

Utilisation de l'acide osmique en thérapeutique humaine

Information destinée aux rhumatologues libéraux et hospitaliers et aux pharmaciens hospitaliers

Madame, Monsieur,

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) souhaite porter à votre connaissance des informations sur l'utilisation de l'acide osmique en thérapeutique humaine.

L'acide osmique est un réactif de laboratoire présenté sous forme de solution à 2%, destiné à la microscopie électronique qui est utilisé en rhumatologie dans les synoviorthèses chez l'adulte en présence d'une arthrite inflammatoire, d'une ostéochondromatose synoviale primitive ou d'une synovite villo-nodulaire diffuse.

L'Afssaps a mené une évaluation du rapport bénéfice/risque des synoviorthèses à l'acide osmique dont voici les conclusions :

Données pharmaceutiques

La solution d'acide osmique utilisée dans les synoviorthèses n'est pas de « qualité pharmaceutique ». L'analyse spectrométrique (à deux longueurs d'onde) d'un lot d'ampoules du réactif à 2% d'acide osmique a montré que l'osmium présent dans l'ampoule ne l'est que partiellement sous forme d'acide osmique. Ainsi, l'acide osmique présent en solution est associé à d'autres formes d'osmium, éventuellement plus toxiques. De même, des concentrations élevées de métaux lourds, supérieures à 10mg/l, et donc au-delà des normes recommandées pour l'usage humain, ont été retrouvées.

Enfin, les contrôles physico-chimiques réalisés sur chaque lot de solution à 2% sont limités et ne correspondent pas aux exigences d'ordre pharmaceutique, qui permettent d'assurer une constance dans la qualité, la pureté, le dosage et la stabilité des différents lots de la préparation proposée.

L'Afssaps a recherché une matière première de qualité pharmaceutique en France et à l'étranger, mais aucun produit n'a été identifié.

De plus, il est à noter que dans les hôpitaux, les seringues en verre ont été remplacées par les seringues en plastique, ce qui représente un risque supplémentaire en cas d'utilisation de l'acide osmique compte tenu de son potentiel corrosif.

Données non cliniques

Les données de toxicologie animale sont insuffisantes.

Elles montrent que l'acide osmique après administration intra-articulaire persiste pendant un temps prolongé au site d'injection, que l'élimination est essentiellement urinaire et que des concentrations importantes sont retrouvées dans le foie et le rein.

L'acide osmique est un agent mutagène sur les tests in vitro sur les bactéries, mais on ne dispose que de peu de données concernant les tests sur les cellules de mammifères et aucune donnée pour les tests *in vivo*.

Il n'y a pas de données sur la cancérogénèse, ni sur la toxicité vis à vis des fonctions de reproduction.

... / ...

Données cliniques

Efficacité :

Les données de l'acide osmique permettant de démontrer clairement l'efficacité clinique de l'acide osmique dans les synoviorthèses en rhumatologie sont insuffisantes. La preuve de son efficacité repose sur des études cliniques anciennes dont la méthodologie ne permet pas de conclure. De plus, il n'a pas été réalisé d'étude de dose ou d'étude chez l'enfant.

Sécurité :

D'après les données de la littérature, les effets indésirables fréquemment observés chez l'homme sont :

- une réaction douloureuse, hydrarthrodiale parfois fébrile, d'une durée comprise entre 24 et 48 heures nécessitant parfois la ponction/évacuation de l'épanchement.
- une réaction hyperalgique dans 10% des cas.
- une possible toxicité rénale allant d'atteinte de la fonction rénale à la glomérulonéphrite membraneuse.
- plusieurs cas d'intoxications de préparateurs par des vapeurs d'acide osmique inhalées au moment de l'ouverture des ampoules ont été rapportés. Ces effets vont de l'irritation oculaire aux maux de tête jusqu'à des effets graves : dyspnée, crises d'asthme et même un cas mortel de pneumopathie.

Alternatives thérapeutiques locales

- L'hexatrione® 2%, suspension injectable en intra-articulaire (hexacétonide de triamcinolone) dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans les arthrites inflammatoires (formes adultes, arthrite juvénile idiopathique chez le nourrisson âgé d'au moins un an, chez l'enfant et l'adolescent) et l'arthrose en poussée.

- Les médicaments radiopharmaceutiques (citrates d'yttrium-(⁹⁰Y) silicate d'yttrium-(⁹⁰Y), sulfure de rhénium-(¹⁸⁶Rh) et citrate d'erbium-(¹⁶⁹Er) disposent d'AMM.

Ces AMM ont été octroyées sur la base d'essais thérapeutiques solides (essais prospectifs, randomisés contre placebo, en double insu) ayant démontré une efficacité clinique pour le traitement des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde chez lesquels la corticothérapie par voie locale s'est révélée inefficace.

Leurs indications sont les suivantes :

* Citrate et silicate d'yttrium : Radiothérapie interne de l'hypertrophie de la synoviale du genou (synoviorthèse), principalement dans le cas des mono- ou des oligo- arthrites chroniques et, en particulier, de la polyarthrite rhumatoïde.

* Sulfure de rhénium : Traitement de la maladie rhumatoïde, lors des poussées inflammatoires au niveau des articulations de l'épaule, du coude, du poignet, de la cheville et de la hanche.

* Citrate d'erbium : Traitement de mono ou oligo-arthrites rhumatoïdes des petites articulations des mains et des pieds après échec du traitement par corticoïdes intra-articulaires ou lorsque celui-ci est contre-indiqué.

Les médicaments radiopharmaceutiques constituent donc une véritable solution alternative dont la qualité pharmaceutique, la sécurité et l'efficacité sont assurées.

Les seules contre-indications absolues à l'usage des médicaments radiopharmaceutiques sont :

- la femme enceinte
- l'arthrite septique
- la rupture de kyste synovial.

Conclusion

Compte tenu :

- du bénéfice non démontré des synoviorthèses à l'acide osmique ;
- de l'existence de thérapeutiques efficaces dans le traitement des rhumatismes inflammatoires (biothérapies notamment) et d'alternatives au traitement local des arthrites persistantes (Hexatrione®, radiopharmaceutiques) ;
- des risques potentiels liés à l'absence de qualité pharmaceutique du produit ;
- des données non cliniques : mutagénicité avérée de l'acide osmique, absence de données sur la cancérogénèse et sur la toxicité vis-à-vis des fonctions de reproduction
- et de la toxicité pour le patient et le préparateur,

L'Afssaps considère que le bénéfice-risque des synoviorthèses à l'acide osmique est négatif et recommande de ne pas utiliser ce produit en l'état actuel des connaissances.

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, à l'assurance de ma considération distinguée.

Jean MARIMBERT