suspension buvable.

18. European Medicines Agency (EMA). Résumé des caractéristiques du produit : Prolia. 25 avril 2013.
19. Haute Autorité de Santé (HAS). Avis de la Commission de la Transparence du 14 décembre 2011 : Prolia 60 mg solution injectable en seringue pré-remplie.
20. European Medicines Agency (EMA). Résumé des caractéristiques du produit : Evista. 30 août 2012.
21. Haute Autorité de Santé (HAS). Avis de la Commission de la Transparence du 5 juillet 2006 : Optruma 60 mg comprimé pelliculé.
22. European Medicines Agency (EMA). Résumé des caractéristiques du produit : Forsteo. 13 février 2013.
23. Haute Autorité de Santé (HAS). Avis de la Commission de la Transparence du 16 juillet 2008 : Forsteo 20µg/80µl, solution injectable en stylo pré-rempli.
24. AFSSAPS, ANAES. Rapport d'orientation sur les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause. 11 mai 2004. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/th_s_rap.pdf
25. STRÖM O, BORGSTRÖM F, KANIS JA et al. Osteoporosis : burden, health care provision and opportunities in the EU. Arch Osteoporosis 2011 ; 6 : 59-155.
26. CAWSTON H, MARAVIC M, FARDELLONE P et al. Epidemiological burden of postmenopausal osteoporosis in France from 2010 to 2020 : estimations from a disease model. Arch Osteoporosis 2012 ; 7 : 237-46.
27. ASSOCIATION SUISSE CONTRE L'OSTEOPOROSE (ASCO). Recommandations 2010 : Ostéoporose : Prévention, diagnostic et traitement. 19 avril 2010. http://www.svggo.ch/content/documents/ASCO_Recommandation2010_V19avril2010.pdf
28. HOCHBERG MC. Racial Differences in Bone Strength. Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc. 2007 ; 118 : 305-15.
29. BROWN J-P, FORTIER M. Conférence canadienne de consensus sur l'ostéoporose. Directives cliniques de la Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada (SOGC). 2006 ; 172 : 111-132.
30. DUPAQUIER J. Le vieillissement de la population dans le monde. Rayonnement du CNRS. 2006 ; 4 : 5-53.
31. SPEARING N. Evidence to Support the National Action Plan for Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis and Osteoporosis : Opportunities to Improve Health Related Quality of Life and Reduce the Burden of Disease and Disability. Australian Government Department of Health and Ageing 2004 : 1-118.
32. COMPSTON J. Agissez pour promouvoir le changement de politique sur l'ostéoporose. Rapport thématique de l'International Osteoporosis Foundation. 2008 : 1-18.
33. MEUNIER PJ. Introduction : les défis épidémiologiques et thérapeutiques de l'ostéoporose. Revue du Rhumatisme. 2005 ; 72 : 1-3.
34. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Série de Rapports Techniques par un groupe d'experts. Evaluation du risque de fracture et son application au dépistage de l'ostéoporose post-ménopausique. 1994 ; 843 : 1-192.

35. COOPER C, CAMPION G, MELTON III J-L. Hip fractures in the elderly : a world-wide projection. *Osteoporosis international* 1992 ; 2 : 285-9.
36. DELMAS D. Impact de l'ostéoporose sur le plan social, économique et humain pour les employés, employeurs et gouvernements. Rapport thématique de l'International Osteoporosis Foundation. 2002 : 1-18.
37. Hopitaux de Lyon. Tarifs 2013 d'hospitalisation. Coût journalier d'hospitalisation dans un service de chirurgie et urgences. Direction de la communication générale 2013.
38. OBERLIN P, MOUQUET M-C. Les modalités de prise en charge des fractures du col du fémur en France de 1998 à 2009. Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques. *Etudes et résultats*. 2011 ; 774 : 1-7.
39. Dictionnaire du VIDAL. Monographies de l'alendronate TVC 10mg cpr et de Lovenox 4000 UI AXA/0,4ml inj ser +S. Février 2013.
40. MARIMBERT J. Lettre aux professionnels de santé. Pharmacovigilance. Recommandations AFSSAPS sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par biphosphonates. 2007.
41. Site de l'assurance maladie française. www.ameli.fr. Rubrique Soins et prothèses dentaires. 2012.
42. COQUELET F, VALDELIEVRE H. Les soins de suite et de réadaptation en 2008 : patientèle traitée et offre de soins. Santé et protection Sociale (DREES). Dossier solidarité et santé. 2011 ; 23.
43. Confédération des soins de suite et de réadaptation. Pour un autre regard sur notre système de santé. 21 décembre 2011 : 1-24. <http://www.fhp-ssr.fr>
44. LEVY P, LEVY E, AUDRAN M, COHEN-SOLAL M. The Cost of Osteoporosis in Men : the French situation. *Bone*. 2002 ; 30 : 631-6.
45. Site de l'US National Institut of Health. Rubrique Osteoporosis. 2013. <http://clinicaltrials.gov>
46. DROPPERT P. Merck's cathepsin-K inhibitor Odanacatib in osteoporosis. *Biotech Strategy Blog*. 11 Février 2011.
47. MEIER C, KRAENZLIN M. Les inhibiteurs de la cathepsine K dans le traitement de l'ostéoporose. Association Suisse Contre l'Ostéoporose (ASCO) Actualités. 2011 ; 14.
48. KONG WN. Potential role of Odanacatib in the treatment of osteoporosis. *Clin. Interv. Aging*. 2012 ; 7 : 235-47.
49. MOTHYKOVA G, FISHER DE. Pycnodysostosis : role and regulation of cathepsin K in osteoclast function and human disease. *Curr. Mol. Med*. 2002 ; 2(5) : 407-21.
50. PALMER JT, BRYANT C, WANG DX et al. Design and Synthesis of Tri-Ring P3 Benzamide-Containing Aminonitriles as Potent, Selective, Orally Effective Inhibitors of Cathepsin K. *J. Med. Chem*. 2005 ; 48 : 7520-34.
51. ROBICHAUD J, OBALLA R, PRASIT P et al. A Novel Class of Nonpeptidic Biaryl Inhibitors of Human Cathepsin. *J. Med. Chem*. 2003 ; 46 : 3709-27.
52. RACHNER T, KHOSLA S, HOFBAUER L. Osteoporosis : Now and the future. *Lancet* 2011 ; 377 : 1276-87.

53. RODAN SB, DUONG LT. Cathepsine K : a new molecular target for osteoporosis. IMBS BoneKEY. 2008 ; 5 : 16-24.
54. WOUESSIDJEWÉ D. DATAMONITOR. Share by method of administration of the major products of the top 40 pharmaceutical companies, 2001,-02,-08. 2008. http://www.uvp5.univ-paris5.fr/wikinu/docvideos/Grenoble_1112/wouessi_djewe_denis/wouessi_djewe_denis_p05/wouessi_djewe_denis_p05.pdf
55. ATLAS du 21^{ème} siècle. Carte de la densité de la population mondiale. Nathan (Paris) Juillet 2012. 232 pages.
56. ATLAS du 21^{ème} siècle. Espérance de vie mondiale. Nathan (Paris). Juillet 2012. 232 pages.
57. ATLAS du 21^{ème} siècle. Répartition de la population âgée. Nathan (Paris). Juillet 2012. 232 pages.
58. ATLAS du 21^{ème} siècle. Répartition de la jeunesse. Nathan (Paris). Juillet 2012. 232 pages.
59. ATLAS du 21^{ème} siècle. Causes principales de décès dans le Monde. Nathan (Paris). Juillet 2012. 232 pages.
60. ATLAS du 21^{ème} siècle. Démocraties du Monde. Nathan (Paris). Juillet 2012. 232 pages.
61. ATLAS du 21^{ème} siècle. Coopérations économiques mondiales. Nathan (Paris). Juillet 2012. 232 pages.
62. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Q1F Guideline. Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV. Step 4 in the ICH Process. 6 février 2003.
63. DION I, CARPENTIER PY, FOIRY L et al. Brésil, Russie, Chine, pays émergents : le nouvel eldorado pour l'industrie pharmaceutique. Hommes et Commerce. Avril-Mai 2010 : 85.
64. AZIAKOU G (Agence Presse France). Les géants émergents toujours plus forts mais leur voix pas encore unies. L'Express. 7 janvier 2012.
65. LE PEN C. Le marché pharmaceutique dans le monde et en France : Bilan et Perspective 2009-2010. IMS HEALTH 2010.
66. DERREUMAUX O. Les émergents : pas toujours un eldorado pour les labos. 24 février 2011. www.lefigaro.fr
67. 11^{ème} baromètre AFIPA 2012 de l'automédication. Janvier 2013. <http://www.afipa.org>

THESE SOUTENUE PAR : ANDRÄ Sigrïd

TITRE : Rationnel de développement et stratégie d'enregistrement d'odanacatib dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique.

CONCLUSION :

L'ostéoporose post-ménopausique est un réel problème de santé publique à l'heure actuelle en raison de ses conséquences cliniques : douleur, fractures, invalidité, perte de qualité de vie, dépendance, décès précoce. La prévalence est élevée dans les populations des pays développés du fait de la longue espérance de vie, mais les pays émergents tendent à s'occidentaliser et seront concernés par cette pathologie dans les années à venir. Cette pathologie est devenue un fardeau économique pour la société.

Le besoin de développer un nouveau traitement pour cette pathologie est réel. En effet, l'ostéoporose post-ménopausique est considérée comme un fardeau économique et les médicaments existants sur le marché sont limités. L'amélioration des connaissances portant sur les cellules osseuses a ouvert le champ au développement d'une nouvelle classe pharmacologique au mécanisme d'action innovant : les inhibiteurs de la cathepsine K dont l'odanacatib fait partie.

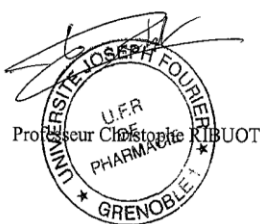
L'odanacatib est un médicament prometteur, développé par Merck dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Les essais cliniques de phase III ont mis en lumière une grande robustesse et efficacité du futur médicament. Sa balance bénéfique/risque est jugée très favorable. Ce médicament va être mis sur le marché début 2014, le laboratoire ayant décidé de réaliser des études de sécurité complémentaires avant sa commercialisation, prévue initialement début 2013.

La stratégie d'enregistrement proposée ici dans cette thèse prévoit de s'orienter dans un premier temps vers les pays développés : Europe, Canada, Etats-Unis, Australie, Suisse et Japon, permettant un retour sur investissement rapide. Dans un deuxième temps et afin d'élargir la population cible et d'augmenter les volumes de vente de l'odanacatib, l'enregistrement du médicament est prévu au Brésil. Toutefois, la réglementation, la concurrence, l'évolution des marchés et la stabilité des pays pourraient faire évoluer cette stratégie vers d'autres pays du monde, notamment l'Afrique maghrébine, l'Asie, la Colombie et la Corée du Sud.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 27/2013

LE DOYEN et LE PRESIDENT DE LA THESE





Serment des Apothécaires

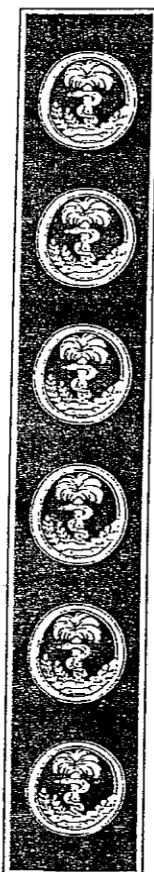
Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.



Nom : Sigrid ANDRÄ

Résumé :

L'ostéoporose post-ménopausique est désormais reconnue comme une pathologie invalidante, aux conséquences graves : les fractures, dont découlent une altération de la qualité de vie des patientes et une perte d'autonomie peuvent conduire à un décès précoce. Les complications apparaissant dès la première fracture, un diagnostic précoce et la mise en place rapide d'un traitement sont essentiels pour freiner l'entrée dans cette spirale de complications.

La prévalence de l'ostéoporose post-ménopausique, qui est fortement liée au vieillissement de la population, est en hausse dans les pays développés et au regard des perspectives démographiques à venir, cette pathologie deviendra un fléau mondial d'ici 2050.

De nombreux médicaments sont actuellement sur le marché. Néanmoins, ils présentent des effets indésirables ou des limites en terme de coûts. De nombreuses firmes développent des molécules nouvelles dont fait partie l'odanacatib. Ce médicament appartient au portefeuille de Merck et vient de passer avec succès la phase III des essais cliniques. Une nouvelle voie pharmacologique a été explorée, celles des inhibiteurs des cathepsines K.

Le rationnel de développement de ce futur médicament repose sur les caractéristiques de la pathologie, les perspectives démographiques alarmantes, les limites des traitements existants ainsi que sur le fardeau économique de la pathologie. Ce rationnel se place en amont d'essais cliniques onéreux et se doit d'être pertinent.

De même, la stratégie d'enregistrement doit être réfléchiée très tôt dans le cycle de vie du médicament dans un but de rentabilité de celui-ci à court et moyen termes. De nombreux facteurs vont influencer le choix de la stratégie d'enregistrement, comme l'épidémiologie, les caractéristiques culturelles et démographiques des pays choisis, le contexte économique et politique, les systèmes de santé et les stratégies gouvernementales en santé, le marché du médicament, la réglementation et le chiffre d'affaires du laboratoire.

Mots-clés : Ostéoporose post-ménopausique / Odanacatib / Cathepsine K / Stratégie d'enregistrement / Rationnel de développement.