

# INTÉRÊT DES RÉSULTATS PRÉ-CLINIQUES DANS L'INFORMATION DES PRESCRIPTEURS EN MÉDECINE HUMAINE : L'EXEMPLE DE LA PRÉVENTION DE L'OSTÉOPOROSE

---

THESE  
pour obtenir le grade de  
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement en 2005  
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

*par*

**Jérôme, Bertrand, Claude RUBON**  
Né, le 8 janvier 1978 à SAINT-JAMES (Manche)

---

**Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Pierre SANS**

---

## JURY

PRESIDENT :  
**M. Henri DABERNAT**

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :  
**M. Pierre SANS**  
**M. Jean-Luc GUERIN**

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE  
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Toulouse, 2005

NOM : RUBON

PRENOM : Jérôme

TITRE : Intérêt des résultats précliniques dans l'information des prescripteurs en médecine humaine : l'exemple de la prévention de l'ostéoporose

RESUME :\_Après avoir présenté les différentes étapes de l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'un médicament, en particulier pour les antiostéoporotiques, l'auteur s'attache à évaluer l'intérêt des résultats précliniques pour les médecins dans le domaine de l'ostéoporose, les moyens de communication utilisés jusqu'à présent et ceux à développer.

L'auteur conclut par la nécessité d'informer davantage les médecins spécialistes des résultats précliniques à travers tous les supports promotionnels existant et notamment la visite médicale.

MOTS-CLES : essais précliniques, marketing, ostéoporose, médicament

---

ENGLISH TITLE : Interest of preclinical results in prescribers' information in human medicine : the example of osteoporosis prevention

ABSTRACT :\_After presenting the various stages to obtain the "AMM" (release authorization) of a medicine, particularly in the case of antiosteoporotics, the author attempts to estimate the interest of preclinical results for practitioners in the fields of osteoporosis, the communication means used so far and those to develop.

The author ends on the necessity of keeping specialists more informed on preclinical results through all existing promotionnal supports, in particular the "medical visit" of laboratory representatives to practitioners.

KEY WORDS : preclinical trials, marketing, osteoporosis, drug

MINISTERE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PECHE  
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur	: M.	<b>P. DESNOYERS</b>
Directeurs honoraires.....	: M.	<b>R. FLORIO</b>
	M.	<b>J. FERNEY</b>
	M.	<b>G. VAN HAVERBEKE</b>
Professeurs honoraires.....	: M.	<b>A. BRIZARD</b>
	M.	<b>L. FALIU</b>
	M.	<b>C. LABIE</b>
	M.	<b>C. PAVAU</b>
	M.	<b>F. LESCURE</b>
	M.	<b>A. RICO</b>
	M.	<b>A. CAZIEUX</b>
	Mme	<b>V. BURGAT</b>
	M.	<b>D. GRIESS</b>
	M.	<b>J. CHANTAL</b>
	M.	<b>J.-F. GUELF</b>
	M.	<b>M. ECKHOUTTE</b>

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

---

- M. **CABANIE Paul**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **DARRE Roland**, *Productions animales*
- M. **DORCHIES Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **TOUTAIN Pierre-Louis**, *Physiologie et Thérapeutique*

**PROFESSEURS 1<sup>ère</sup> CLASSE**

---

- M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
- M. **BODIN ROZAT DE MANDRES NEGRE Guy**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **BRAUN Jean-Pierre**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **MARTINEAU Guy-Pierre**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*
- M. **MILON Alain**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
- M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
- M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

**PROFESSEURS 2<sup>e</sup> CLASSE**

---

- Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les industries agro-alimentaires*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootechne*
- M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme **KOLF-CLAUW Martine**, *Pharmacie - Toxicologie*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
- M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*

**PROFESSEUR ASSOCIE**

---

- M. **HENROTEAUX Marc**, *Médecine des carnivores*

**INGENIEUR DE RECHERCHES**

---

- M. **TAMZALI Youssef**, *Responsable Clinique équine*

**PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE**

---

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
- M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

## MAÎTRE DE CONFERENCES HORS CLASSE

---

M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

## MAÎTRE DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

---

M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*  
M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*  
M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*  
M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*  
Mme **BOUCRAUT-BARALON Corine**, *Pathologie infectieuse*  
Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*  
Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*  
M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*  
Mme **BRET-BENNIS Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*  
M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*  
Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*  
Mme **CAMUS-BOUCLAINVILLE Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*  
Mme **COLLARD-MEYNAUD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*  
Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*  
M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*  
M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie du bétail*  
Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*  
M. **GUERIN Jean-Luc**, *Productions animales*  
Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*  
M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*  
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*  
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*  
M. **MARENDIA Marc**, *Pathologie de la reproduction*  
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*  
Mme **MESSUD-PETIT Frédérique**, *Pathologie infectieuse*  
M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*  
M. **MONNEREAU Laurent**, *Anatomie, Embryologie*  
Mme **PRYIMENKO Nathalie**, *Alimentation*  
Mme **RAYMOND-LETRON Isabelle**, *Anatomie pathologique*  
M. **SANS Pierre**, *Productions animales*  
Mlle **TRUMEL Catherine**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*  
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

## MAÎTRE DE CONFERENCES CONTRACTUELS

---

M. **CASSARD Hervé**, *Pathologie du bétail*  
N. **DESMAIZIERES Louis-Marie**, *Clinique équine*  
M. **LEON Olivier**, *Elevage et santé en productions avicoles et porcines*

## MAÎTRE DE CONFERENCES ASSOCIE

---

M. **REYNOLDS Brice**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

## ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

---

M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*  
Mlle **LACROUX Caroline**, *Anatomie pathologique des animaux de rente*  
Mme **MEYNADIER-TROEGELER Annabelle**, *Alimentation*  
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*  
Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*

## **A notre jury de thèse**

A Monsieur le Professeur Henri DABERNAT,  
Professeur des Universités  
Praticien Hospitalier  
*Bactériologie – Virologie,*  
Qui m'a fait l'honneur de présider mon jury de thèse  
Hommages respectueux.

A Monsieur le Docteur Pierre SANS  
Maître de Conférences de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse  
*Productions Animales,*  
Pour avoir accepté d'encadrer ce travail,  
Pour son dévouement,  
Pour son aide précieuse et pour m'avoir consacré son temps.

A Monsieur le Docteur Jean-Luc GUERIN  
Maître de Conférences de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse  
*Productions Animales,*  
Qui m'a fait l'honneur et le plaisir de siéger parmi notre jury de thèse.

## Remerciements

A mes Parents

*Pour ces 25 années de soutien et d'encouragement inconditionnels, pour m'avoir supporté pendant les années difficiles et pour leur Amour.  
Merci à vous.*

A Emilie

*La femme de ma vie,  
Pour toutes ces années de bonheur et les multiples à venir. Tu rends la vie si belle et me fais voir l'avenir si sereinement. Merci ma chérie !*

A mes meilleurs amis, Flo, Max, Dam et Lise

*Témoins de mon passé et futurs témoins sans qui je ne serais pas celui que je suis devenu. Ma dette est immense et je ne pourrais jamais assez vous en remercier.*

A mon Polo

*Compagnon de galère de la première heure,  
Pour son optimisme et sa bonne humeur légendaires qui ont égayé ces années de prépa et les suivantes.*

Aux Mousquetaires PO, Mokchou, Florian, Screech, Tatio et à Kritou, Marion, Caro et Clem, «Mousquetrices» par adoption

*Pour leur amitié et tous les bons moments passés ensemble et les nombreux à venir.*

A David

*Toulousain et Josacien de la première heure,  
Pour ma première victoire en en espérant de nombreuses autres, avec mon amitié.*

A Quicky

*Pour les matches de rugby et de tennis passés et ceux à venir,  
Pour ta gentillesse et ton amitié.*

A Nout'

*Autre compagnon de galère, avec mon admiration et mon soutien inconditionnel.*

Aux autres membres du groupe de TP n°6, Blaze, Bubble, Deb, Guigui, Marie, Yann  
*Pour tous les bons moments et les nombreuses matinées partagés tous ensemble toujours dans la joie et la bonne humeur.*

Aux «Josaciens» alforiens PV et Cochon  
*Pour ces soirées mémorables et le passage dans le monde du travail.*

Aux professeurs de l'ENVT  
*Pour leur soutien et leur confiance. Je ferai en sorte de toujours en être à la hauteur. Merci à tous.*

A toi Laurent en particulier  
*Pour tes conseils, ton aide et ton soutien sans faille, de tout cœur merci.*

Enfin à tous les Toulousains  
*Pour ces trois années de bonheur qui resteront à jamais gravées dans mon cœur et ma mémoire.*

# **Table des matières**

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>6</b>
<b>I. Le développement d'un produit éthique remboursable</b> .....	<b>7</b>
I.1 Les essais précliniques : les essais chez l'animal.....	8
I.2 Les essais cliniques : les essais chez l'homme .....	9
I.2.1 Les essais de phase I.....	9
I.2.2 Les essais de phase II.....	10
I.2.3 Les essais de phase III.....	10
I.3 Du code de Nuremberg à la loi Huriet.....	11
I.4 L'Agence Européenne du Médicament (EMA).....	13
I.5 La Commission de Transparence et le Comité Economique du Médicament : procédures propres à la France .....	15
I.6 Les essais de phase IV .....	16
I.7 La procédure allégée des génériques .....	17
I.8 L'AMM bis .....	19
<b>II. Application au cas du développement des médicaments anti- ostéoporotiques</b> .....	<b>19</b>
II.1 Définition de l'ostéoporose .....	20
II.2 Qualité osseuse et résistance osseuse.....	20
II.2.1 L'évaluation de la qualité osseuse.....	21
II.2.2 L'évaluation de la résistance osseuse .....	23
II.3 Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique .....	26
II.3.1 Les études précliniques.....	26
II.3.2 Les études de phase I .....	27
II.3.3 Les études de phase II .....	27
II.3.4 Les études de phase III .....	27
II.4 Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique .....	29
<b>III. Evaluation de l'information des prescripteurs par les laboratoires pharmaceutiques : l'exemple de l'ostéoporose</b> .....	<b>30</b>
III.1 Modalités d'utilisation des résultats précliniques par les laboratoires pharmaceutiques dans l'information aux médecins .....	30
III.1.1 Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) .....	30
III.1.2 Les publications princeps .....	36
III.1.3 Les outils promotionnels.....	40
III.1.4 Les pages presse .....	41
III.1.5 Les congrès.....	41
III.2 Evaluation de l'utilisation effective des résultats précliniques en visite médicale et dans les congrès : résultats d'une enquête auprès de rhumatologues .....	43
III.2.1 Le laboratoire Servier .....	43
III.2.2 Objectifs et méthodologie de l'enquête.....	48
III.2.3 Résultats et conclusions.....	49
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>55</b>
<b>ANNEXE I</b> : Les principaux paramètres microarchitecturaux permettant d'évaluer la qualité osseuse.....	56
<b>ANNEXE II</b> : Questionnaire.....	61
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>63</b>



## **INTRODUCTION**

Le marketing, à l'heure actuelle, est présent dans tous les domaines, aussi bien dans la grande consommation que dans le « Business to Business » (B to B) où son importance ne cesse de s'étendre. Face à la concurrence accrue et les exigences toujours plus grandes, la communication est le seul moyen de se développer et de survivre pour une entreprise.

L'industrie pharmaceutique doit faire face à la pression des génériqueurs et des pouvoirs publics d'une part et à l'appétit toujours plus féroce des concurrents d'autre part, alors que la recherche est de plus en plus aléatoire et coûteuse.

Dans le domaine de l'ostéoporose, dont la définition a été donnée seulement en 1991 par la World Health Organization (WHO), la mise en évidence de l'efficacité d'un médicament contre l'ostéoporose et les fractures associées est un exercice difficile. Les résultats précliniques obtenus sur les animaux au moyen de tests parfois difficiles à réaliser chez l'homme, ont-ils un réel impact aux yeux des médecins qui restent finalement les prescripteurs du produit ?

Après avoir décrit les aspects réglementaires du développement d'un médicament et plus particulièrement d'un anti-ostéoporotique, nous nous intéresserons aux techniques utilisées pour les mesures de la qualité et de la résistance osseuse ainsi qu'à l'utilisation qui est faite des résultats précliniques dans l'information aux médecins. Cette analyse permettra d'évaluer l'intérêt de présenter certains résultats précliniques aux médecins et de déterminer les moyens de leur promotion.

## **I. Le développement d'un produit éthique remboursable**

On estime qu'il faut environ dix ans et plusieurs dizaines de millions d'euros pour rassembler toutes les données requises pour une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'un médicament, lequel sera ensuite suivi pendant toute sa période de commercialisation. L'utilisation à grande échelle et les nouvelles techniques de fabrication faisant appel aux biotechnologies augmentent sans cesse les exigences de sécurité et la nécessité des contrôles.

L'industriel qui désire faire une demande d'AMM auprès de l'Agence Européenne du Médicament pour un produit nouveau doit, en premier lieu, fournir des indications précises sur la composition de la spécialité et sa méthode de préparation, faire la preuve que tout, depuis les matières premières jusqu'au produit fini, a été soumis à des contrôles rigoureux, et que des essais de stabilité, aussi bien du principe actif que de la spécialité dont il fait partie, permettent d'attribuer au médicament une durée de validité satisfaisante. Il doit aussi apporter la preuve que la spécialité pourra être fabriquée à l'échelle industrielle et que chaque étape de sa production sera efficacement contrôlée. La composition finale et la forme galénique du médicament auront été déterminées en fonction des résultats d'essais sur l'animal. La pharmacodynamie humaine étudie ensuite les réponses à l'administration des substances sur l'homme (phases I et II). L'évaluation de l'efficacité des médicaments est faite au cours des essais cliniques (phases II et III). Enfin, la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des risques d'effets indésirables font partie de la pharmacovigilance des médicaments qui est l'objet d'une information continue (phase IV) (29).

## I.1 Les essais précliniques : les essais chez l'animal

Si certaines données expérimentales peuvent être obtenues sur des cultures de cellules ou des organes isolés, les études sur l'organisme entier, avec toute la complexité de ses interactions physiologiques sont exigées pour l'obtention d'une AMM. Depuis quelques années, l'expérimentation animale est réglementée en vue de prévenir les abus. Les études concernent le devenir du médicament dans l'organisme (pharmacocinétique), son action au niveau des divers organes (pharmacodynamie) et sa toxicité. La toxicité générale s'étudie d'abord par l'administration d'une dose élevée unique (la dose létale n'est plus obligatoire), puis plus faibles, mais répétées, pendant 4 à 52 semaines selon la durée du traitement envisageable chez l'homme. Deux espèces de mammifères doivent être utilisées : un rongeur (rat, souris) et un non rongeur (chien, singe), pour la ressemblance de leur métabolisme avec celui de l'homme. Comme le constate Rachida Merad, professeur de toxicologie et expert de l'Agence du Médicament, « *extrapoler de l'animal à l'homme pose toujours un problème, d'autant plus que si l'on possède des modèles animaux pour quelques pathologies (rat diabétique par exemple), il faut, dans la plupart des cas, expérimenter sur l'animal sain. Il est cependant possible de calculer des facteurs de sécurité permettant d'établir les premières doses qui pourront être testées sans danger sur l'homme (29)* ».

La toxicologie des fonctions de reproduction s'étudie chez le rat et nécessite de nombreux animaux. L'étude sur embryon se fait chez deux espèces – en général le rat et le lapin – depuis que l'on s'est aperçu que la thalidomide n'affecte que l'une des deux. Les études de mutagenèse, qui visent à détecter des modifications transmissibles du patrimoine héréditaire, ont pris une importance accrue, car on estime que 90% des produits mutagènes seront cancérogènes. Afin d'uniformiser les recherches effectuées aux Etats-Unis, au Japon et en Europe, une Commission Internationale d'Harmonisation (ICH) a rendu trois tests obligatoires : sur bactéries (test de Ames), sur cultures de cellules de mammifères (souris, hamster, homme) et sur petits animaux (souris, rat), chez lequel le test de micronucleus permet de détecter facilement des aberrations chromosomiques. Des progrès immenses ont été faits en quelques années dans ce domaine.

Les études de cancérogenèse se font chez la souris et le rat et doivent être poursuivies tout au long de leur vie (environ deux ans). La biologie moléculaire a permis de créer, à la fois pour diminuer la durée de souffrance des animaux et le coût très élevé des recherches, des souris possédant un gène (myc) qui les rend plus rapidement sensibles aux produits cancérogènes. Dans les années à venir, les animaux transgéniques, chez lesquels peuvent être introduits des gènes codant pour des protéines humaines, devraient permettre de mieux extrapoler les résultats de toutes les recherches de toxicologie et ainsi continuer à diminuer au fil des années le nombre d'animaux utilisés en laboratoire.

Une fois que les essais précliniques sur l'animal ont fourni les renseignements préliminaires requis, les essais sur l'homme peuvent être abordés dans des conditions rigoureusement fixées par la loi Huriet et sous la surveillance du « Comité Consultatif de Protection des Personnes qui se prêtent à la Recherche Biomédicale » (CCPPRB) (29).

## I.2 Les essais cliniques : les essais chez l'homme

### I.2.1 Les essais de phase I

Les essais de phase I permettent une première évaluation de la tolérance du médicament en fonction de sa dose et, accessoirement, une étude de sa pharmacocinétique. Ils sont effectués sur un petit nombre de volontaires sains. « *Ces essais, ainsi que ceux de phase II, ne peuvent être effectués que par un personnel de compétence reconnue, dans une structure hospitalière bien équipée garantissant la sécurité médicale des sujets, notamment par la présence permanente d'un médecin compétent en réanimation et la proximité d'un SAMU* », indique le P<sup>r</sup> Michel Ollagnier, de la faculté de médecine de Saint-Etienne. Les volontaires qui se prêtent aux essais sont répertoriés dans un fichier national informatisé préservant la confidentialité : lorsque l'investigateur veut recruter pour un essai, l'ordinateur lui répond par « oui » ou par « non », sans donner la raison de son éventuel refus. En France, l'indemnisation des volontaires sains est plafonnée à 3800 € par an, pour que le volontariat ne se transforme pas en profession, comme dans certains pays.

Pour certains médicaments, tels ceux destinés à traiter les cancers ou le sida, il serait contraire à l'éthique d'effectuer des essais sur des volontaires sains. En outre, chez les patients concernés, la pharmacodynamie du produit est très affectée par la pathologie. Les essais débutent donc directement par la phase II, souvent même confondus avec la phase III dans le cas du sida (29).

### I.2.2 Les essais de phase II

Les essais de phase II concernent des malades atteints de l'affection que le produit est destiné à soulager. Sur, en général, quelques dizaines d'entre eux l'efficacité thérapeutique du produit est étudiée, son innocuité vérifiée et sa posologie précisée. Dans les études de phase II tardive, appelées aussi « essais thérapeutiques pilotes », on tente également de mettre en évidence des effets indésirables à court terme, ainsi que des facteurs capables de modifier la cinétique du produit : autres affections, terrain particulier...

### I.2.3 Les essais de phase III

Les essais thérapeutiques proprement dits commencent avec la phase III. Ils portent sur un nombre beaucoup plus élevé de malades et sont comparatifs : le produit est administré selon un protocole précis, les résultats obtenus chez un groupe traité sont comparés à ceux d'un groupe témoin. Ce dernier reçoit soit un traitement de référence, déjà reconnu efficace, soit, au cas où ce dernier fait défaut, un placebo. Les groupes sont formés à partir d'un ensemble de sujets aussi semblables que possible quant à leur âge, leur sexe, leur degré d'atteinte de la maladie... Ils sont répartis entre les deux groupes par tirage au sort, la randomisation, qui s'effectue à partir d'une liste de nombres fournis au hasard par un ordinateur. On peut ensuite, par exemple, attribuer un nombre pair à un malade traité et un nombre impair à un témoin : « *Les décisions sont inscrites dans des enveloppes fermées que le médecin ouvre pour les malades successivement inclus dans l'essai (8)* ». Les résultats pourront alors être examinés par des méthodes statistiques. « *Une différence est significative si la probabilité d'observer une différence de cette importance par le seul fait du hasard est inférieure à 5%. Elle est*

*d'autant plus significative que cette probabilité est plus faible (8)». Enfin, dans la mesure du possible, l'essai est effectué à l'aveugle ou en insu, afin de ne pas influencer les résultats par des réactions psychologiques : soit le malade seul ignore à quel groupe il appartient (simple insu), soit le médecin l'ignore également (double insu), tant que se déroule l'essai. Les spécialistes disent que le groupe témoin n'est pas lésé et peut même se voir avantagé lorsqu'il reçoit un traitement de référence plus efficace que le produit testé ou lorsque la prise d'un placebo lui évite des effets secondaires provoqués par le produit nouveau.*

Plus le nombre de sujets est élevé, plus on aura de chances de déceler un effet peu fréquent. Pour atteindre un nombre suffisant de sujets, il est souvent nécessaire d'entreprendre un essai de plus longue durée ou un essai multicentrique se déroulant à la fois dans plusieurs hôpitaux. Inversement, le nombre nécessaire de sujets peut être réduit si un patient est utilisé comme son propre témoin, lorsqu'on lui administre, par exemple, deux médicaments à même visée thérapeutique dans un ordre tiré au sort. Enfin, il est possible d'évaluer en cours de route les résultats d'un essai et de l'interrompre si, par des méthodes statistiques appropriées, il apparaît clairement que la différence entre les deux traitements comparés est suffisamment importante ou, au contraire, négligeable (29).

### I.3 Du code de Nuremberg à la loi Huriet

La première réglementation de l'expérimentation sur l'homme est contenue dans le code de Nuremberg (1947). Après les révélations des atrocités des expériences médicales nazies, le code fixa dix conditions dont la plus importante est le consentement volontaire. En 1964 apparaît la notion de « comité d'éthique », créé plus tard dans de nombreux pays ; en 1981, des directives viennent protéger des populations vulnérables, exposées à l'expérimentation, telles que les prisonniers ou les habitants de pays en voie de développement.

En 1983 se forme en France le Comité Consultatif National d'Éthique pour les Sciences de la Vie et de la Santé, dont l'opinion quant aux conditions de l'expérimentation sur l'homme sert de base à l'établissement des règles des essais cliniques.

Le premier essai thérapeutique contrôlé, s'appuyant sur la méthode statistique, a été fait en Angleterre dès 1948 pour évaluer l'efficacité de la streptomycine dans la tuberculose pulmonaire. Le principe de tels essais fut plus rapidement accepté dans les pays anglo-saxons qu'en France, où, dans les années 50, la validation d'une nouvelle spécialité se résumait à de brèves observations toxicologiques et à une collecte de témoignages favorables (33). Le premier essai thérapeutique français, concernant non pas un médicament, mais un traitement radiologique, fut effectué en 1962. Toutefois, la méthodologie correcte des essais cliniques contrôlés ne fut légalement précisée en France qu'en 1975, quand une directive européenne vint également garantir à toute personne le libre choix de sa participation à un essai.

Paradoxalement, pendant très longtemps en France, les essais sur l'homme, exigés pour la délivrance de l'AMM, continuèrent à n'être légalement admis qu'après l'obtention de celle-ci. Ce vide juridique fut heureusement comblé par la loi Huriet, promulguée en 1988 et modifiée en 1990. Proposée par deux sénateurs, le médecin Claude Huriet et le pharmacien Franck Sérusclat, elle garantit à la fois la rigueur scientifique des essais cliniques et les droits des sujets qui y participent. Ceux-ci doivent être complètement informés des buts et des conditions de l'essai, ainsi que de ses risques éventuels, qui devront être proportionnels au bénéfice attendu du traitement, que ce bénéfice concerne directement ou non le sujet. Toutefois, des dérogations touchant à l'information du patient sont prévues si celui-ci est atteint d'une maladie grave, comme le cancer, dont la nature ne lui a pas été révélée.

Le sujet doit donner son consentement éclairé sous forme d'un document signé et peut librement sortir d'un essai. Les essais ne peuvent être effectués qu'après avis favorable du CCPPRB, dans des centres et par des experts agréés. La loi Huriet, si elle définit les devoirs du promoteur de l'essai (le plus souvent un industriel, mais parfois aussi une université, un médecin...) et prévoit des sanctions pouvant aller jusqu'à l'emprisonnement, lui offre en contrepartie un certain nombre de garanties, notamment quant à la confidentialité des résultats (29).

## I.4 L'Agence Européenne du Médicament (EMA)

Avec l'Europe, les procédures sont dites "centralisées" afin d'obtenir une AMM valable aujourd'hui dans 27 pays (les 25 pays de l'Union Européenne (Tableau 1) plus l'Islande et la Norvège qui ont des accords avec l'UE). Avant cette procédure existait la procédure dite décentralisée qui s'appuyait sur la reconnaissance mutuelle d'une première autorisation octroyée par un état-membre.

**Tableau 1 : Les 25 pays membres de l'Union Européenne.**

- Allemagne	- Italie
- Autriche	- Lettonie
- Benelux (Belgique, Pays-Bas, Luxembourg)	- Lituanie
- Chypre	- Malte
- Danemark	- Pologne
- Espagne	- Portugal
- Estonie	- République Tchèque
- Finlande	- Royaume-Uni
- France	- Slovaquie
- Grèce	- Slovénie
- Hongrie	- Suède
- Irlande	

Créée par un règlement publié en 1993, la même année que l'Agence française, l'Agence Européenne du Médicament, opérationnelle deux ans plus tard, siège à Londres. Les experts français participent activement à tous ses groupes de travail. Les membres de l'Agence ont 120 jours (et exceptionnellement 90 jours de plus) à partir du moment où le dossier est complet pour donner leur avis sur la documentation fournie. Celle-ci doit préciser les indications et l'effet thérapeutique du produit, son innocuité dans les conditions normales d'emploi, l'efficacité du dosage, les contre-indications et effets secondaires, les conditions normales et particulières de prescription, de délivrance et d'emploi. L'Agence valide également la notice pour les patients, l'information fournie aux médecins, l'étiquetage... Si toutes les conditions de qualité, de sécurité et d'efficacité sont remplies et si le rapport bénéfice/risque est favorable, l'AMM est octroyée par l'EMA (European Medicines



Agency). Sinon, l'Agence peut exiger un complément d'information, ou rejeter la demande, laissant néanmoins au promoteur la possibilité de déposer à nouveau un dossier complété. Toute la procédure est très strictement réglementée. Elle peut être simplifiée dans certains cas (phytothérapie, homéopathie, mais aussi génériques). L'AMM est accordée pour des posologies, modes d'administration et indications thérapeutiques bien définies, et tout changement proposé ultérieurement, ainsi que toute nouvelle association de produits connus, doit subir à nouveau des essais de phase III comme s'il s'agissait d'un nouveau médicament. Ce fut le cas, par exemple, pour l'aspirine dans son indication de prévention des thromboses. Depuis juillet 1994, des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) peuvent être accordées à des médicaments dépourvus d'AMM dans le cas de traitements de pathologies graves ou rares sans autre alternative thérapeutique. Soit l'efficacité est fortement présumée et il existe une demande d'AMM en cours d'instruction, soit le demandeur s'engage à déposer une demande (usage compassionnel, médicaments orphelins), soit enfin il s'agit d'une prescription à des malades nommément désignés sous la responsabilité de leur médecin traitant...« *Les autorisations sont souvent délivrées dans des délais d'urgence, qui peuvent être de l'ordre de quelques heures (40)*».

Outre le travail d'évaluation exercé par le Comité des Spécialités Pharmaceutiques, les problèmes de pharmacovigilance sont « communautarisés ». Ainsi, si un problème survient dans un Etat-Membre, il doit être signalé à tous les autres par une procédure dite d'« alerte rapide ». Par exemple, une alerte a été lancée après que certains anorexigènes, largement commercialisés, eurent entraîné des hypertensions pulmonaires parfois mortelles. L'Europe réclama aussitôt une modification de l'information – qui a fait l'objet d'une décision de la Commission Européenne.

## I.5 La Commission de Transparence et le Comité Economique du Médicament : procédures propres à la France

En France, une fois l'AMM obtenue pour un nouveau médicament, deux dossiers doivent être déposés : un à la Commission de Transparence et un au Comité Economique du Médicament.

La Commission de Transparence donne au ministre de la santé des avis sur la rapport coût/utilité des médicaments, sur l'opportunité de leur remboursement et sur toute question touchant à la consommation et à la prise en charge des produits pharmaceutiques remboursables.

La Commission délivre :

- Une note de Service Médical Rendu (SMR). La Commission évalue le produit sur les critères suivant : efficacité, sécurité, caractère préventif, symptomatique ou curatif, gravité de l'affection et intérêt en terme de santé publique. Le SMR ne compare pas le médicament par rapport aux autres produits, mais permet de définir un taux de remboursement. Il s'exprime en différents niveaux : important (taux de remboursement à 65%), faible (35%) ou absence de SMR.
- Une note d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) (Tableau 2) par comparaison aux autres médicaments déjà commercialisés dans la même classe médicamenteuse sur les points suivants : intérêt thérapeutique par rapport aux produits existant, mais aussi sa commodité d'emploi, la rapidité de l'action, l'absence d'interactions médicamenteuses, l'amélioration de la qualité de vie des patients.

**Tableau 2 : Les différentes notes d'ASMR.**

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- ASMR de niveau 1 : Progrès thérapeutique majeur</li><li>- ASMR de niveau 2 : Amélioration importante en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables</li><li>- ASMR de niveau 3 : Amélioration modeste en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables</li><li>- ASMR de niveau 4 : Amélioration mineure en termes d'efficacité thérapeutique et/ou d'utilité au plan clinique</li><li>- ASMR de niveau 5 : Pas d'amélioration du service médical rendu</li><li>- ASMR de niveau 6 : Avis défavorable d'inscription</li><li>- ASMR de niveau 00 ou X : Amélioration difficile à préciser</li></ul> |
|--|

Elle réévaluera périodiquement l'intérêt médical et économique des spécialités après leur commercialisation.

Le prix de la spécialité est fixé par le Comité Economique du Médicament en fonction notamment de la note d'ASMR.

## I.6 Les essais de phase IV

Le médicament sera suivi tout au long de son existence. Après sa mise sur le marché, les essais de phase IV, comportant à la fois des études cliniques comparatives randomisées et des recherches épidémiologiques, vont permettre de suivre le médicament dans ses conditions normales d'utilisation. Elle inclut un nombre beaucoup plus élevé de patients que la phase III. Les sujets, généralement ambulatoires, diffèrent quant à leur âge, leur condition physique, leurs pathologies secondaires... Le médecin traitant participe à ces essais, conduits, comme les précédents, avec rigueur et sur des patients informés et consentants. La phase IV est destinée à déceler les effets secondaires à long terme, à adapter la posologie en fonction de l'état du patient, à reconnaître les interactions médicamenteuses, à préciser les stratégies thérapeutiques. Ces données seront complétées par les observations que recueille la pharmacovigilance, à laquelle participe le pharmacien d'officine. En France, selon le P<sup>F</sup>: Ollagnier, la pharmacovigilance, très bien organisée par un décret de 1996, associe en un vaste réseau l'Agence du Médicament, les 31 centres régionaux et les industriels de la pharmacie. Les prescripteurs (médecins, dentistes, sages-femmes) ont l'obligation de rapporter les effets indésirables graves et/ou inattendus dus à la prise d'un médicament, qu'ils l'aient ou non prescrit. Il en va de même pour les pharmaciens d'officine, mais uniquement pour les médicaments qu'ils ont délivrés. Il n'est pas inhabituel de voir des spécialités retirées de la vente à la suite de ces observations de pharmacovigilance. Ce fut notamment le cas du bismuth après 70 ans d'utilisation. La pharmacovigilance n'était pas encore en place lorsque survint le drame de la thalidomide. C'est à cause de ce dernier que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) souhaita voir ses Etats Membres mettre en place des structures pour évaluer la tolérance des médicaments (29).

## I.7 La procédure allégée des génériques

Les médicaments génériques sont des copies de médicaments originaux (ou princeps) qui ne bénéficient plus d'une exclusivité commerciale (levée du brevet d'invention). Ils sont destinés à se substituer au médicament original.

Le Code de la Santé Publique définit le médicament générique comme : « *celui qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique, et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées (29)* ».

La définition stipule que la dose de principe actif doit être identique dans le médicament générique et le médicament de référence. Ce sont donc l'ensemble des excipients et des procédés de fabrication qui diffèrent. Néanmoins ceux-ci peuvent fondamentalement modifier la pharmacocinétique du médicament. Il est donc primordial de vérifier que le générique est bioéquivalent à la référence.

Pour qu'un médicament générique soit considéré bioéquivalent à la spécialité de référence, il faut que les valeurs exprimant la quantité et la vitesse (Cmax, Tmax) de passage du principe actif au niveau systémique ne diffèrent pas de plus de 20%, c'est-à-dire [-10%, +10%]. Cet écart est en général compatible avec les variations observées en médecine et en biologie.

Le laboratoire génériqueur ne présente à l'Agence qu'un dossier, comprenant pour l'essentiel le dossier pharmaceutique qui justifie que le fabricant peut produire le médicament en série de manière irréprochable. Un dossier allégé est un gain de temps et d'argent considérable, puisque, sauf rares exceptions, le demandeur de l'AMM sera dispensé de présenter les résultats des essais toxicopharmacologiques et cliniques, essais longs et très coûteux. La réglementation française, issue de la réglementation européenne, prévoit trois cas de dispenses :

- Copie du dossier avec l'accord du premier titulaire (cas des « copies-copies » ou « AMM bis » observées également en comarketing, par exemple pour la simvastatine, Zocor<sup>®</sup> (Merck)/ Lodalès<sup>®</sup> (Sanofi-Aventis)) ;
- Référence détaillée à la littérature scientifique publiée afin de démontrer que le médicament et ses composants sont connus pour leur efficacité, leur sécurité et leur usage bien établis ;

- La spécialité est « essentiellement similaire » à une autre. D'après l'article R.5133-1 du code de la Santé Publique, la spécialité est essentiellement similaire à une autre si elle a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et si, le cas échéant, la bioéquivalence entre les deux spécialités a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. C'est le cas des génériques dont la définition a été introduite par une ordonnance du 24 avril 1996.

Il existe parfois une difficulté majeure relative à la composition du dossier : lorsque le demandeur fait référence à la littérature scientifique publiée pour ne pas avoir à réaliser des études toxicologiques, il doit demander à un expert de justifier le recours à cette documentation bibliographique. Ce dernier démontrera que cette documentation satisfait aux exigences des protocoles prévus pour de tels essais.

Cependant, le demandeur peut être dans l'impossibilité de trouver dans la littérature des publications relatives aux essais toxicologiques, le laboratoire à l'origine de la molécule ayant refusé de diffuser les résultats de ces travaux, à la différence des essais cliniques dont les conclusions sont largement mises à la portée du corps médical. Dans ce cas, qui n'est pas rare, le fabricant de produits génériques sera dans l'obligation de réaliser pour son compte les essais de toxicologie, ce qui peut représenter un obstacle financier, le coût de tels essais avoisinant les 120 000€. Le génériqueur peut rencontrer un autre obstacle, celui du choix de la marque. Celle-ci ne peut être ni voisine de la « dénomination commune internationale » (DCI), ce qui serait refusé par la Commission d'AMM, ni proche de celle de la spécialité copiée, ce qui serait du parasitisme au regard du droit de la propriété industrielle.

Les spécificités du marché français ont abouti à la commercialisation de « faux génériques » : la plupart des génériques portaient, jusqu'en 1995, un nom de fantaisie et non pas le nom de la DCI assorti de la marque du laboratoire.

C'est surtout depuis l'instauration du plan Marmot que l'on a vu les laboratoires utiliser la DCI pour désigner leurs produits (17).

## I.8 L'AMM bis

Les fabricants de génériques étudient les revues de propriété industrielle afin de déterminer les durées de protection des brevets et des « certificats complémentaires de protection » (CCP), mais aussi les AMM publiées dans les journaux officiels. Il n'est pas rare que le laboratoire propriétaire de l'AMM initiale copie son produit pour demander une « AMM bis » dont il deviendra le titulaire avant l'expiration du brevet. Le titulaire d'une AMM a toute capacité pour en obtenir une copie. De telles AMM bis, détenues par le laboratoire originel, sont autant d'armes commerciales face à la survenue d'autres génériques dont il ne serait pas l'initiateur ; il lui serait alors relativement aisé de saturer le marché tout en préservant le leader, son produit (29).

## **II. Application au cas du développement des médicaments anti-ostéoporotiques**

La réalisation d'études cliniques dans l'ostéoporose rencontre plusieurs types de difficultés ; les problèmes majeurs sont liés à l'hétérogénéité de l'affection, à son évolution progressive, aux faibles variations quantitatives du critère de jugement (densité minérale osseuse), à la faible incidence des événements (fractures) et au défaut de précision des mesures. Ces facteurs expliquent le besoin d'études cliniques à long terme incluant un grand nombre de patients.

Le but de ces études est de définir un schéma thérapeutique, l'effet optimal sur la progression de la maladie et d'explorer la tolérance du médicament. Les essais cliniques doivent être conduits chez des patients ayant des caractéristiques les plus proches possibles de celles de la population qui doit ensuite être traitée par le médicament (1). Le cahier des charges (*guidelines*) n'inclue pas l'homme dans sa définition. On s'intéressera donc essentiellement aux femmes ménopausées (l'ostéoporose touche 33% des femmes âgées de plus de 50 ans), mais en gardant à l'esprit que l'ostéoporose touche également les hommes (17% des hommes âgés de plus de 60 ans) et qu'elle se développe aussi chez des personnes prenant des traitements corticoïdes.

## II.1 Définition de l'ostéoporose

La définition de l'ostéoporose a été donnée par l'OMS en 1991 : «*A disease characterized by low bone mass and micro architectural deterioration of bone tissue, leading to enhanced bone fragility and a consequent increase in fracture risk*<sup>1</sup>».

L'âge moyen de la ménopause est de 50 ans. L'ostéoporose post-ménopausique est en partie due à l'accélération du remodelage osseux en faveur de la résorption osseuse due à la déficience oestrogénique à partir de la ménopause et conduit à une perte osseuse. Après la ménopause, les femmes perdent environ 2% de masse osseuse par an. Une femme peut ainsi devenir ostéoporotique 10 ans en moyenne après l'apparition de la ménopause.

La définition clinique est construite sur la mesure de la Densité Minérale Osseuse (DMO) et la définition d'un T-score par rapport à la DMO d'une population de référence (jeunes femmes caucasiennes) au niveau lombaire et/ou fémoral :

- $\geq -1 \text{ SD}^2$  = patiente normale
- De -1 à -2.5 SD = patiente ostéopénique
- $\leq -2.5 \text{ SD}$  = patiente ostéoporotique
- $\leq -2.5 \text{ SD}$  et au moins 1 fracture prévalente = patiente ostéoporotique sévère

## II.2 Qualité osseuse et résistance osseuse

Il a été montré que, pour une DMO identique, le risque de fracture augmente rapidement avec l'âge, tout particulièrement après 60 ans. Le rôle potentiel de la microarchitecture osseuse dans le déterminisme de la résistance mécanique osseuse repose sur l'argument pragmatique qu'il existe d'importants chevauchements dans les valeurs de DMO entre les patients ostéoporotiques fracturés et les patients indemnes de fractures vertébrales. En outre, on remarque

---

<sup>1</sup> « Maladie caractérisée par une faible masse osseuse et des détériorations micro-architecturales des tissus osseux, qui ont pour conséquence une augmentation de la fragilité osseuse et du risque de fracture ».

<sup>2</sup> Standard Deviation ou Déviation Standard

que l'existence d'une première fracture vertébrale ou de l'extrémité inférieure du radius augmente le risque de fractures ultérieures, indépendamment de la DMO. De plus, la résistance à la compression d'une vertèbre diminue rapidement au fur et à mesure de la dégradation de la microarchitecture trabéculaire, même si la DMO demeure constante (22). Toutes ces constatations ont fait prendre conscience de l'importance de la qualité osseuse dans l'ostéoporose.

La solidité d'un os dépend donc de deux aspects :

- sa quantité tissulaire (appréciée par histomorphométrie) et minérale (appréciée par densitométrie).
- sa qualité tissulaire (architecture tridimensionnelle appréciée par histomorphométrie et microtomographie à rayons X ( $\mu$ CT)) et minérale (degré de minéralisation apprécié par radiographies de coupes).

Le but des traitements antiostéoporotiques est d'augmenter la résistance osseuse et ainsi de diminuer le risque de fracture. Chez les êtres humains, c'est le pourcentage de réduction fracturaire qui est utilisé pour évaluer la résistance osseuse ; or un grand nombre de patients est requis pour démontrer des réductions significatives. De plus, la fracture n'est pas toujours due à une diminution de la DMO ou même à une altération de la microarchitecture, mais parfois à des chutes qui viennent perturber les résultats. De ce fait, les recherches spécifiques sur les modèles animaux pour évaluer les traitements antiostéoporotiques sur la résistance osseuse et ses déterminants ont une importance majeure.

### II.2.1 L'évaluation de la qualité osseuse

La qualité du tissu osseux est fonction des proportions respectives de l'os cortical et de l'os trabéculaire au sein d'une pièce squelettique, de la structure de l'os cortical (épaisseur et porosité), du degré de minéralisation du tissu osseux, de la qualité du collagène de type I, de la microarchitecture osseuse trabéculaire, c'est-à-dire de l'organisation spatiale et du degré de connexion des travées osseuses, et du niveau de remodelage (24).



De plus en plus d'études sont mises en place pour apprécier la qualité osseuse car les aspects qualitatifs sont des éléments prépondérants à prendre en compte dans le traitement de l'ostéoporose. En effet, en cas de fracture, on note une diminution de l'épaisseur de l'os cortical et une augmentation de sa porosité. Des souris déficientes en connectine ont montré une altération de la taille des cristaux de collagène, un degré de minéralisation inférieur, une maturation moins importante du collagène et un contenu en protéines non collagéniques augmenté. L'intensité du remodelage est augmentée lors d'ostéoporose, induisant des perforations entre les travées (32). Lorsque le remodelage est trop élevé, le degré de minéralisation de l'os est plus faible et on note une altération de l'architecture avec des disparitions trabéculaires. Cependant, un remodelage trop bas induit une ostéopétrose. A ce jour, il n'a pas été déterminé de niveau de remodelage optimal (14).

La qualité osseuse s'exprime à plusieurs niveaux : au niveau des cellules, des tissus, des organes... Elle rassemble les propriétés structurelles de l'os (géométrie, architecture...) et ses propriétés matérielles (microarchitecture, collagène...), l'ensemble étant influencé par le remodelage osseux (14).

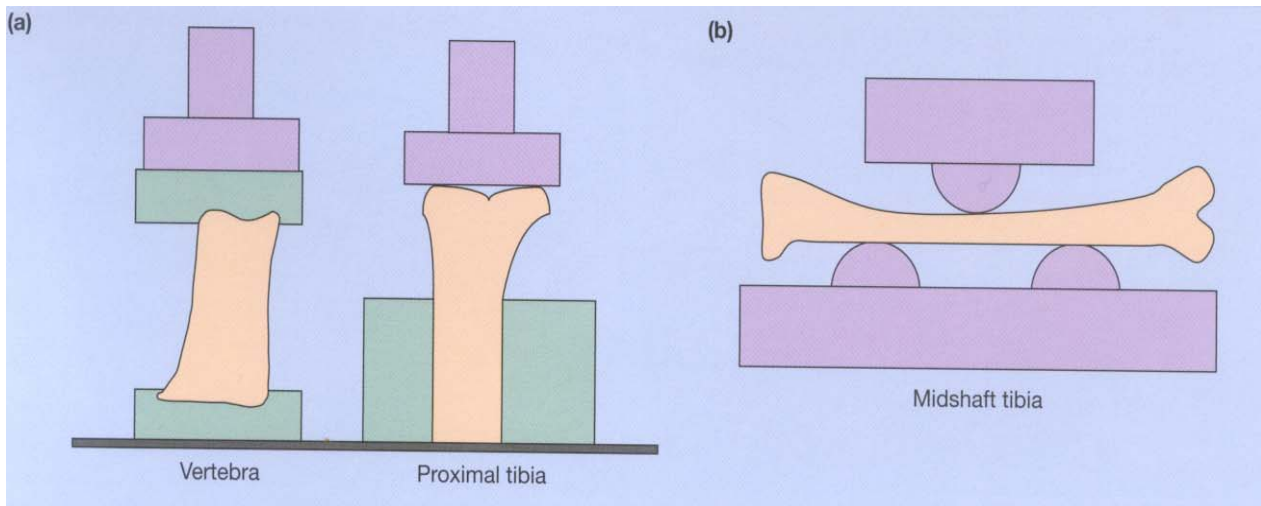
La géométrie a bien évidemment une influence sur la résistance osseuse : plus la longueur du col du fémur est grande, plus la fracture est probable, le bras de levier étant plus important (5). En outre, après une ovariectomie chez le rat par exemple, on observe une augmentation du diamètre externe des os longs et du col fémoral, qui augmente la résistance osseuse et compense la perte de masse osseuse et l'altération de l'architecture trabéculaire (2). En effet, la déficience en hormones sexuelles est associée à une altération de la connectivité des structures trabéculaires, comprenant une diminution du nombre de travées, une augmentation de la séparation trabéculaire et une altération des paramètres de connectivité, mesurée par histomorphométrie (Voir en Annexe I les principaux paramètres microarchitecturaux mesurés par histomorphométrie) ou par tomographie ( $\mu$ CT). Cette dernière permet la caractérisation de la microarchitecture et du degré de minéralisation de l'os. La spectroscopie par infrarouge permet de déterminer les caractéristiques des phases minérales (hydroxyapatite) et organique (collagène).

## II.2.2 L'évaluation de la résistance osseuse

Les méthodes d'évaluation de la résistance osseuse peuvent être ou non invasives. Les méthodes invasives sont pratiquées sur des pièces osseuses excisées ou sur des spécimens osseux complets (vertèbre étudiée en compression par exemple), issus de modèles animaux ou de cadavres.

Les méthodes non invasives font appel à l'analyse fréquentielle d'ondes mécaniques (sonores ou ultrasonores notamment) ainsi qu'à la mesure de la vitesse de propagation et de l'atténuation des ultrasons. La mesure de la fréquence de résonance de la pièce osseuse se fait à l'aide d'un dispositif où un marteau permet d'appliquer une impulsion de force (13). Un analyseur de spectre mesure les fréquences du signal recueilli par un accéléromètre. L'apparition de fréquences privilégiées permet de caractériser alors certains paramètres physiques du milieu. Associées à l'utilisation de modèles animaux, ces mesures permettent, par l'enregistrement des paramètres (élasticité, plasticité, déformation), d'estimer les modifications biomécaniques osseuses (6)(15)(30)(37).

Les caractéristiques mécaniques osseuses varient avec le tissu osseux : la contrainte limite de rupture de l'os trabéculaire est plus faible que celle de l'os cortical. Avec la pièce osseuse considérée, les forces de rupture en traction sont plus faibles pour l'os pariétal que pour le fémur, par exemple. Avec la localisation au sein d'une même pièce, les régions du tiers supérieur médial et latéral sont les zones les plus résistantes du fémur en compression. La solidité d'un os est évaluée par des tests biomécaniques, réalisés sur différentes espèces animales (rat, chien, singe) ou sur des cadavres, mesurant la résistance de l'os jusqu'à sa fracture lorsqu'il est soumis à des forces de compression, de traction, de cisaillement, de flexion et de torsion (18)(32). Parmi celles-ci, la plus souvent mesurée, compte tenu de sa simplicité et de son intérêt, est la force maximale en compression (FMC). (Figure 1).



**Figure 1 : Les différents tests de compression. (34)**

La figure 1 présente les méthodes d'évaluation de la résistance osseuse sur différentes parties du squelette :

- (a) La compression axiale d'une vertèbre et d'un col de fémur.
- (b) La compression en trois points (three-point bending tests) d'un os long, tel qu'un tibia, un fémur ou un humérus.

Ces compressions sont effectuées sur différents sites étant données les proportions différentes d'os cortical et trabéculaire suivant la nature de l'os (34).

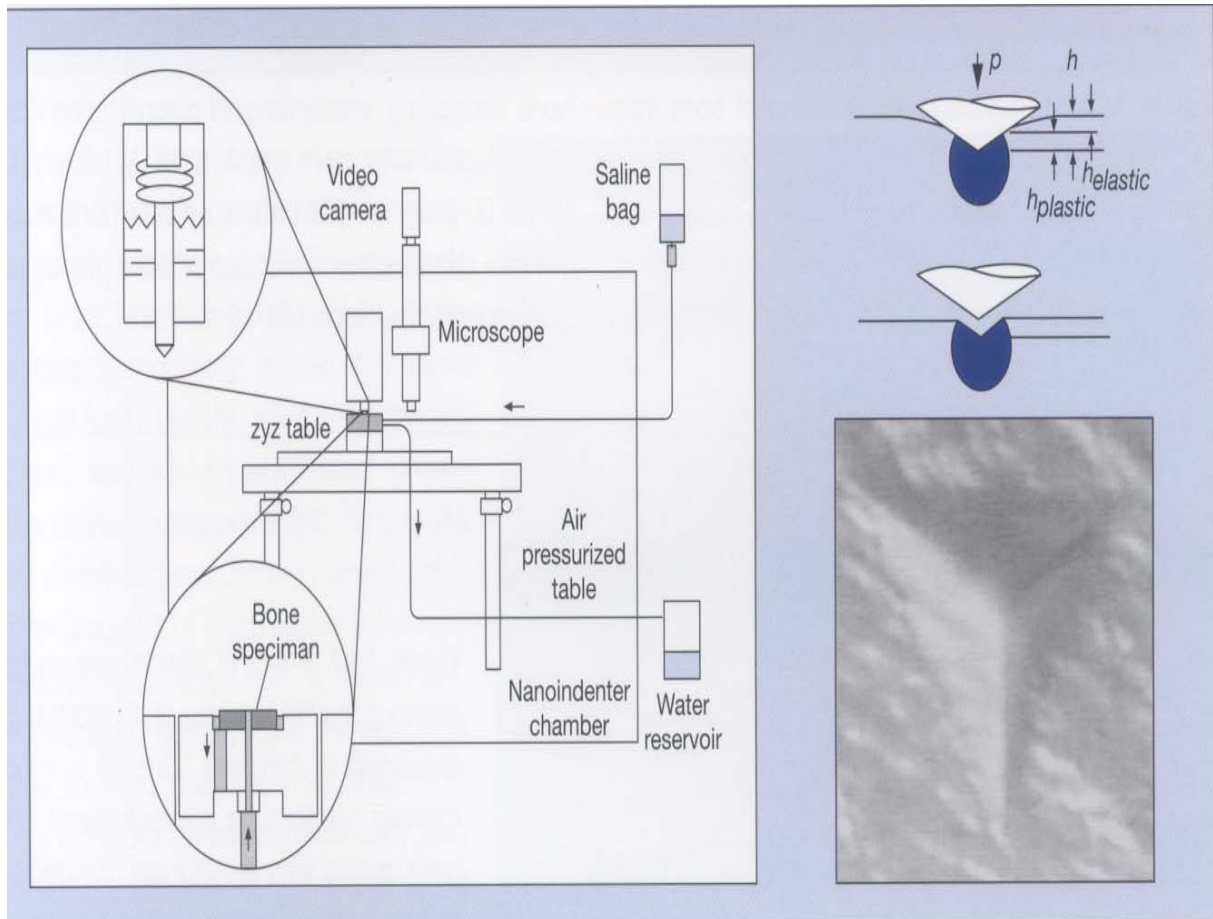
Ces différentes forces renvoient à la notion de contrainte, laquelle est destinée à exprimer la façon dont les efforts se répartissent dans les milieux continus. La contrainte imposée va être responsable d'une déformation qui, lorsqu'elle est élastique, traduit une relation linéaire entre contrainte et déformation. La droite de la pente reliant ces deux paramètres est appelée module d'élasticité ou module de Young<sup>3</sup>. La contrainte limite d'élasticité traduit la non réversibilité du phénomène. La caractérisation des propriétés mécaniques d'un matériau se fait par des essais statiques et dynamiques. Les premiers font abstraction de l'influence de la répétition des sollicitations, à l'opposé des seconds (3). Il s'agit là d'une variable classiquement mesurée dans les différentes études.

Soumis à des contraintes mécaniques croissantes, l'os va se déformer, puis se fracturer. L'essai mécanique qui lui est appliqué va permettre, grâce à la courbe de comportement, de mesurer les différents paramètres caractéristiques.

Une nouvelle technique, la nanoindentation, permet l'évaluation de la dureté et du module d'élasticité de l'os. Elle se réalise sur plusieurs espèces animales (rat,

<sup>3</sup> Module de Young (en N/mm<sup>2</sup>) :  $E = S \cdot L^3 / 481$  avec S= pente de la partie linéaire ascendante de la courbe et E = Elasticité

chien, singe) et représente un nouvel outil majeur dans l'évaluation de la qualité osseuse et l'élucidation des mécanismes par lesquels les antiostéoporotiques augmentent la résistance osseuse. La nanoindentation consiste à mesurer localement les propriétés élastiques et post-élastiques de l'os, mais sans obtention d'une image.



**Figure 2 : La technique de nanoindentation. (34)**

La figure 2 montre que l'évaluation de la résistance de l'os s'effectue par l'enfoncement dans l'os d'une pointe en diamant. Les appareils de mesure sont très sensibles et précis, la nanoindentation nécessitant l'application et le contrôle de charges aussi faibles que quelques dizaines de micro-Newtons ( $\mu\text{N}$ ). L'avantage de la nanoindentation est sa capacité à mesurer le module de Young et la dureté de l'os, avec une résolution nanométrique, la profondeur de pénétration allant jusqu'à quelques micromètres (39).

Etant donnée la difficulté à se procurer un grand nombre d'os issus de cadavres humains, les modèles animaux semblent être les mieux indiqués pour évaluer la résistance osseuse avec les techniques précédemment décrites.

## II.3 Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique

Le traitement concerne les patientes qui ont eu une fracture et celles qui n'ont pas encore eu de fractures, mais qui sont déclarées ostéoporotiques selon la définition clinique.

Dans le cas des patientes fracturées, l'objectif est d'éviter les nouvelles fractures grâce à une augmentation de la DMO et/ou à une amélioration de la qualité de l'os. Dans l'ostéoporose établie, la reconstruction osseuse survient sur un os pathologique dont les travées osseuses sont amincies avec des altérations micro-architecturales pouvant aller jusqu'à la perforation des travées, si bien que l'épaississement de cet os ne conduit pas forcément à une amélioration de la solidité osseuse comme nous le verrons par la suite.

Ainsi, la DMO n'est pas un critère de substitution et le critère principal de l'étude doit être l'incidence des nouvelles fractures (1).

Les quelques études qui existent chez l'homme ont été réalisées *versus* placebo avec comme critère principal la DMO ou l'équivalence DMO.

### II.3.1 Les études précliniques

Les études in vitro, telles que les cultures d'ostéoblastes et d'ostéoclastes, permettent de comprendre le mécanisme d'action du médicament. Il n'y a pas de modèle satisfaisant de l'ostéoporose humaine, mais un certain nombre de modèles utiles existent.

L'évaluation de la qualité osseuse doit être réalisée au moins chez deux espèces : l'une est un modèle de rongeur (par exemple une rate ovariectomisée) et l'autre un modèle utilisant un gros animal, brebis ou truie, éventuellement un primate. Les modèles animaux doivent tenir compte du fait que la masse osseuse est déterminée par un modelage ou remodelage. Deux doses doivent être utilisées pour tester la toxicité et la qualité osseuse, les critères d'évaluation pour l'efficacité et la toxicité étant la masse osseuse évaluée par des mesures densitométriques, ceux pour évaluer l'architecture osseuse étant l'histologie et l'histomorphométrie, et ceux pour évaluer la résistance osseuse étant les mesures biomécaniques de la solidité osseuse et la consolidation des fractures.

### II.3.2 Les études de phase I

Les études de phase I doivent déterminer les paramètres pharmacocinétiques et principalement la diffusion du médicament dans l'os incluant la biodisponibilité et la tolérance générale du produit. Les études pharmacodynamiques sont possibles en utilisant les marqueurs biochimiques. La phase I doit fournir des indications sur la pertinence clinique potentielle des doses (1).

### II.3.3 Les études de phase II

Le but des études de phase II est de déterminer la dose minimale efficace et le profil dose-réponse. Dans ce but, les études doivent être réalisées en double aveugle, contrôlées contre placebo et randomisées en groupe parallèle. L'évaluation d'au moins trois doses est recommandée. Bien qu'il n'y ait pas de véritable critère de substitution pour le taux de fractures, la DMO est considérée comme étant un critère alternatif acceptable. La différence attendue concernant la DMO entre le placebo et les groupes traités doit être déterminée à l'avance dans le protocole et doit être pertinente sur le plan clinique. La durée de l'étude est de 24 mois (1).

### II.3.4 Les études de phase III

Toutes les études doivent être réalisées en double aveugle, prospectives et randomisées contre placebo.

Le critère principal, pour le calcul de l'effectif de l'essai clinique, est le nombre de patientes ayant une nouvelle fracture à un site donné et non pas le taux de fracture ou les index de fracture incluant l'aggravation des fractures préexistantes. Les critères secondaires sont les mesures de la DMO à la hanche ou au rachis, le nombre de patientes ayant une fracture à d'autres sites, les marqueurs biochimiques et les évaluations de la qualité de vie. Il n'existe aucune obligation actuellement, mais une supplémentation vitamino-calcique est prescrite dans les deux groupes, afin de ne pas laisser un groupe de patientes sous placebo seul, alors que des thérapies existantes ont prouvé leur efficacité.

Bien que la population qui doit être traitée est caractérisée par une fracture déjà existante ou un T-score de DMO inférieure à -2.5 SD, la population de l'étude peut inclure des patientes avec un T-score inférieur à -2 SD puisque les études épidémiologiques sont en faveur, pour ce niveau de DMO, d'un risque de fracture significativement élevé.

Les patientes avec ou sans fracture prévalente doivent être évaluées dans des essais séparés. Une stratification doit être pratiquée selon la présence ou non de fracture si les deux populations coexistent dans la même étude. La durée des études doit être de trois ans au minimum.

Des radiographies vertébrales doivent être réalisées au moins une fois par an, lorsqu'il y a une raison clinique de pratiquer celles-ci ou quand le traitement est stoppé pour diverses raisons.

Pour l'inclusion, la définition des fractures vertébrales prévalentes pourrait être une diminution d'au moins 30% de la hauteur vertébrale. Dans le suivi, la définition des fractures incidentes pourrait être une diminution d'au moins 20% de la hauteur vertébrale prenant en compte la précision de la lecture des radiographies, -20% permettant, dans les fractures incidentes, de distinguer la normalité de la fracture vertébrale. La définition doit être déterminée dans le protocole et les radiographies lues en aveugle par un investigateur, de façon centralisée. Les radiographies doivent être disponibles pour une possible nouvelle lecture par un expert indépendant.

L'analyse en intention de traiter (ITT) est la méthode principale d'évaluation, l'analyse des patientes ayant terminé l'étude et les analyses actuarielles de survie, type Kaplan Meier<sup>4</sup>, pouvant fournir d'utiles informations en critère secondaire.

Une alternative acceptable aux essais contre placebo peut être un essai en double aveugle contre un produit de référence. Si une supplémentation calcique est prescrite, elle doit être administrée aux deux groupes. Les patientes incluses dans ces études doivent être ménopausées depuis au moins 5 ans, que la ménopause soit naturelle ou chirurgicale. La sélection de patientes dites à risque, c'est-à-dire entre -1 et -2.5 SD en T-score, peut augmenter la puissance de l'essai. Avant le

---

<sup>4</sup> Méthode de Kaplan-Meier : méthode d'analyse des données de survie dites « censurées » ; cette méthode permet d'inclure tous les patients d'une étude de survie quel que soit leur recul d'observation. Le calcul des taux de survie repose sur le principe des probabilités conditionnelles. Les taux sont évalués dès qu'un événement (par exemple une fracture) survient

début de l'essai, le calcul du nombre de sujets à inclure dépend de la variation prévue en DMO, de la variabilité des résultats en fonction de l'hétérogénéité des patientes et de la précision de la mesure. Cependant la durée de l'étude est également importante à prendre en compte. Cette durée doit être déterminée : elle est d'au moins deux ans (1).

Une étude clinique dans une population très âgée est possible, sans critère de masse osseuse. Les critères d'efficacité sont le nombre de patientes qui peuvent avoir une fracture de la hanche. La mesure de la masse osseuse est un critère secondaire et se réalise sur trois sites au niveau de la hanche (trochanter, région inter-trochantérique et col fémoral). Le cumul des mesures de ces trois sites définit le « total hip » ou mesure totale de la hanche. Le calcul du nombre de patientes à inclure est difficile en raison du manque d'études épidémiologiques. La durée de l'essai doit être au moins de 3 ans (1).

#### II.4 Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique

La prévention de l'ostéoporose concerne les patientes ostéopéniques d'après la définition clinique. L'objectif du traitement dépend du moment où se situe l'intervention thérapeutique : augmenter le pic de masse osseuse à la fin de l'adolescence pour une prévention précoce ou éviter la perte osseuse après la ménopause pour une prévention primaire de fractures.

En prévention primaire, si la qualité de l'os est préservée et qu'il n'y a pas d'altération de cette qualité par le médicament lui-même, la DMO est le critère primaire pour les études cliniques.

Dans l'ostéopénie pré-fracturaire, au contraire, les mêmes critères et la même méthodologie doivent être utilisés dans l'étude que lors de la prévention secondaire (c'est-à-dire après une première fracture).

La prévention de la perte osseuse post-ménopausique est facile à évaluer, mais l'identification des sujets qui doivent bénéficier du traitement n'est pas couramment possible. Les médicaments doivent avoir préalablement montré leur efficacité dans la prévention des fractures.

Les modifications de la DMO au rachis représentent un critère principal acceptable. Les mesures de DMO à d'autres sites et les marqueurs biochimiques du



remodelage peuvent être également pris en compte. Les essais doivent être en double aveugle, prospectifs, randomisés et contrôlés contre placebo.

La différence entre le groupe placebo et le groupe traité en termes de DMO ne doit pas être seulement significative au plan statistique mais également considérée comme cliniquement pertinente (1).

### **III. Evaluation de l'information des prescripteurs par les laboratoires pharmaceutiques : l'exemple de l'ostéoporose**

L'information délivrée par les laboratoires pharmaceutiques s'adresse toujours aux médecins dans le but de les informer au mieux et ainsi de leur permettre de prescrire les médicaments en connaissance de cause. La prise de conscience de l'importance de la qualité osseuse et de la résistance osseuse dans le traitement de l'ostéoporose devrait conduire aujourd'hui les laboratoires pharmaceutiques à introduire plus de résultats précliniques dans leur communication auprès des médecins. Nous allons analyser, à travers les différents supports utilisés, la place de ces résultats précliniques.

#### **III.1 Modalités d'utilisation des résultats précliniques par les laboratoires pharmaceutiques dans l'information aux médecins**

##### **III.1.1 Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)**

Le RCP est un document officiel, appelé aussi « mentions légales », dont la rédaction finale est contrôlée par l'EMA dans le cas d'une procédure centralisée ou par l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) dans le cas d'un enregistrement en France uniquement. C'est un des documents formant l'AMM. Ce document contient un certain nombre de données (dénominations commerciale et internationale, indications thérapeutiques, posologie, contre-indications, effets indésirables, pharmacocinétique, pharmacodynamie) dont certaines sont issues des résultats précliniques. Le RCP est ensuite joint par les laboratoires pharmaceutiques à leurs spécialités ou toute documentation présentant

le médicament correspondant. Il est interdit théoriquement d'utiliser le nom du médicament sans y adjoindre ses mentions légales. Il existe une forme abrégée des mentions légales qui peut être utilisée par exemple pour des documents ou objets sur lesquels peu de place est disponible. Si ces mentions légales ne figurent pas sur le document ou le support promotionnel, seul le logo du produit peut être utilisé (donc sans son nom de marque, ni sa Dénomination Commune Internationale (DCI)).

Les RCP de la quasi-totalité des médicaments commercialisés en France sont rassemblés dans le Dictionnaire Vidal qui est renouvelé tous les ans. Les produits y sont classés par ordre alphabétique de leur dénomination commerciale et le même RCP est reproduit pour les génériques lorsqu'ils existent. Le dictionnaire Vidal, dont le financement est assuré essentiellement par l'industrie pharmaceutique pour l'insertion des RCP, est distribué gracieusement aux médecins du secteur privé et aux chefs de service des hôpitaux publics (41).

On note que des données issues des essais précliniques (incluant également les études in vitro) sont mentionnés dans les parties sur le mécanisme d'action (pharmacodynamie), la pharmacocinétique et la sécurité des médicaments, comme nous allons le voir ci-après.

Nous nous proposons en effet de comparer les données précliniques d'un panel non exhaustif de différents médicaments utilisés dans la lutte contre l'ostéoporose afin de souligner les axes de recherche suivis lors du développement de ces médicaments et les résultats obtenus susceptibles d'orienter la communication des laboratoires commercialisant ces molécules.

## Alendronate

Le RCP précise :

### Mécanisme d'action

Les études précliniques ont montré une localisation préférentielle de l'alendronate aux sites actifs de résorption. L'activité des ostéoclastes est inhibée, mais ni leur recrutement ni leur fixation ne sont affectés. Pendant le traitement par l'alendronate, la qualité de l'os est normale.

## Pharmacocinétique/Distribution

- Les études chez le rat à la dose d'1 mg/kg par voie intraveineuse (IV) montrent que l'alendronate initialement réparti dans les tissus mous, est ensuite rapidement redistribué au niveau de l'os ou excrété dans les urines.

- Aucun métabolisme de l'alendronate n'a été mis en évidence, ni chez l'homme, ni chez l'animal.

- Chez le rat, l'alendronate n'est pas excrété par les systèmes rénaux de transport acides ou basiques.

- Les études précliniques montrent que la fraction du médicament qui ne se dépose pas dans l'os est rapidement excrétée dans les urines. Chez l'animal, aucune preuve de saturation de la captation osseuse n'a été mise en évidence dans une étude à long terme après administration IV de doses répétées allant jusqu'à une dose létale de 35 mg/kg.

## Sécurité

Des études chez le rat ont montré que le traitement par l'alendronate pendant la grossesse a été associé à une dystocie chez les descendants à la mise bas, liée à une hypocalcémie. Dans les études, l'administration de doses élevées chez le rat a montré une augmentation de l'incidence d'une ossification fœtale incomplète.

## Risédrone

Le RCP précise :

### Mécanisme d'action

Le risédronate se fixe sur l'hydroxyapatite osseuse et inhibe la résorption osseuse induite par l'ostéoclaste. Le remodelage osseux est réduit alors que l'activité ostéoblastique et la minéralisation osseuse sont préservées. De plus, lors des études précliniques, le risédronate a révélé une puissante activité anti-ostéoclastique, anti-résorptive, augmentant la DMO et la force biomécanique de façon dose-dépendante. Cette activité a été confirmée par la mesure des marqueurs osseux lors d'études cliniques.

## Sécurité

Les études toxicologiques réalisées chez le rat et chez le chien ont montré des effets hépatotoxiques dose-dépendants, en particulier une augmentation enzymatique avec modifications histologiques chez le rat. Une toxicité testiculaire a été observée chez le chat et le chien à des doses orales de 20 mg/kg/j et 8 mg/kg/j respectivement. Une irritation des voies aériennes supérieures a été fréquemment observée chez les rongeurs. Des effets sur les voies aériennes inférieures ont également été observés dans les études à long terme chez les rongeurs. Dans les études de toxicité de la reproduction, dans des conditions proches des conditions cliniques, des modifications de l'ossification ont été observées au niveau du sternum et/ou du crâne du fœtus de rats traités ; une hypocalcémie et une mortalité chez certaines femelles gravides autorisées à mettre bas ont également été observées. Aucun risque de tératogénicité à des doses de 3,2 mg/kg/j chez le rat et 10 mg/kg/j chez le lapin n'ont été mis en évidence, bien que les données ne soient disponibles que pour un faible nombre de lapins. Les données précliniques ne montrent pas de risque particulier pour l'être humain, sur la base des études conventionnelles de génotoxicité et de carcinogénèse.

## Raloxifène

Le RCP précise :

### Mécanisme d'action

Le raloxifène possède des activités agonistes ou antagonistes sélectives sur les tissus sensibles aux estrogènes. Il agit comme un agoniste sur l'os, partiellement sur le métabolisme du cholestérol (réduction du cholestérol total et du LDL-cholestérol), mais pas sur l'hypothalamus ou l'utérus ou le sein. Les effets biologiques du raloxifène résultent d'une liaison de haute affinité aux récepteurs des estrogènes et d'une régulation de l'expression génique. Cette liaison entraîne des expressions différentes des nombreux gènes régulés par les estrogènes dans différents tissus. Des données récentes suggèrent que le récepteur aux estrogènes peut réguler

l'expression génique par au moins deux voies distinctes qui sont spécifiques au ligand, au tissu et/ou au gène.

### Sécurité

- In vitro, le raloxifène n'interagit pas avec la liaison protéique de la warfarine, de la phénytoïne ou du tamoxifène. Le raloxifène ne doit pas être administré en association avec la cholestyramine (ou autres résines échangeuses d'anions) qui réduit significativement l'absorption et le cycle entérohépatique du raloxifène. Les pics de concentration du raloxifène sont diminués en cas d'administration concomitante d'ampicilline. Le raloxifène augmente modérément les concentrations des globulines fixant les hormones (« hormone-binding globulins ») y compris les globulines fixant les hormones sexuelles « sex hormone binding globulins » (SHBG), la globuline fixant la thyroxine « thyroxine binding globulin » (TBG) et la globuline fixant les corticostéroïdes « corticosteroid binding globulin » (CBG), avec une augmentation correspondante des concentrations hormonales totales. Ces modifications n'affectent pas les concentrations en hormones libres.

- Dans une étude de carcinogénicité de 2 ans chez le rat, une augmentation des tumeurs ovariennes ayant pour origine les cellules de la granulosa/thèque a été observée chez les femelles recevant des doses élevées (279 mg/kg/j). Dans une étude de carcinogénicité de 21 mois chez la souris, on a observé une augmentation de l'incidence des tumeurs des cellules interstitielles des testicules, des adénomes prostatiques et des adénocarcinomes chez les mâles recevant 41 ou 210 mg/kg/j et des leiomyoblastomes prostatiques chez les mâles recevant 210 mg/kg/j. Chez la souris femelle, il a été observé une augmentation de l'incidence des tumeurs ovariennes chez les animaux recevant 9 à 242 mg/kg/j, incluant des tumeurs malignes et bénignes des cellules de la lignée granulosa/thèque et des tumeurs bénignes des cellules de la lignée épithéliale. Chez le lapin, des avortements, des faibles taux de malformations septales ventriculaires et des hydrocéphalies ont été observés. Le raloxifène est un anti-estrogène puissant de l'utérus de la rate et a empêché la croissance de tumeurs mammaires estrogéno-dépendantes chez le rat et la souris.

## Tériparatide

Le RCP précise :

### Mécanisme d'action

Les actions physiologiques de la PTH incluent la stimulation de la formation osseuse par des effets directs sur les ostéoblastes, augmentant indirectement l'absorption intestinale du calcium, la réabsorption tubulaire du calcium et l'excrétion rénale du phosphate.

### Sécurité

- Des études chez les rats ont montré une augmentation de l'incidence des ostéosarcomes après administration prolongée de tériparatide.

- Aucune génotoxicité n'a été rapportée avec le tériparatide au cours de d'une série de tests standard. Le tériparatide n'a aucun effet tératogène chez le rat, la souris ou le lapin. Des rats traités pendant presque toute leur durée de vie par des injections quotidiennes ont présenté une augmentation excessive dose-dépendante de la formation osseuse et une augmentation de l'incidence des cas d'ostéosarcomes, dues vraisemblablement à un mécanisme d'origine épigénétique. Le tériparatide n'a pas augmenté l'incidence des autres types de tumeurs malignes chez le rat. Aucune tumeur osseuse n'a été observée chez des guenons ovariectomisées traitées pendant 18 mois. Les études chez l'animal ont montré qu'une réduction importante du débit sanguin hépatique diminue l'exposition de la PTH au principal système de clivage (les cellules de Küpfer) et, par conséquent, réduit la clairance de la PTH (1-84).

On s'aperçoit que, quel que soit le médicament, l'évocation des résultats précliniques dans le RCP est très conventionnelle et recouvre les mêmes thèmes : mécanisme d'action et sécurité. Seul l'alendronate se démarque en évoquant la pharmacocinétique et la distribution.

### III.1.2 Les publications princeps

Ce sont des articles détaillés suivant le plan suivant : Introduction - Matériels et Méthodes - Résultats - Discussion, destinés à rendre public les résultats d'études, dans les revues médicales généralistes ou spécialisées (Journal of Bone and Mineral Research (JBMR), Bone, Calcified Tissue International). La parution dans les revues les plus renommées, telles que le New England Journal of Medicine (NEJM) ou The Lancet permet une exposition prestigieuse du produit et de ses résultats. La publication d'abstracts dans un premier temps, puis de l'article princeps ensuite, est primordiale pour le référencement des résultats. Ces publications seront référencées lors de l'information délivrée par le laboratoire sous ses divers aspects (outils promotionnels, pages presse, documents distribués lors des congrès...). Elles peuvent également être distribuées directement aux médecins sur les stands des congrès ou dans son cabinet par l'intermédiaire du visiteur médical.

Il peut arriver que des résultats précliniques ne soient publiés qu'une fois qu'un ensemble de résultats aient été rassemblés. Ceci explique quelquefois un certain délai dans les publications.

Nous allons passer en revue les différentes publications princeps ou abstracts traitant des données sur la qualité et la résistance osseuse issues des résultats précliniques dans l'ostéoporose et qui, à l'heure actuelle, peuvent différencier les produits.

## Qualité osseuse

### - Réparation des fractures

#### Modèle : rate ovariectomisée

La réparation des fractures sous alendronate est retardée par rapport au risédronate ou aux estrogènes.

En effet, une étude comparative entre l'alendronate, le raloxifène et les estrogènes sur des rates ovariectomisées traitées pendant 16 semaines avec chacun des produits, montre que la réparation des fractures est retardée sous alendronate

alors qu'elle est identique sous raloxifène et estrogènes à ce que l'on peut observer sous placebo (9).

## - Architecture trabéculaire

### 1) Modèle : cochon nain ovariectomisé

Le risédronate préserve l'architecture trabéculaire au niveau des vertèbres.

En effet, des cochons nains ovariectomisés à l'âge de 18 mois ont été traités pendant 18 mois à deux doses différentes, 0,5 mg/kg/j et 2,5 mg/kg/j, de risédronate. L'architecture tridimensionnelle de l'os a été évaluée par tomographie tridimensionnelle ( $\mu$ CT) par comparaison à un groupe contrôle également ovariectomisé. Le volume vertébral osseux (volume de l'os/volume des tissus) était supérieur dans les deux groupes traités ( $p < 0.05$ ). Ce volume vertébral explique à lui seul 76% de la variabilité de la résistance osseuse. La combinaison de ce volume vertébral et de l'architecture osseuse explique plus de 90% de la résistance osseuse(7).

### 2) Modèle : rat

Le nouvel os formé grâce au téraparatide provoque une grosse diminution de la moelle osseuse et une altération de l'architecture osseuse. On note également la présence d'ostéosarcomes.

En effet, une étude réalisée sur 344 rats à qui l'on injecte du téraparatide tous les jours pendant 2 ans à des doses de 0, 5, 30 ou 75  $\mu$ g/kg montre une augmentation importante de la masse osseuse déterminée par tomographie quantitative et histomorphométrie. Cela a montré également une diminution importante de la moelle osseuse et une altération de l'architecture de l'os. Des lésions prolifératives de l'os ont été observées dans tous les groupes traités par le téraparatide. Des ostéosarcomes et, moins fréquemment, des ostéoblastomes, des ostéomes et des hyperplasies des ostéoblastes ont été notées (36).



## - Volume de l'os trabéculaire

### 1) Modèle : lapin

Le zolédronate augmente le volume de l'os trabéculaire, sa minéralisation et la résistance tibiale.

En effet, une étude réalisée sur des lapins pour pallier à l'ostéopénie survenue suite à l'allongement de membre chez des enfants, a montré que le zolédronate augmentait le volume de l'os, sa minéralisation et la résistance tibiale en prévenant l'ostéopénie sur 6 semaines de traitement (26). Ces découvertes peuvent être importantes pour l'entrée de ce médicament sur le marché de l'ostéoporose.

### 2) Modèle : guenon ovariectomisée

Le tériparatide augmente le volume trabéculaire et le nombre de travées osseuses, mais augmente la porosité corticale par rapport au placebo.

En effet, une étude portant sur des guenons ovariectomisées traitées pendant 18 mois avec 1 ou 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$  (PTH1 ou PTH5) de tériparatide. Les fémurs proximaux ont été prélevés et analysés par  $\mu\text{CT}$ , histomorphométrie et des mesures biomécaniques. Le volume trabéculaire réduit chez les guenons ovariectomisées a été rétabli avec le traitement PTH1 et augmenté avec le PTH5 par rapport au placebo. Il en va de même pour le nombre de travées. De plus, la PTH tend à réduire le nombre d'adipocytes comparé aux modèles ovariectomisés. Les mesures biomécaniques montrent que le fémur est aussi résistant sous PTH1 et PTH5 que le placebo, tandis que la résistance est diminuée chez les guenons ovariectomisées non traitées. En revanche, la porosité corticale est augmentée, mais cela n'a pas d'effets défavorables sur l'intégrité mécanique du fémur proximal (35).

## - Remodelage de l'os trabéculaire

Modèle : chienne beagle

L'étidronate diminue le remodelage trabéculaire et augmente les microfissures.

En effet, une étude réalisée sur des chiennes beagle traitées pendant 7 mois avec deux doses d'étidronate, 0,5 mg/kg/j et 5 mg/kg/j, a montré une diminution de leur remodelage trabéculaire de 60 à 75% pour les faibles doses à 100% pour les fortes doses au niveau de l'os cortical et trabéculaire, ainsi qu'une augmentation des microfissures de deux à cinq fois au niveau des côtes, des vertèbres lombaires, de l'ilium et des processus épineux thoraciques (27).

## Résistance osseuse

## - Propriétés mécaniques de l'os trabéculaire

Modèle : chien sain

L'alendronate augmente les propriétés mécaniques de l'os trabéculaire du chien sain après un court traitement.

En effet, le traitement pendant 12 semaines augmente la fraction de volume de l'os de 9,5% au niveau de la vertèbre lombaire L1, de 7,7% au niveau de L2, de 7,4% au niveau de la grande tubérosité humérale et de 18,4% au niveau de l'os trabéculaire de la tête humérale par rapport aux chiens contrôles. Les changements microarchitecturaux et physiques de l'os trabéculaire sont cohérents avec l'augmentation significative des propriétés mécaniques (21).

## - Augmentation de la DMO

### Modèle : rate adulte ovariectomisée

Le zolédronate augmente la DMO.

En effet, une étude faite sur des rats adultes ovariectomisés a permis de montrer que le zolédronate pouvait être intéressant à utiliser dans l'ostéoporose car il augmentait la DMO. De plus les essais biomécaniques montrent une amélioration de la qualité osseuse (20).

Cet aperçu non exhaustif des principaux résultats précliniques des antiostéoporotiques montrent la grande diversité des études et des modèles utilisés (équivalence des doses d'un produit à l'autre et d'un modèle à l'autre). Il est donc difficile d'établir des comparaisons « rationnelles » entre les différents antiostéoporotiques disponibles sur les thèmes de la quantité et de la qualité osseuse.

### III.1.3 Les outils promotionnels

Ce sont les éléments promotionnels utilisés par le visiteur médical (VM) : aides visuelles (ADV), cartes de posologie, brochures produits, livres, CD-ROM...

Les ADV servent au VM lors de sa visite au médecin à présenter le produit en quelques minutes. Elles doivent être concises, pertinentes et accrocher le médecin, tout en faisant ressortir les messages principaux sur le produit. Peu de ces documents mettent en évidence des résultats précliniques ou alors sans les nommer explicitement et seule la référence permet de savoir que ces résultats sont issus d'essais précliniques. Néanmoins, ces ADV sont présentées avant la commercialisation du médicament et peuvent contenir des résultats précliniques en attendant la parution officielle de résultats cliniques.

Les cartes de posologie sont laissées par le VM au médecin. Ce sont des documents de petite taille indiquant les informations nécessaires à la bonne utilisation du médicament (indication thérapeutique, posologie, principaux résultats d'efficacité, tolérance, contre-indications éventuelles). Elles sont laissées au médecin

et doivent contenir obligatoirement les mentions légales abrégées. Il y a peu de place pour de nombreux résultats précliniques.

En revanche, les brochures produites sont des documents appropriés pour présenter en détail les données cliniques, mais également des résultats précliniques, qu'ils fassent appel à des modèles animaux ou in vitro. Il en va de même pour les livres et CD-ROM traitant de la maladie ou du produit qui sont des supports adaptés à la présentation de ces résultats.

#### III.1.4 Les pages presse

Les pages presse qui figurent dans les revues médicales généralistes ou spécialisées ont comme objectif d'attirer l'attention des médecins et de délivrer un message clair et concis. Elles peuvent être centrées sur l'indication et la posologie, en insistant sur des messages promotionnels bien ciblés, et mettre en scène dans certains cas le patient. Les résultats précliniques ont très peu souvent leur place ici, cependant le mécanisme d'action, la plupart du temps découvert à partir de modèles in vitro et animaux, peut être mis en exergue sur certaines pages presse.

#### III.1.5 Les congrès

Les congrès (notamment en France le Congrès Français de Rhumatologie organisé par la Société Française de Rhumatologie (SFR)) permettent de communiquer auprès des médecins de plusieurs manières :

- Stand du laboratoire : le stand expose des posters et des affiches rappelant le produit et ses principales caractéristiques ou spécificités. Des articles princeps et des cartes de posologie sont en libre service à la disposition des médecins. Des films sont parfois diffusés sur des écrans plasmas, de façon à présenter de manière plus détaillée le produit aux médecins qui se rendent sur le stand ou à proximité. C'est également l'occasion d'organiser des animations afin d'attirer les congressistes sur le stand et de leur faire découvrir ou redécouvrir le produit à travers des quiz et des petits souvenirs, par exemple.

- Communication orale : Lors de la préparation d'un congrès, des abstracts présentant de nouveaux résultats sont soumis au comité d'organisation du congrès pour sélection. Les abstracts sélectionnés font l'objet d'une communication orale d'une quinzaine de minutes. C'est l'occasion d'une présentation des résultats de manière indépendante et objective, ce qui est particulièrement intéressant aux yeux des médecins.

A titre d'exemple, les résultats précliniques et in vitro ont représenté  $\frac{1}{4}$  des communications orales (3 sur 12) du XVII<sup>ème</sup> Congrès Française de Rhumatologie qui s'est tenu en novembre 2004. Ils ont concerné :

- la mise en évidence pour la première fois de l'influence du système vestibulaire sur le remodelage osseux, en particulier au niveau des os porteurs chez le rat, ce qui suggère une régulation du remodelage osseux via le système nerveux sympathique. En outre, le système vestibulaire pourrait être impliqué dans l'ostéopénie liée à la pesanteur ;
- la confirmation que le modèle de culture des monocytes fœtaux de sang de cordon ombilical est un modèle adéquat pour obtenir des ostéoclastes matures ;
- la suggestion que l'apatite déficiente en calcium est un vecteur potentiel pour libérer localement du zolédronate actif et ainsi prévenir la résorption osseuse. Actuellement, un modèle d'ostéoporose chez la brebis est en cours de développement afin de valider l'intérêt clinique de cette stratégie.

- Posters : Les abstracts non retenus pour une communication orale peuvent être présentés sous forme de posters dans une salle spécifique du congrès, où ils sont exposés pendant une journée en libre visite pour les médecins. Les chercheurs sont en général présents pour présenter leurs résultats et répondre aux éventuelles questions des congressistes. Des copies de ces posters sont également parfois disponibles pour le médecin afin qu'il puisse les emporter. Il est à noter que beaucoup de ces posters traitent d'études précliniques.

- Symposia-satellites : Pendant le congrès, des symposia-satellites d'environ 1h30 peuvent être organisés par les laboratoires pour présenter leur produit. Bien souvent un thème est défini à ce symposium-satellite qui reflète l'angle sous lequel le laboratoire veut communiquer, en fonction des nouvelles données dont il dispose ou de la concurrence qui est faite à son produit. C'est aussi l'occasion pour le laboratoire de soigner son image de marque en proposant des lunchs ou des dîners pour les médecins qui leur ont fait le plaisir d'assister à leur symposium.

Lors des symposia organisés par Alliance et Eli Lilly, de nombreux aspects précliniques ont été abordés de par leur volonté de communiquer sur la qualité osseuse.

- Tout ceci peut aboutir à la réalisation de proceedings, qui sont des recueils souvent illustrés émis par le laboratoire et regroupant les abstracts ayant fait l'objet d'une communication orale pendant le congrès, ainsi que ceux présentés lors du symposium.

### III.2 Evaluation de l'utilisation effective des résultats précliniques en visite médicale et dans les congrès : résultats d'une enquête auprès de rhumatologues

Ce travail a été effectué pendant un stage dans le laboratoire pharmaceutique Servier International dans le cadre du Mastère Intelligence Marketing d'HEC. Ce stage s'est effectué au sein de l'équipe Protelos<sup>®</sup>, médicament qui est en plein lancement européen depuis le mois d'octobre 2004. Protelos<sup>®</sup> a comme indication le traitement de l'ostéoporose avérée suite à une fracture vertébrale ou à une fracture du col du fémur.

#### III.2.1 Le laboratoire Servier

SERVIER vient de fêter ses 50 ans. Il est actuellement le premier laboratoire pharmaceutique français indépendant et le troisième laboratoire français dans le monde. Il est présent dans 140 pays.

SERVIER regroupe 16000 collaborateurs dans le monde dont plus de 2500 dans le secteur de la Recherche et du Développement (R&D). Ce dernier chiffre a doublé en 12 ans.

Tous les médicaments mis sur le marché par SERVIER sont issus de sa propre recherche. Près de 25% du chiffre d'affaires (CA) sont investis en R&D, le double de la moyenne nationale du secteur, soit près de 500 millions d'euros (M€). Les investissements ont été multipliés par 3,6 en 12 ans.

Les principaux axes de recherche sont :

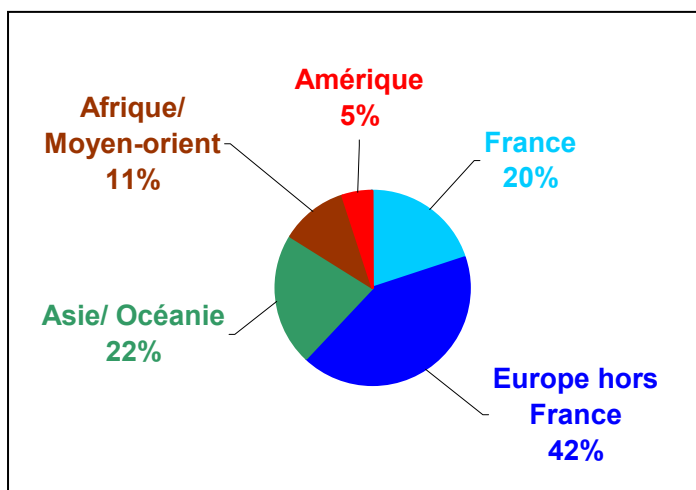
- Les pathologies cardiovasculaires ;
- Les neurosciences ;
- La cancérologie ;
- Les maladies métaboliques ;
- La rhumatologie.

24 nouveaux projets de recherche couvrent ces axes thérapeutiques. 33 molécules sont en développement : 21 en préclinique, 12 en clinique dont 3 en phase I, 2 en phase II, 5 en phase III dont 3 nouvelles entités cliniques totalement innovantes, 2 en phase d'enregistrement ou de lancement, dont Protelos®.

Les centres de Recherche de Découverte SERVIER en chimie et pharmacologie sont implantés en Ile-de-France (Suresnes et Croissy-sur-Seine), à Orléans (berceau historique de SERVIER) et à Londres.

Les 12 Centres Internationaux de Recherche Thérapeutique (CIRT) sont consacrés à la recherche clinique et aux différentes phases de création et de développement du médicament. Ils sont implantés à Paris, Bruxelles, Londres, Madrid, Melbourne, Montréal, Munich, Pékin, Rio de Janeiro, Rome, Varsovie et en Europe de l'Est. D'autres créations de CIRT sont envisagées dans les années à venir dans d'autres régions du globe.

Comme le montre la figure 3, 80% des médicaments du groupe sont vendus à l'international. Le chiffre d'affaires consolidé pour 2003 est de 2,2 milliards d'euros, avec une croissance de plus de 5,6% par rapport à 2002.



**Figure 3** : Répartition géographique des ventes 2003.

### En Europe

L'Italie devient la plus importante implantation SERVIER à l'international avec 132 M€ de chiffre d'affaires, devant la Pologne avec 112 M€ de chiffre d'affaires. Les pays de l'Europe de l'Est sont en forte croissance : +28% en Hongrie, +49% en Roumanie, +41% en République Tchèque. SERVIER est devenu le premier groupe pharmaceutique en Russie avec six de ses produits classés dans les 100 premiers.

### En Amérique

En Amérique du Nord, 9 médicaments sont enregistrés.

En Amérique du Sud, le Brésil reste le 1<sup>er</sup> pays avec un CA de 20 M€ devant le Venezuela avec 15 M€.



## En Asie et Océanie

SERVIER se développe fortement dans les pays d'Asie du Sud-est et en particulier aux Philippines, au Viêt-Nam et en Malaisie. Son implantation en Chine se poursuit avec le démarrage de la fabrication locale à travers une usine à Tianjin. Au Japon, 4 médicaments sont enregistrés (Diamicron<sup>®</sup>, Fludex<sup>®</sup>, Vastarel<sup>®</sup> et Coversyl<sup>®</sup>), Diamicron<sup>®</sup> représentant plus de 20% du marché japonais du traitement du diabète de type II.

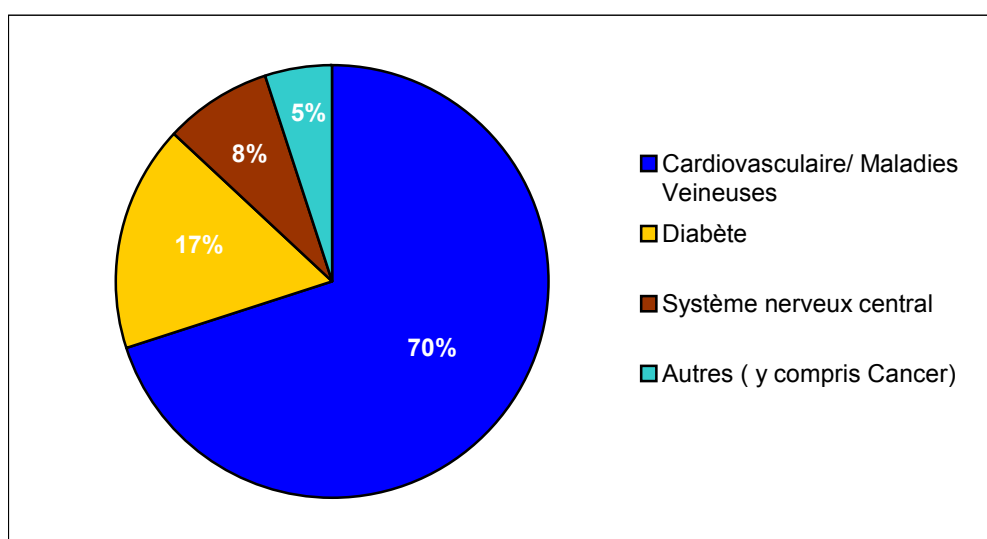
## En Afrique et Moyen-Orient

En Turquie, ses produits sont leaders dans leur classe thérapeutique et réalisent un chiffre d'affaires de 73 M€.

En Afrique francophone, SERVIER est présent dans 17 pays et apporte une aide au corps médical africain avec ses « caravanes du diabète » et ses « caravanes de l'hypertension » qui effectuent un travail d'aide et de formation.

En Egypte, Diamicron<sup>®</sup> est le 1<sup>er</sup> produit sur le marché pharmaceutique total.

Les secteurs du cardiovasculaire et des maladies veineuses représentent près des ¾ du chiffre d'affaires mondial de SERVIER comme le montre la figure 4.



**Figure 4 : Chiffre d'affaires dans le monde par classe thérapeutique.**

D'après la figure 5, on voit que Coversyl représente à lui seul plus d'1/4 des ventes et les 5 premiers produits représentent plus des 3/4 des ventes totales de SERVIER.

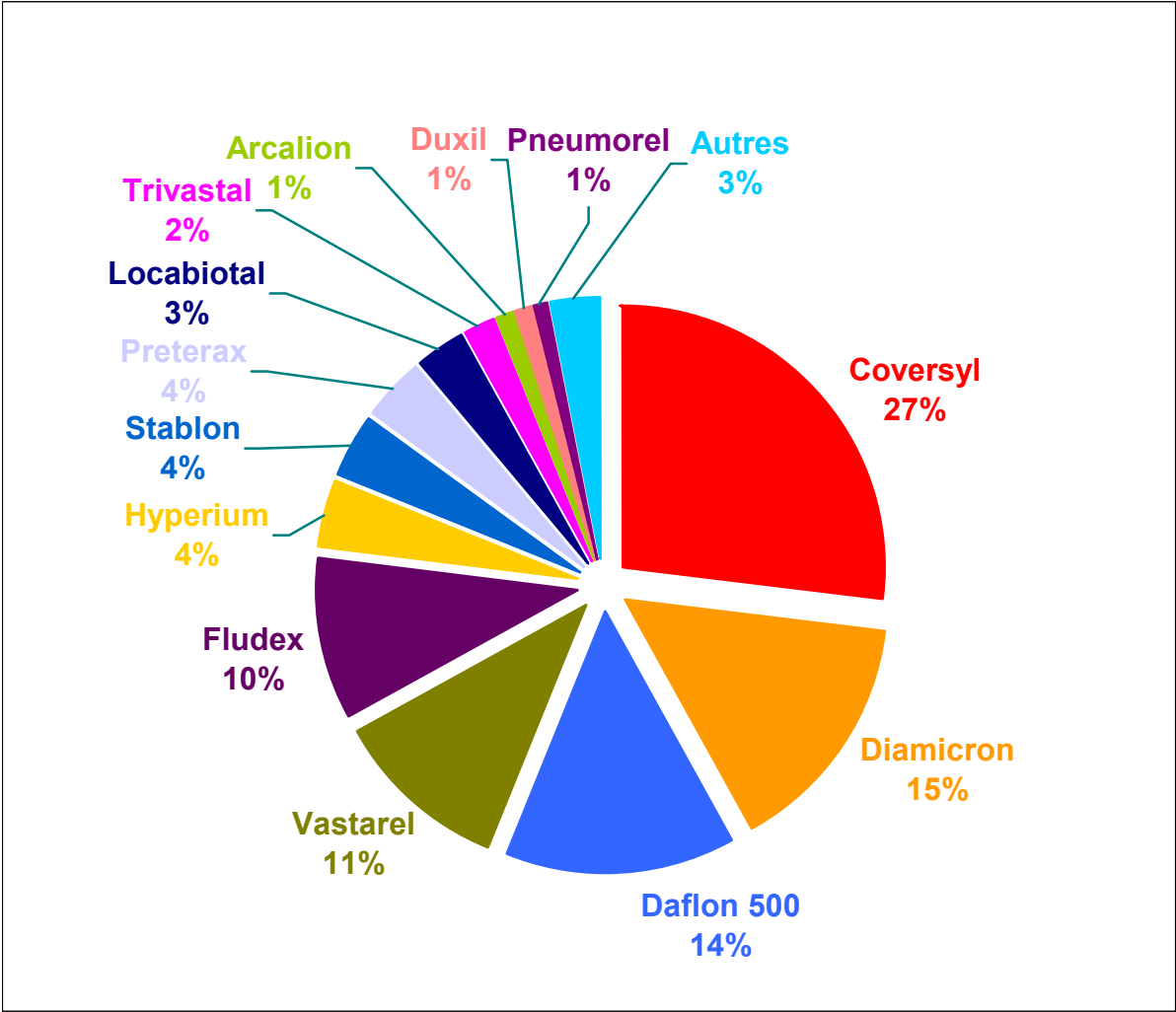


Figure 5 : Chiffre d'affaires mondial par produit.

Le laboratoire Servier compte une Direction de l'Information médicale spécifiquement dédiée. La DIM se compose de trois départements dont deux dédiés au marketing international :

- Une Division Cardiologie ;
- Une Division Médecine Interne ;
- Un Département de l'Information Scientifique.

Ces divisions regroupent les équipes chargées de la stratégie internationale et du marketing des produits. Ces équipes sont composées de responsables de projet, de chefs de projets juniors et de médecins produit.

La division Médecine Interne regroupe 12 produits et équipes (dont Daflon 500<sup>®</sup>, Diamicron MR<sup>®</sup>, Protelos<sup>®</sup>, Stablon<sup>®</sup>, Valdoxan<sup>®</sup>).

### III.2.2 Objectifs et méthodologie de l'enquête

Dans la perspective du congrès organisé par la Société Française de Rhumatologie en Novembre 2004 à Paris, une étude concernant l'intérêt que peuvent susciter les résultats précliniques pour les praticiens (en l'occurrence des rhumatologues) a été programmée. Elle consistait en une enquête auprès des congressistes : Elle avait pour but de déterminer la communication effectuée en terme de résultats précliniques dans l'ostéoporose et d'appréhender les attentes des médecins dans ce domaine, à travers leurs réponses à un questionnaire élaboré pour la circonstance.

Le questionnaire a été voulu court afin de favoriser une adhésion spontanée de la part des médecins. Suivant les réponses apportées, les rhumatologues interrogés répondaient au plus à 5 questions.

Cette étude était anonyme et fut donc réalisée lors du XVII<sup>ème</sup> Congrès Français de Rhumatologie qui s'est tenu au CNIT de la Défense du 15 au 17 novembre 2004. Le modèle du questionnaire est présenté en annexe II.

L'étude a rassemblé 29 rhumatologues dont le statut d'exercice (cabinet libéral ou structure hospitalière) n'était pas demandé ; les caractéristiques de cet échantillon sont comparables à celles de la population française de rhumatologues quant au critère âge (Tableau 3) :

**Tableau 3 : Caractéristiques de l'échantillon et de la population des rhumatologues français.**

	Hommes	Femmes	< 45 ans	> 45 ans	Ile-de-France	Province	Etranger
Echantillon	55%	45%	76%	24%	52%	38%	10%
Population des rhumatologues français	65%	35%	-	-	26%	74%	-

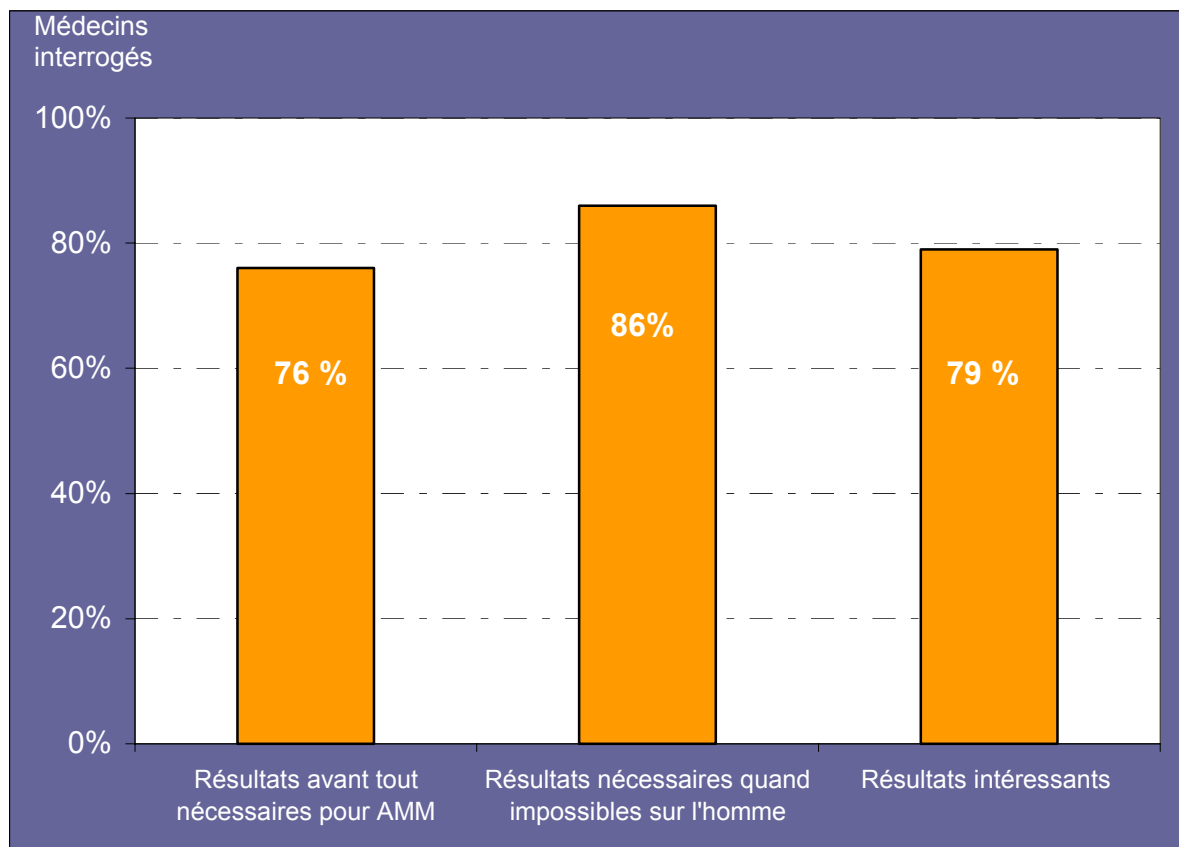
En revanche, le congrès ayant lieu à Paris, on observe une sur-représentation des rhumatologues d'Ile-de-France dans l'échantillon par rapport à la population française.

### III.2.3 Résultats et conclusions

○ Opinion sur l'importance des résultats précliniques :

Les résultats précliniques sont pour la grande majorité des rhumatologues, des résultats non seulement indispensables pour l'élaboration d'un médicament mais également intéressants à connaître pour eux.

Résultats :



**Figure 6 : Résultats de l'opinion sur l'importance des résultats précliniques.**

○ Résultats de la communication des résultats précliniques lors de la visite médicale :

Seulement 1/3 des rhumatologues sont informés des résultats précliniques lors de la visite médicale, mais ils sont en très grande majorité satisfaits de ces résultats.

Résultats :

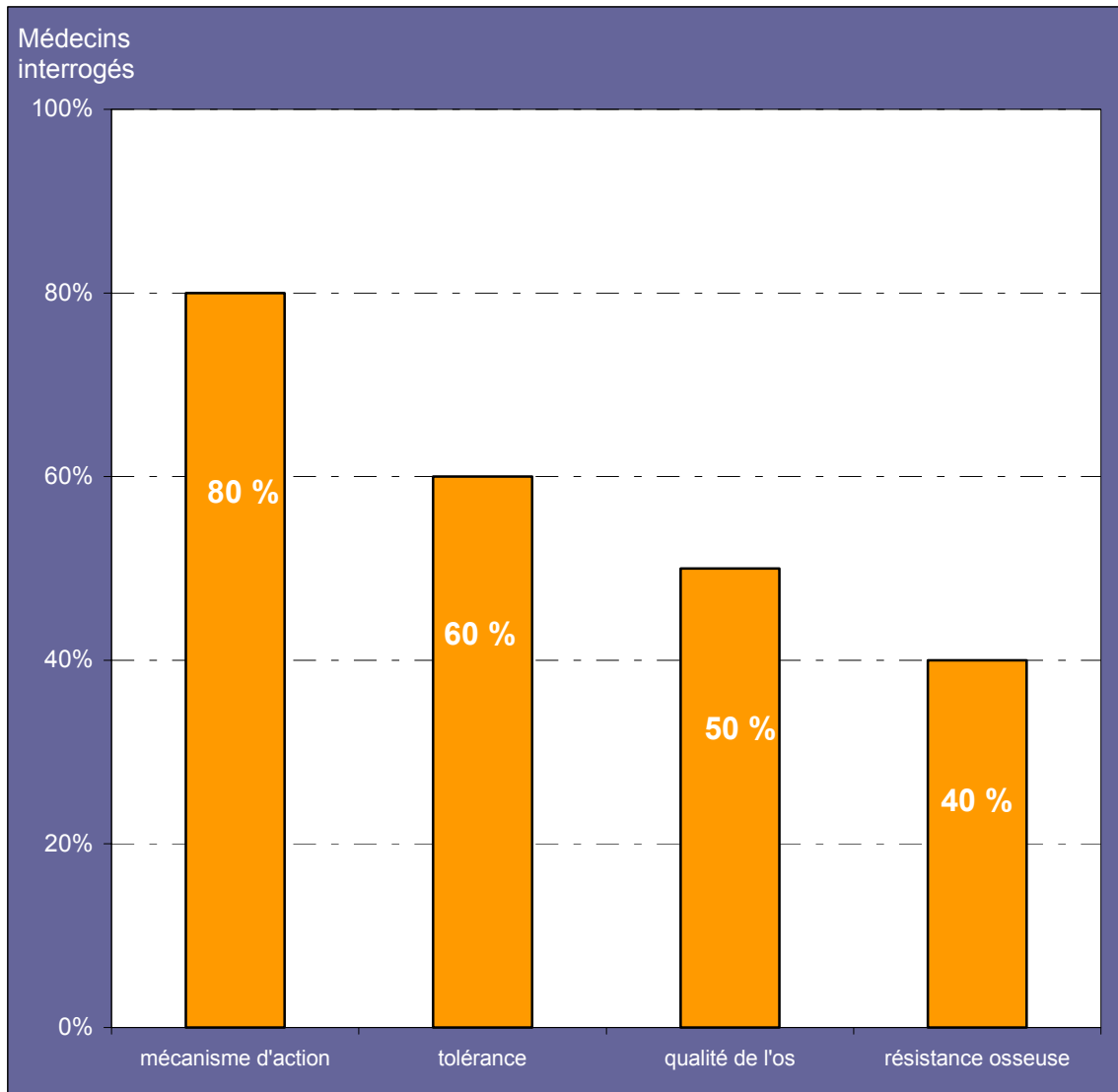
34% des rhumatologues déclarent être informés sur les résultats précliniques pendant la visite médicale ; quelle que soit la région d'exercice, le pourcentage est le même.

Parmi ces 34%, 90% s'estiment satisfaits des résultats précliniques qui leur sont présentés lors de la visite médicale, trouvant qu'ils répondent à leurs attentes : résultats complets, iconographie satisfaisante, aspect rassurant de ces résultats ou encore appui donné au médicament.

○ Résultats sur les sujets abordés lors de la visite médicale :

Le mécanisme d'action est très largement présenté, alors que les résultats sur la qualité de l'os et la résistance osseuse sont encore peu abordés.

Résultats :



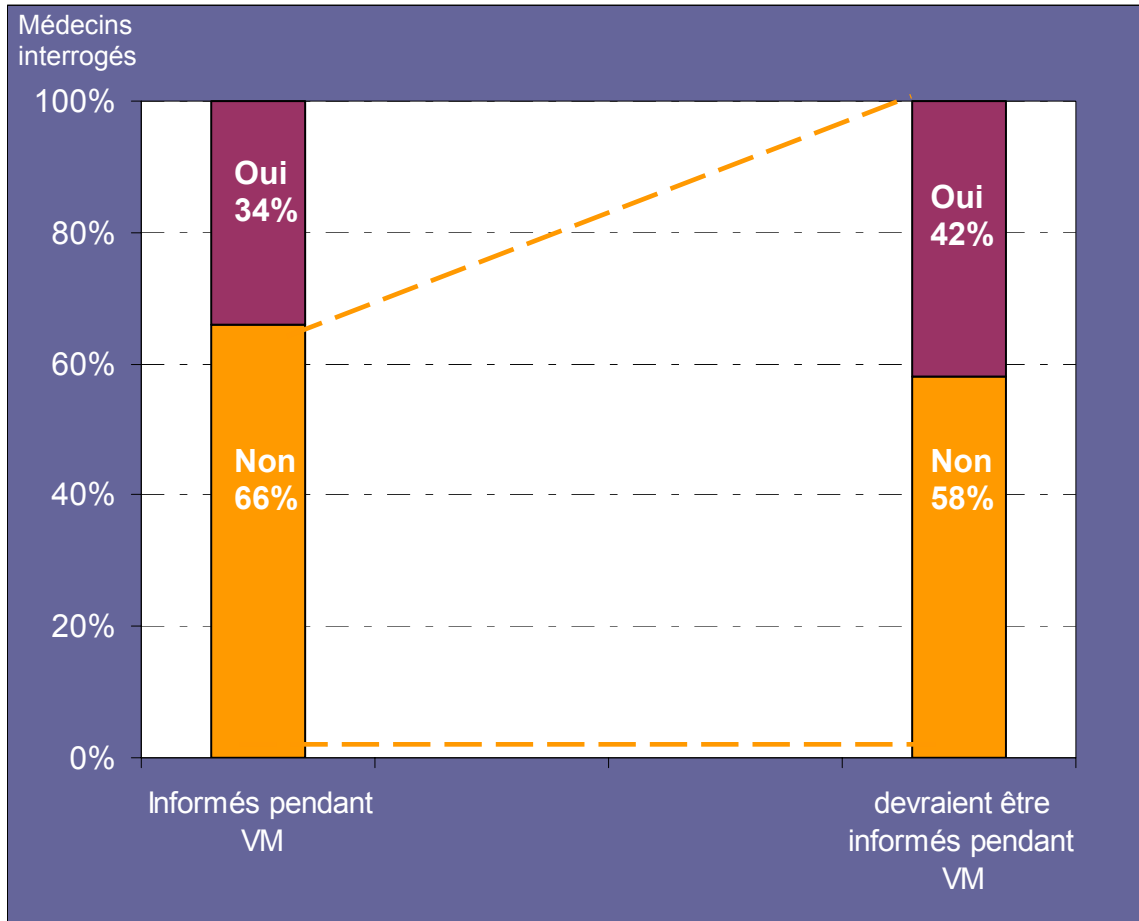
**Figure 7 : Résultats sur les sujets abordés lors de la visite médicale.**

Un même praticien était susceptible de donner autant de réponses qu'il le souhaitait et il n'y avait pas d'ordre hiérarchique de réponses.

○ Opinion sur l'intérêt de la communication de ces résultats lors de la VM :

Les avis sont partagés sur l'intérêt de communiquer lors de la visite médicale sur les résultats précliniques.

Résultats :



**Figure 8: Résultats sur l'intérêt de la communication des résultats précliniques pendant la VM.**

Parmi les 66% qui déclarent ne pas recevoir d'informations sur les résultats précliniques pendant la VM, 42% seulement pensent que les visiteurs médicaux devraient présenter certains résultats précliniques de leurs médicaments.

○ Opinion sur les sujets à aborder au cours de la visite médicale :

Les praticiens plébiscitent la présentation de la qualité de l'os lors de la VM, devant les autres items, à égalité et également très demandés.

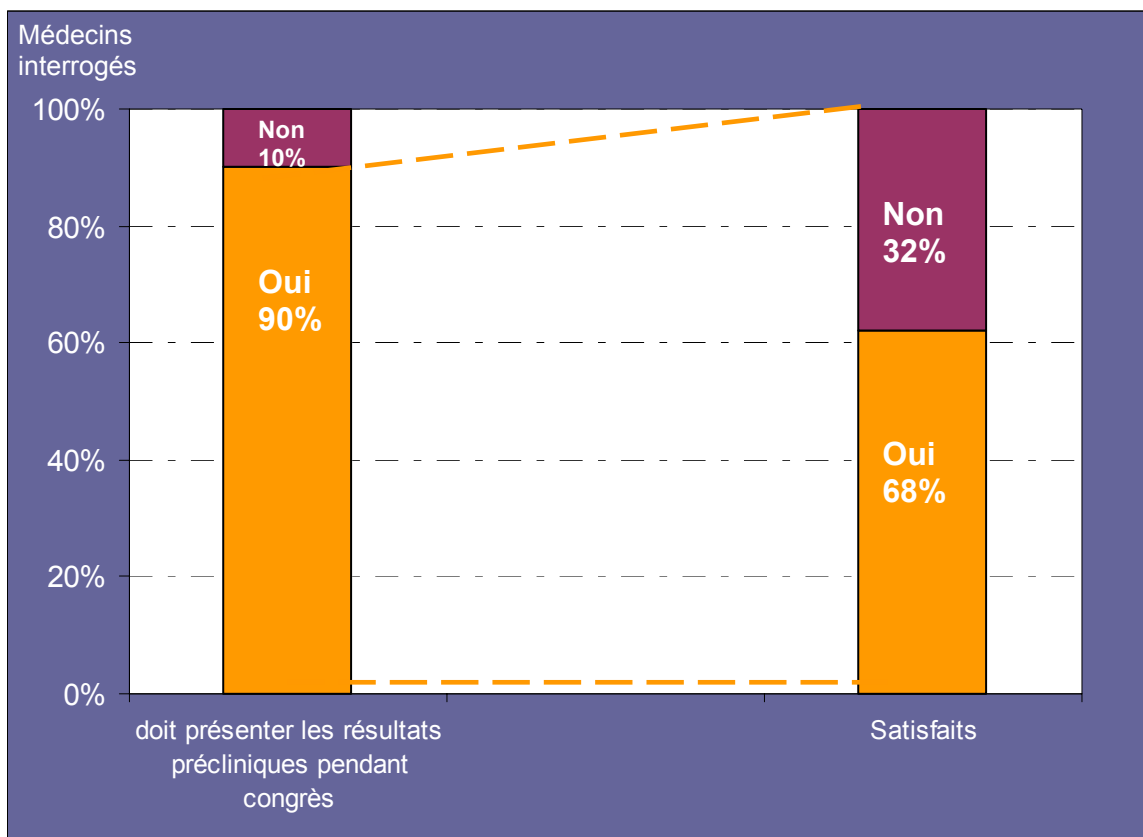
Résultats :

Les rhumatologues, qui ne bénéficient pas d'informations sur les résultats précliniques lors de la visite médicale, sont 88% à déclarer qu'ils aimeraient voir abordés à cette occasion la qualité de l'os, 75% le mode d'action, la résistance osseuse, la tolérance et la sécurité.

○ Opinion sur l'intérêt de présenter les résultats précliniques lors de congrès :

Pour l'immense majorité des rhumatologues, les résultats précliniques doivent être présentés en grand nombre et de manière détaillée lors des congrès, mais ils ne sont que 2/3 à être satisfaits de ces résultats.

Résultats :



**Figure 9 : Résultats sur l'intérêt de la présentation des résultats précliniques lors des congrès.**



90% des rhumatologues interrogés pensent que les résultats précliniques doivent être présentés lors des congrès, mais seulement 62% s'estiment satisfaits des résultats qui leur sont présentés, la grande majorité estimant qu'ils sont trop peu nombreux et pas suffisamment bien décrits ou détaillés.

On peut donc dire que les rhumatologues sont fortement intéressés par la communication de résultats précliniques. La quasi-unanimité des médecins estime que leur place est au sein des congrès, mais plus de 40% pensent que certains résultats devraient être présentés lors de la visite médicale. Tous les domaines sur lesquels portent ces résultats précliniques semblent intéresser les praticiens, avec une prédominance tout de même concernant la qualité de l'os, ce qui est en parfaite adéquation avec l'ère du temps et la difficulté que l'on a à obtenir des résultats cliniques dans ce domaine.

## **CONCLUSION**

Les essais précliniques constituent une étape indispensable du développement d'un médicament pour permettre de connaître la manière dont un médicament fonctionne. Leurs résultats peuvent même devenir des arguments de communication dans certaines maladies, comme l'ostéoporose, où il est impossible d'évaluer certains paramètres, notamment certains liés à la qualité osseuse et à la résistance osseuse sur l'homme.

Les spécialistes de l'ostéoporose, les rhumatologues en particulier, ont bien compris que certaines données de pharmacodynamie, de qualité osseuse, de résistance osseuse et de sécurité ne pouvaient être obtenues que sur des modèles animaux ou in vitro. Ils sont demandeurs d'information, en particulier pendant les communications disponibles pendant les congrès (communications orales, posters et symposia-satellites). Nous pouvons imaginer que ce souhait d'informations est lié à une volonté de connaître en profondeur les forces et les faiblesses de médicaments dans un climat aujourd'hui houleux (avec notamment le retrait de Vioxx<sup>®</sup> (Rofécoxib) dans le soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose ou de la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte). Ce travail d'information peut être effectué lors de la VM, média le plus coûteux et privilégié par les laboratoires, et porter davantage sur les résultats concernant la qualité de l'os et la résistance osseuse, car même si les avis des rhumatologues sont partagés sur la question de la présentation des résultats précliniques lors de la VM, l'immense majorité (90%) est néanmoins satisfaite des résultats qui lui sont présentés à cette occasion. C'est donc une belle opportunité qui se présente pour les laboratoires de pouvoir se démarquer de la concurrence en différenciant leur produit et en amenant de la nouveauté dans leur message.

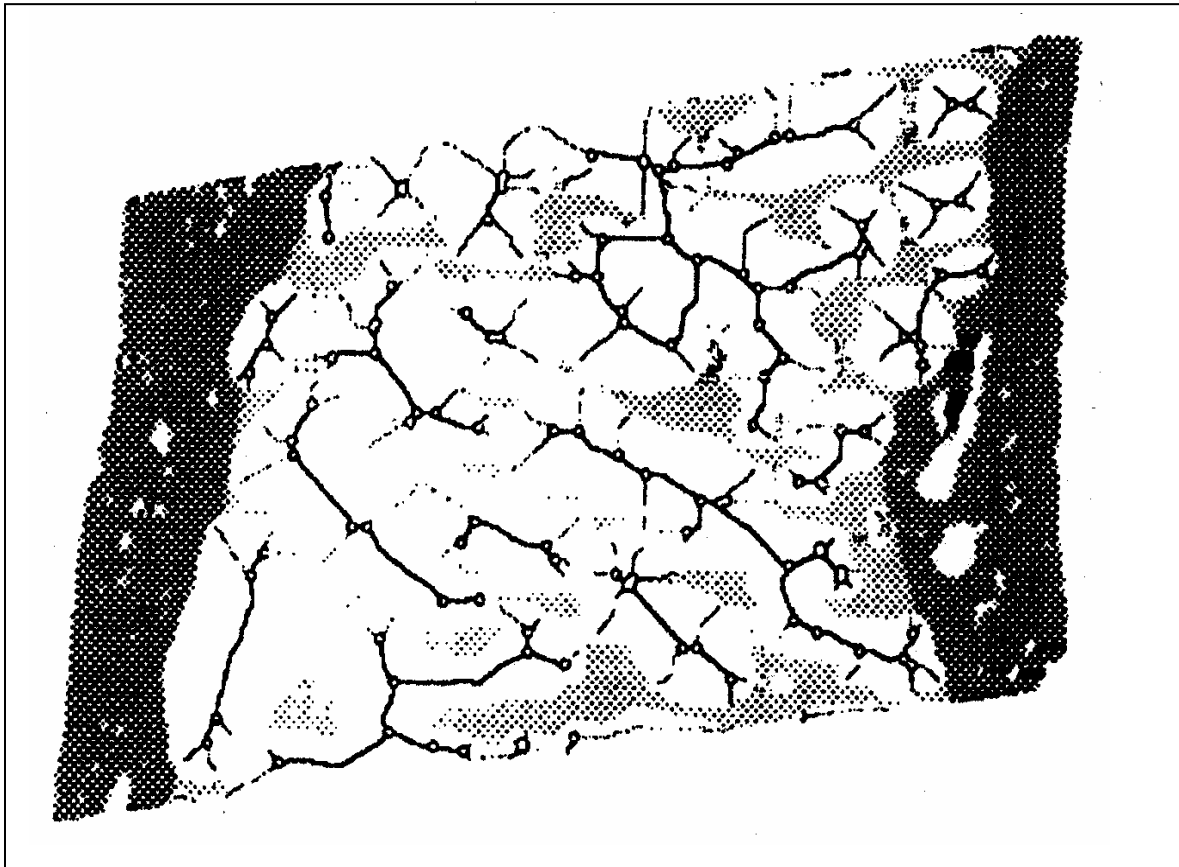
## **Annexe I : Les principaux paramètres microarchitecturaux permettant d'évaluer la qualité osseuse**

Plusieurs attributs visant à caractériser la microarchitecture osseuse ont été définis depuis plus de 15 ans. Les plus simples sont des travaux histomorphométriques princeps, réalisés en particulier par Parfitt (31). Les paramètres de Parfitt et al. sont les plus anciens et consistent à déterminer l'épaisseur, le nombre et l'écartement des travées osseuses par l'intermédiaire de biopsies osseuses réalisées sur des êtres humains ou des modèles animaux (rat, lapin, chien, singe).

La mise à la disposition des chercheurs d'analyseurs d'image et d'outils informatiques a permis la mise au point de nouvelles méthodes d'évaluation et de quantification de la connectivité trabéculaire à travers divers paramètres pouvant être mesurés sur des échantillons osseux, mais également à partir d'exams d'imagerie modernes tels que le scanner ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM):

- Le facteur de répartition trabéculaire ou Trabecular Bone Pattern Factor (TBPf) évalue les proportions respectives de surfaces convexes (travées fragmentées) et de surfaces concaves (travées connectées) visualisées sur des biopsies osseuses, avant et après dilatation de l'image. Il consiste à mesurer, à partir de l'image binaire, l'aire de la région d'intérêt occupée par du tissu osseux (A1) et le périmètre de celle-ci (P1). On réalise ensuite une dilatation de l'image (augmentation de la taille des travées osseuses) habituellement de 1 pixel et on effectue à nouveau les mesures (A2 et P2). Le TBPf se définit dès lors :  $(P1-P2) / (A1-A2)$ . Cette technique a tendance à surestimer les surfaces convexes ce qui est utile lorsqu'on s'intéresse à l'ostéoporose où, du fait de la perte des interconnexions au sein du réseau, les structures convexes prédominent. Les valeurs du TBPf sont ainsi d'autant plus basses que le tissu osseux est correctement anastomosé. Plus le réseau trabéculaire est désorganisé, plus les surfaces convexes sont nombreuses et plus la valeur du TBPf augmente (19);

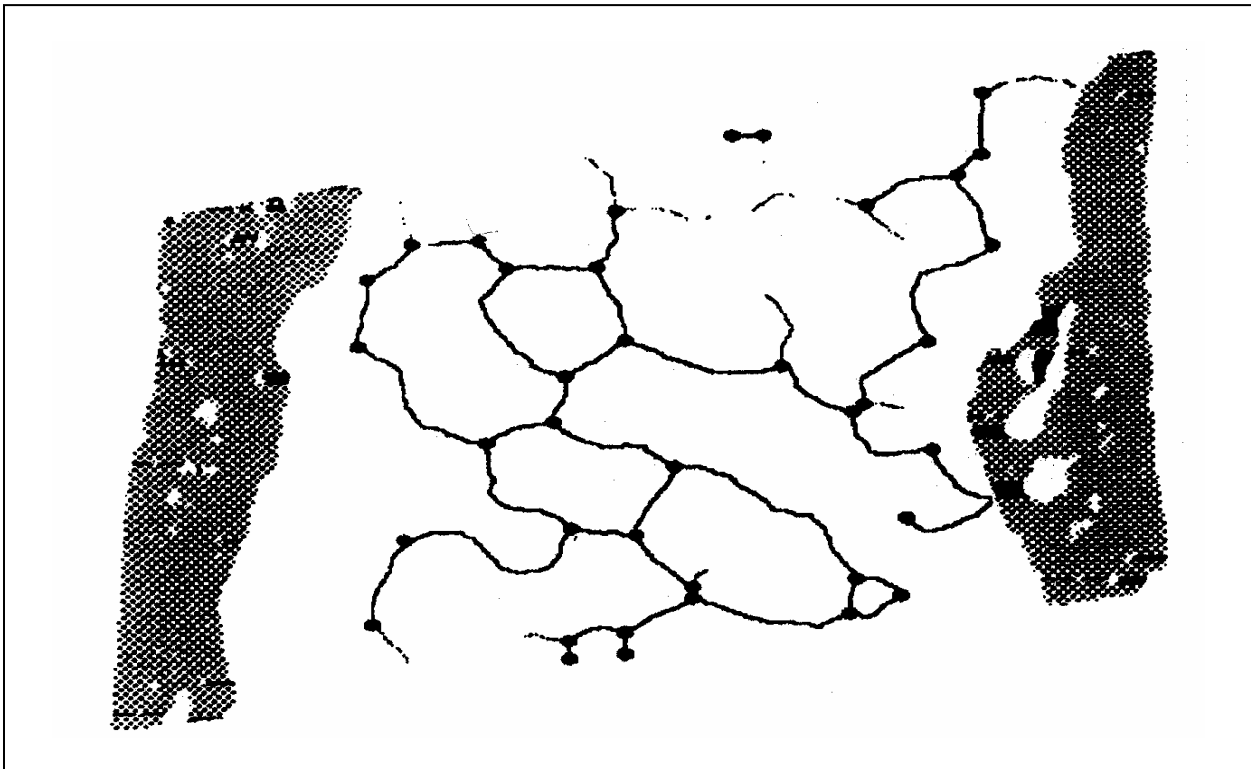
- L'index d'interconnectivité (ICI) utilisé initialement pour décrire les matériaux poreux tels que les coraux, consiste à obtenir le squelette des espaces médullaires pour mesurer leur degré de connexion. Il existe, en effet, une relation architecturale inverse entre le réseau trabéculaire et les espaces médullaires : plus les espaces médullaires sont connectés, plus la valeur de l'ICI augmente et plus le réseau trabéculaire est fragmenté et désorganisé (25). (Figure 10).



**Figure 10** : Mesure de l'ICI à partir d'une biopsie osseuse trans-iliaque, après digitalisation.

Sur la figure 10, il est possible de visualiser les corticales en noir, les travées osseuses en gris clair et les espaces médullaires, qui sont « squelettisés » (fine ligne noire) en blanc. Plus les espaces médullaires sont connectés, plus les travées osseuses sont déconnectées et plus la microarchitecture trabéculaire est bouleversée ;

- La caractérisation du réseau trabéculaire consiste à obtenir le squelette du réseau trabéculaire pour déterminer en particulier le nombre de nœuds (ou « Node-count »), c'est-à-dire de zones d'anastomose entre les travées osseuses et inversement le nombre de travées libres (ou « Free-end count ») déconnectées du reste du réseau (11)(28). (Figure 11)



**Figure 11** : Caractérisation du réseau trabéculaire à partir d'une biopsie osseuse trans-iliaque, après digitalisation.

Sur la figure 11, les travées osseuses sont « squelettisées » (fine ligne noire), ce qui permet de compter le nombre de nœuds (anastomoses entre les travées) et le nombre d'extrémités libres (travées osseuses non reliées au reste du réseau) ;

- Le star volume (SV) des espaces médullaires est une méthode d'évaluation de la taille des espaces médullaires. Il est défini comme le volume osseux moyen. Il s'agit de projeter, à partir d'un point de l'espace médullaire, des rayons sur 360° qui s'arrêtent lorsqu'ils rencontrent des travées osseuses. Tout se passe comme si, à partir d'un point pris au hasard, on lançait un sac de billes dans toutes les directions du plan considéré et qu'on les laissait se déplacer jusqu'à ce qu'elles s'arrêtent. La longueur totale de la somme de tous ces rayons est d'autant plus grande que les

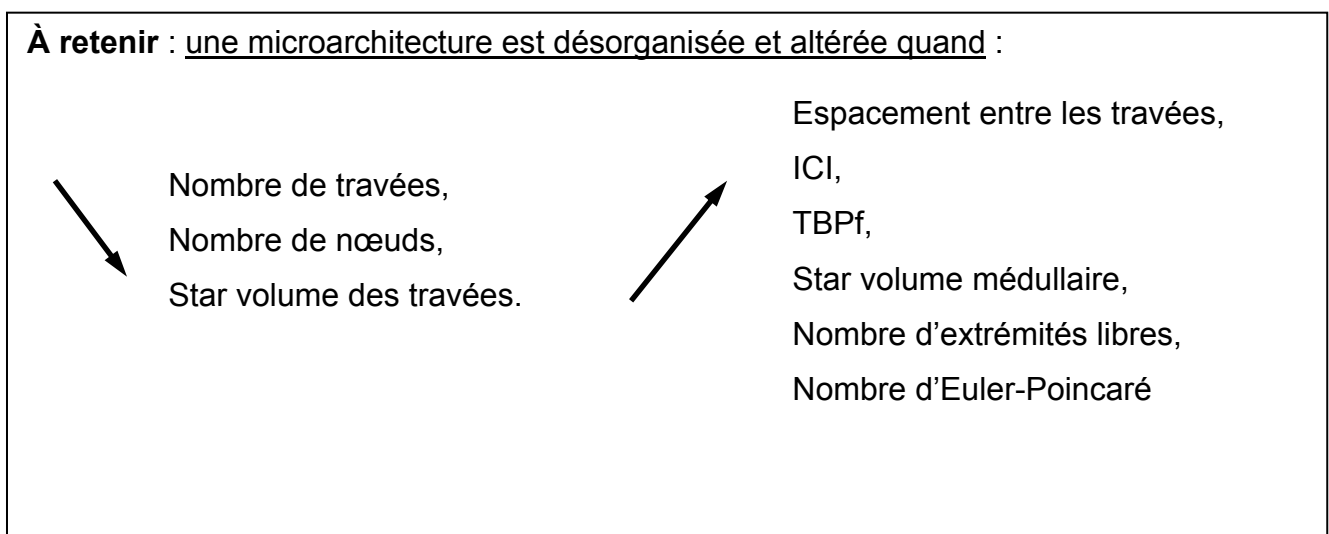
travées osseuses sont perforées ou fragmentées. Le SV médullaire est ainsi d'autant plus grand que l'interconnexion du réseau est faible (12)(25)(38);

- Le star volume des travées, qui repose sur les mêmes principes méthodologiques, évalue la taille et la place occupée par les travées osseuses ;

- Le nombre d'Euler-Poincaré consiste à compter le nombre de particules « n » présentes dans l'espace trabéculaire et le nombre de cavités médullaires circonscrites par ces travées « m ». Le nombre d'Euler-poincaré, égal à  $n-m$ , est ensuite ajusté en fonction de la surface de l'espace trabéculaire. Sa valeur augmente au fur et à mesure de la désorganisation du réseau comme pour le TBPf (16) ;

- La dimension fractale du réseau trabéculaire consiste à utiliser les techniques de l'analyse fractale pour approcher la complexité des structures et des courbes visualisées sur les biopsies osseuses en utilisant en particulier la méthode des « box-counting » ; l'analyse fractale repose sur la notion d'invariance d'échelle qui signifie qu'un objet fractal possède la même structure quelle que soit l'échelle d'agrandissement utilisée pour le visualiser. Elle conduit à mesurer la dimension fractale (DF) qui reflète ainsi la complexité et la désorganisation du réseau trabéculaire (4).

**Tableau 3** : Sens de variation des paramètres microarchitecturaux dans l'évaluation de la qualité osseuse.



Enfin, d'autres paramètres obtenus à partir d'une analyse statistique sont également mesurables. Ce type d'analyse vise à caractériser, à partir de réponses statistiques à des critères donnés, les distributions locales de la texture osseuse (10).

Ces attributs sont pour la plupart mesurés à partir d'une analyse bidimensionnelle (coupes). Or, par définition, l'appréhension de la microarchitecture osseuse nécessiterait une approche tridimensionnelle. Cependant, il existe habituellement une bonne corrélation entre les différentes mesures effectuées avec ces deux types d'approche (13).

## **ANNEXE II: QUESTIONNAIRE**

SFR 15-17 novembre 2004

I. Que représentent pour vous les résultats précliniques dans l'ostéoporose ?

Des résultats avant tout nécessaires pour l'obtention de l'AMM d'un nouveau médicament.

Oui

Non

Des résultats nécessaires quand ils ne peuvent pas être réalisés sur l'homme.

Oui

Non

Des résultats intéressants à connaître bien que ce ne soit pas des résultats cliniques.

Oui

Non

Des résultats inintéressants.

Oui

Non

II. Les délégués médicaux, qui vous informent aujourd'hui sur les antiostéoporotiques, vous présentent-ils des résultats précliniques ?

Oui ⇒ III

Non ⇒ IV

III. Si oui : Sur quels sujets portent ces résultats ?

- mode d'action

- qualité de l'os

- résistance osseuse

- efficacité antifracturaire

- tolérance

- sécurité

- autre :

Lesquels : .....

⇒ VI

IV. Si non : Pensez-vous que les délégués médicaux/ les laboratoires pharmaceutiques devraient présenter certains résultats précliniques de leurs médicaments ?

Oui ⇒ V

Non ⇒ VII



V. Si oui : Sur quels sujets les résultats précliniques présentés devraient-ils porter ?

- mode d'action
- qualité de l'os
- résistance osseuse
- efficacité antifracturaire
- tolérance
- sécurité
- autre :  Lesquels : .....

⇒ VII

VI. Etes-vous satisfaits des résultats précliniques qui vous sont présentés ?

- Oui  Modérément  Non

Pourquoi ? .....

VII. Dans le cadre de ce congrès, estimez-vous :

Que les résultats précliniques doivent être présentés

- Oui  Non ⇒ Fin

Pourquoi ? .....

Que vous êtes satisfait des résultats précliniques qui vous sont présentés

- Oui ⇒ Fin  Non

Si non, qu'attendiez-vous de ce congrès concernant les résultats précliniques ?

.....

-----  
Spécialité : .....

Ville : .....

- Vous êtes : (facultatif)  Un homme  Agé(e) de - 45 ans  
 Une femme  Agé(e) de + 45 ans

## **BIBLIOGRAPHIE**

- 
- (1) AVOUAC, B.  
Recommandations pour le développement des médicaments ostéoporotiques.  
*Thérapie*, 2003 Sept-Oct, 58, 421-424.
- (2) BAGI, C.M., AMMANN, P., RIZZOLI, R., MILLER, S.C.  
Effect of estrogen deficiency on cancellous and cortical bone structure and strength of the femoral neck in rats.  
*Calcified Tissue International*, 1997, 61, 336-344.
- (3) BARNOLE, J., LAVASTE, F.  
Résistance mécanique des matériaux.  
Dans MARCELLI, C., SEBERT, J.L., *Architecture et résistance mécanique osseuses* Paris, Masson, 1993, 49-58.
- (4) BENHAMOU, C.L., LESPESSAILLES, E., JACQUET, G., HARBA, R., JENNANE, R. et al.  
Fractal organization of trabecular bone images on calcaneous radiographs.  
*Journal of Bone and Mineral Research*, 1994, 9, 1909-1918.
- (5) BERGOT, C., BOUSSON, V., MEUNIER, A. and al.  
Hip fracture risk and proximal femur geometry from DXA scans.  
*Osteoporosis International*, 2002, 13, 542-550.
- (6) BONNEL, F.  
Os cortical et os trabéculaire : un point de vue de mécanique finaliste.  
Dans MARCELLI, C., SEBERT, J.L., *Architecture et résistance mécanique osseuses* Paris, Masson, 1993, 1-13.
- (7) BORAH, B., DUFRESNE, T., CHMIELEWSKI, P. and al.  
Risedronate preserves trabecular architecture and increases bone strength in vertebra of ovariectomized minipigs as measured by three-dimensional microcomputed tomography.  
*Journal of Bone and Mineral Research*, 2002, 17, 1139-1147.
- (8) BOUVENOT, G., ESCHWEGE, E., SCHWARTZ, D.  
Le médicament : naissance, vie et mort d'un produit pas comme les autres.  
INSERM Nathan, 1993.
- (9) CAO, Y., MORI, S., MASHIBA, T. and al.  
Raloxifene, estrogen, and alendronate affect the processes of fracture repair differently in ovariectomized rats.  
*Journal of Bone and Mineral Research*, 2002, 17, 2237-2246.
- (10) CORTET, B., COLI, D., DUBOIS, P., DELCAMBRE, B., MARCHANDISE, X.  
Les différentes méthodes d'analyse quantitative de la structure osseuse trabéculaire.  
*Revue du rhumatisme [Ed.Fr.]*, 1999, 66, 619-624.
- (11) CROUCHER, P.I., COMPSTON, J.E.  
A computerised technique for the quantitative assessment of resorption cavities in trabecular bone.  
*Bone*, 1990, 11, 241-245.
- (12) CROUCHER, P.I., GARRAHAN, N.J., COMPSTON, J.E.  
Assessment of cancellous bone structure: comparison of structure analysis, trabecular bone pattern factor and marrow space star volume.  
*Journal of Bone and Mineral Research*, 1994, 9, 1909-1918.

- 
- (13) DEMPSTER, D.W.  
The contribution of trabecular architecture to cancellous bone quality.  
*Journal of Bone and Mineral Research*, 2000, 15, 20-23.
- (14) DE VERNEJOUL, M.C.  
Symposium Alliance.  
*Congrès SFR*, 15-17 novembre 2004.
- (15) DGAARD, A., LINDE, F.  
The underestimation of Young's modulus in compressive testing of cancellous bone specimens.  
*Journal of Biomechanics*, 1991, 24, 691-698.
- (16) FELDKAMP, L.A., GOLDSTEIN, S.A., PARFITT, A.M., JESION, G., KLEEREKOPER, M.  
The direct examination of three dimensional bone architecture in vitro by computed tomography.  
*Journal of Bone and Mineral Research*, 1996, 11, 955-961.
- (17) FERAUD, P.  
Procédure allégée.  
*Le Moniteur des Pharmacies*, 22/2/97, n°2202, p 29.
- (18) GUEUSENS, P.  
Assessment of biomechanical properties of bone.  
Dans MARCELLI, C., SEBERT, J.L., *Architecture et résistance mécanique osseuses* Paris, Masson, 1993, 65-69.
- (19) HAHN, M., VOGEL, M., POMPESIUS-KEMPA, M., DELLING, G.  
Trabecular Bone Pattern Factor. A new parameter for simple quantification of bone microarchitecture.  
*Bone*, 1992, 7, 955-961 et 13, 327-330.
- (20) HORNBY, S.B., EVANS, G.P., HORNBY, S.L., PATAKI, A., GLATT, M., GREEN, J.R.  
Long-term zoledronic acid treatment increases bone structure and mechanical strength of long bones of ovariectomized adult rats.  
*Calcified Tissue International*, 2003, 72, 519-527.
- (21) HU, J.H., DING, M., SØBALLE, K. and al.  
Effects of short-term alendronate treatment on the three-dimensional microstructural, physical, and mechanical properties of dog trabecular bone.  
*Bone*, 2002, 31, 591-597.
- (22) JENSEN, K.S., MOSEKILDE, L., MOSEKILDE, Li  
A model of vertebral trabecular bone architecture and its mechanical properties.  
*Bone*, 1990, 11, 417-423.
- (23) LE, H.M., HOLMES, R.E., SHORS, E., ROSENSTEIN, D.A.  
Computerized quantitative analysis of the interconnectivity of porous materials.  
*Acta Stereol*, 1992, 11 (Suppl.1), 267-312.
- (24) LEGRAND, E., CHAPPARD, D., Basle, M-F, AUDRAN, M.  
Evaluation de la microarchitecture trabéculaire osseuse : perspectives pour l'évaluation du risque fracturaire.  
*Revue du rhumatisme [Ed.Fr.]*, 1999, 66, 619-624.
- (25) LEVITZ, P., TCHOUBAR, D.  
Disordered porous solid: from chord distributions to small angle scattering.  
*Journal de Physique France*, 1992, 2, 771-790.

- 
- (26) LITTLE, D., SMITH, N., WILLIAMS, P. and al.  
Zoledronic acid prevents osteopenia and increases bone strength in a rabbit model of distraction osteogenesis.  
*Journal of Bone and Mineral Research*, 2003, 18, 1300-1307.
- (27) MASHIBA, T., TURNER, C.H., HIRANO, T. and al.  
Effects of high-dose Etidronate treatment on microdamage accumulation and biomechanical properties in beagle bone before occurrence of spontaneous fractures.  
*Bone*, 2001, 29, 271-278.
- (28) MELLISH, R.W.E., FERGUSON-PELL, M.W., COCHRAN, G.V.B., LINDSAY, R. and al.  
A new manual method for assessing two-dimensional cancellous bone structure: composition between iliac crest and lumbar vertebra.  
*Journal of Bone and Mineral Research*, 1991, 6, 689-696.
- (29) NORDAN, C-G.  
Evaluation du médicament.  
*Le Moniteur des Pharmacies*, 22/2/97, n°2202, 18-26.
- (30) OHL, L., LARSEN, E., LINDE, F., ODGAARD, A., JORGENSEN, J.  
Tensile and compressive properties of compressive bone.  
*Journal of Biomechanics*, 1991, 24, 1143-1149.
- (31) PARFITT, A.M., MATTHEWS, C.H.E., VILLANUEVA, A.R.  
Relationships between surface, volume and thickness of iliac trabecular bone in aging and in osteoporosis. Implications for the microanatomic and cellular mechanisms of bone loss.  
*Journal of Clinical Investigation*, 1983, 72, 1396-1409.
- (32) RECKER, R., LAPPE, J., DAVIES, K.M., HEANEY R.  
Bone remodeling increases substantially in the years after menopause and remains increased in older osteoporotic patients.  
*Journal of Bone and Mineral Research*, 2004, 19, 1628-1633.
- (33) RICHARD, D., SENON, J-L.  
Le médicament.  
Dominos Flammarion, 1996.
- (34) RIZZOLI, R.  
Atlas of postmenopausal osteoporosis, first edition.  
Science Press, 2004.
- (35) SATO, M., WESTMORE, M., MA, Y. and al.  
Teriparatide [PTH (1-34)] strengthens the proximal femur of ovariectomized nonhuman primates despite increasing porosity.  
*Journal of Bone and Mineral Research*, 2004, 19, 623-629.
- (36) VAHLE, J.L., SATO, M., LONG, G. and al.  
Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for two years and relevance to human safety.  
*Toxicologic Pathology*, 2002, 30, 312-321.
- (37) VENY, T.M., BORCHERS, R.E.  
Trabecular bone modulus and strength can depend on specimen geometry.  
*Journal of Biomechanics*, 1994, 27, 375-389.
- (38) VESTERBY, A.  
Star volume of marrow space and trabeculae in iliac crest: Sampling procedure and correlation to star volume of first lumbar vertebra.  
*Bone*, 1990, 11, 149-155.

---

(39) ZYSSET, P.K., GUO, X.E., HOFFLER, C.E.  
Elastic modulus and hardness of cortical and trabecular bone lamellae measured by nanoindentation in the human femur.  
*Journal of Biomechanics*, 1999, 32, 1005-1012.

(40) AGENCE DU MEDICAMENT.  
Rapport d'activité 1995.

(41) *Pharmacorama*  
[En –ligne], [<http://www.pharmacorama.com>], (consulté le 3 novembre 2004)  
Critères du choix d'un médicament.