

2018-2019

**MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE  
PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**

Conformément aux dispositions du décret 90-810 du 10 septembre 1990 tient lieu de :

**THESE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN  
PHARMACIE**

# **Risque thromboembolique veineux avec l'acide zolédronique**

Analyse descriptive et étude pharmaco-épidémiologique  
dans Vigibase

**Maurier Anaïs**

Née le 09 juin 1990 à Angers (49)

Sous la direction de Mme Bourneau-Martin  
Delphine

Membres du jury

O. Duval	Président
D. Bourneau-Martin	Directrice
O. Duval	Co-Directeur
C. Lengellé	Membre
R. Respaud	Membre

Soutenue publiquement le :  
05 septembre 2019



**FACULTÉ  
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

**L'auteur du présent document vous autorise à le partager, reproduire, distribuer et communiquer selon les conditions suivantes :**



- Vous devez le citer en l'attribuant de la manière indiquée par l'auteur (mais pas d'une manière qui suggérerait qu'il approuve votre utilisation de l'œuvre).
- Vous n'avez pas le droit d'utiliser ce document à des fins commerciales.
- Vous n'avez pas le droit de le modifier, de le transformer ou de l'adapter.

**Consulter la licence creative commons complète en français :**  
**<http://creativecommons.org/licences/by-nc-nd/2.0/fr/>**

Ces conditions d'utilisation (attribution, pas d'utilisation commerciale, pas de modification) sont symbolisées par les icônes positionnées en pied de page.



# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Anaïs Maurier  
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une  
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,  
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.  
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées  
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le 15 / 07 / 2019

# LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

---

**Doyen de la faculté** : Pr Nicolas Lerolle

**Directeur adjoint de la faculté et directeur du département de pharmacie** : Pr Frédéric Lagarce

**Directeur du département de médecine** : Pr Cédric Annweiler

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine

COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine Générale	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILLET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HUNAUT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine

KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et Biologie Moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et Biologie Moléculaires	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et Biologie Moléculaires	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie

RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
ANNAIX Véronique	Biochimie et Biologie Moléculaires	Pharmacie
BAGLIN Isabelle	Chimie thérapeutique	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie / physiologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine



LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique/ Mycologie	Pharmacie
LEBDAL Souhil	Urologie	Médecine
LEGEAY Samuel	Pharmacocinétique	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Pharmacognosie	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAILHORIE Hélène	Bactériologie-virologie	Médecine
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PY Thibaut	Médecine Générale	Médecine
RINEAU Emmanuel	Anesthésiologie réanimation	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistique	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SAVARY Camille	Pharmacologie-Toxicologie	Pharmacie
SCHMITT Françoise	Chirurgie infantile	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie

SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education Thérapeutique	Pharmacie
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	Médecine Générale	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine

#### AUTRES ENSEIGNANTS

AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O’SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

#### **PAST**

CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
LAFFILHE Jean-Louis	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Pharmacie clinique	Pharmacie

#### **ATER**

FOUDI Nabil (M)	Physiologie	Pharmacie
KILANI Jaafar	Biotechnologie	Pharmacie
WAKIM Jamal (Mme)	Biochimie et biomoléculaire	Médecine

#### **AHU**

BRIS Céline	Biochimie et Biologie moléculaires	Pharmacie
CHAPPE Marion	Pharmacotechnie	Pharmacie
LEBRETON Vincent	Pharmacotechnie	Pharmacie

## **CONTRACTUEL**

VIAULT Guillaume

Chimie organique

Pharmacie

(mise à jour 23/01/2019, vu avec Laurence Bernard)

# REMERCIEMENTS

Je tiens à adresser mes remerciements à tous les membres du Jury :

A toi Delphine Bourneau-Martin, pour ton aide précieuse dans la réalisation de cette thèse. Je te remercie pour ta confiance, ta bonne humeur et ta disponibilité. Je suis ravie d'avoir travaillé en ta compagnie.

Au Professeur Olivier Duval, co-directeur de cette thèse, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury, recevez ici l'assurance de toute ma gratitude.

Au Docteur Céline Lengellé, pour avoir accepté de juger ce travail, reçois mes sincères remerciements.

Au Docteur Renaud Respaud, veuillez recevoir toute ma reconnaissance pour votre présence dans ce jury.

Mais également :

A Camilia Westerberg pour les données qu'elle a bien voulu me faire parvenir, nécessaires à la réalisation de ce travail.

A l'équipe du Centre Régional de Pharmacovigilance d'Angers, pour m'avoir accueillie dans la bonne humeur, et permis d'avancer dans cette voie. Ce fut un réel plaisir de travailler à vos côtés.

A l'équipe du Centre Régional de Pharmacovigilance de Tours, merci de m'accueillir aujourd'hui.

A mes parents, pour m'avoir accompagnée dans ces études et soutenue dans les moments plus difficiles. C'est grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui.

A mes frères Julien et Antoine, pour leurs encouragements et tous les bons moments que nous passons ensemble.

A mes grands-parents, Christiane, Georges, Denise et Maurice, et au reste de ma famille.

A tous mes amis et aux belles rencontres pendant mon internat. Merci pour tous les bons moments partagés ensemble.

## Table des matières

LISTE DES TABLEAUX .....	1
LISTE DES FIGURES .....	3
LISTE DES ABREVIATIONS .....	4
I. INTRODUCTION .....	6
II. GENERALITES .....	7
II.1. L'acide zolédronique .....	7
II.1.1. Renseignements administratifs .....	7
II.1.2. La molécule .....	7
II.1.3. Mécanisme d'action .....	9
II.1.4. Indication de l'acide zolédronique .....	11
II.1.5. Principaux effets indésirables .....	11
II.2. Maladie thromboembolique veineuse .....	12
II.3. Le système de pharmacovigilance .....	14
II.3.1. Missions de la pharmacovigilance .....	14
II.3.2. Organisation de la pharmacovigilance .....	16
II.4. Base de données internationale de pharmacovigilance Vigibase .....	18
III. MATERIEL ET METHODE .....	19
III.1. Analyse descriptive .....	19
III.1.1. Source de données .....	19
III.1.2. Logiciels et statistiques .....	20
III.1.3. Codes MedDRA .....	20
III.1.4. Paramètres étudiés .....	20

III.1.5. Elimination des facteurs de risque .....	21
III.2. Analyse statistique à partir d'une méthode cas/non cas. ....	24
III.2.1. Calcul du reporting odd ratio .....	24
III.2.2. Témoin positif et témoin négatif .....	26
III.2.3. Méthode de requête dans Vigibase.....	26
III.2.4. Calcul du ROR avec ajustement sur l'indication.....	27
IV. RESULTATS .....	29
IV.1. Analyse descriptive .....	29
IV.1.1. Caractéristiques sociodémographiques .....	29
IV.1.2. Caractéristiques des cas .....	29
IV.1.3. Cas où l'acide zolédronique est le seul médicament suspecté. ....	31
IV.1.4. Description des 20 cas .....	35
IV.2. Analyse statistique à partir d'une méthode cas/non cas.....	37
IV.2.1. Calcul du ROR sans ajustement selon l'indication .....	37
IV.2.2. Calcul du ROR lorsque l'acide zolédronique est indiqué dans une situation non carcinologique.....	40
V. DISCUSSION .....	45
V.1. Résumé des principaux résultats.....	45
V.2. Embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde sous acide zolédronique : un risque mal évalué ? .....	45
V.3. Coder les médicaments concomitants représente-t-il un réel intérêt ? .....	47
V.4. Mécanisme physiopathologique des thromboembolies veineuses sous bisphosphonates : une hypothèse à approfondir .....	48
V.5. Forces et limites de l'étude cas/non cas.....	50

V.5.1. La déclaration sélective.....	50
V.5.2. Biais de temporalité.....	51
V.5.3. Biais d'information .....	51
V.5.4. Biais de confusion.....	52
V.5.5. Biais de compétition.....	53
VI. CONCLUSION .....	55
Bibliographie .....	57
Sommaire des Annexes .....	59
Annexe I : Liste des indications carcinologiques .....	60
Annexe II : Liste des indications retenues pour l'ostéoporose.....	70
Annexe III : Liste des indications retenues pour la maladie de Paget.....	73
Annexe IV : Liste des indications autres .....	74

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Structure chimique des bisphosphonates.....	8
Tableau 2 : Facteurs de risque acquis de la maladie veineuse thromboembolique.....	13
Tableau 3 : Critères de recherche pour la requête auprès de Vigibase.....	19
Tableau 4 : Médicaments indiqués dans le traitement d'une pathologie cancéreuse .....	22
Tableau 5 : Médicaments à potentiel thrombogène connu.....	23
Tableau 6 : Tableau de contingence à double entrée pour la méthode cas/non cas .....	25
Tableau 7 : Caractéristiques des patients et des 489 cas d'EP/TVP sous AZ S/I.....	30
Tableau 8 : Caractéristiques des patients et des 230 cas d'EP/TVP sous AZ seul médicament suspecté .....	32
Tableau 9 : Description des 20 cas où l'AZ est le seul médicament suspecté dans la survenue d'EP/TVP, après élimination des cas avec un contexte carcinologique, la présence d'antécédent de MTEV, la prescription associée de médicament thrombogène, les patients $\geq$ 75 ans et d'âge inconnu, et les cas où la date de début l'AZ est renseignée après la survenue de l'EP/TVP. F= féminin, M= masculin, Inc= inconnu .....	36
Tableau 10 : Résultats des ROR obtenus, lorsque l'AZ est codé en tant que médicament suspect ou interaction .....	38
Tableau 11 : Résultats des ROR obtenus, lorsque l'AZ est codé en tant que médicament suspect, interaction ou concomitant. ....	39
Tableau 12 : Résultats des ROR obtenus, lorsque l'AZ est indiqué dans l'ostéoporose et codé en tant que médicament suspect ou interaction. ....	41
Tableau 13 : Résultats des ROR obtenus, lorsque l'AZ est indiqué dans l'ostéoporose et codé en tant que médicament suspect, interaction ou concomitant. ....	42
Tableau 14 : Résultats des ROR obtenus, lorsque l'AZ est indiqué dans l'ostéoporose et dans la maladie de Paget, et codé en tant que médicament suspect ou interaction. ....	43



Tableau 15 : Résultats des ROR obtenus, lorsque l'AZ est indiqué dans l'ostéoporose et dans la maladie de Paget, et codé en tant que médicament suspect, interaction ou concomitant.....	44
Tableau 16 : Principaux biais de l'étude et leurs solutions apportées ou non .....	54

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Pyrophosphate inorganique .....	7
Figure 2 : Structure générale des bisphosphonates .....	7
Figure 3 : Acide zolédronique .....	8
Figure 4 : Schéma de la voie du mévalonate .....	10
Figure 5 : Organisation du système de pharmacovigilance .....	17
Figure 6 : Logigramme décisionnel .....	34
Figure 7 : Mécanisme anti-angiogénique des bisphosphonates. BRONJ = ostéonécrose de la mâchoire. ....	50

## LISTE DES ABREVIATIONS

AKT	Sérine/Thréonine Kinase
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ATC	Système de classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique
AZ	Acide Zolédronique
BNPV	Base Nationale de Pharmacovigilance
C	Concomitant
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
EI	Effet Indésirable
EMA	European Medicines Agency
EP/TVP	Embolie Pulmonaire et Thrombose Veineuse Profonde
ERK1/2	Extracellular Signal-Regulated Kinases 1/2
FAK	Focal Adhesion Kinase
FGF-2	Fibroblast Growth Factor 2
FPP	Farnésyl-PyroPhosphate
FPPS	Farnésyl-PyroPhosphate Synthase
GGPP	GéranylGéranyl-PyroPhosphate
HIF-1 $\alpha$	Hypoxia Inducible Factor 1 $\alpha$
HLGT	High-Level Group Terms
HLT	High-Level Terms
I	Interaction
IC	Intervalle de Confiance
ICRS	Rapports de Sécurité de Cas Individuels
IFITM1	Interferon-Induced Transmembrane Protein 1
IGF-1	Insulin Growth Factor 1

JNK	c- Jun N-terminal Kinases
LLT	Lowest Level Terms
MedDRA	Dictionnaire Médical des Activités de Réglementation
MTEV	Maladie ThromboEmbolique Veineuse
mTOR	Mammalian Target Of Rapamycine
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
Pi-3K	PhosphoInositide 3 Kinase
PPI	PyroPhosphate Inorganique
PT	Preferred Terms
PKB	Protéine Kinase B
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
ROCK	Rho-Kinases
ROR	Reporting Odd Ratio
S	Suspect
SOC	System Organ Class
VEGF	Facteur de Croissance de l'Endothélium Vasculaire

## I. INTRODUCTION

Les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires, regroupées sous le terme de maladie thromboembolique veineuse (MTEV), sont une maladie fréquente, avec une incidence annuelle évaluée à 85.5 pour 100 000 patients hospitalisés en France en 2010 (1). Les causes de MTEV sont nombreuses et les médicaments font partie des étiologies possibles.

L'acide zolédronique (AZ) est un bisphosphonate nitrogéné utilisé dans le traitement de l'ostéoporose, la maladie de Paget, l'hypercalcémie maligne et la prévention des complications osseuses au cours de pathologies malignes. Des études ont évalué le risque de MTEV chez les patients traités par bisphosphonates, mais aucune d'entre elles n'a analysé ce risque chez les personnes traitées par AZ, et leurs résultats sont contradictoires.

Les embolies pulmonaires et les thromboses veineuses profondes (EP/TVP) ne font pas partie des effets indésirables rapportés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'AZ. Suite à la notification d'un cas d'embolie pulmonaire sous acide AZ, au centre régional de pharmacovigilance d'Angers, et l'enregistrement de nombreux cas dans la base mondiale de pharmacovigilance, il a été décidé d'évaluer le risque d'EP/TVP sous AZ.

L'objectif de cette étude est dans un premier temps de décrire les cas d'EP/TVP notifiés et enregistrés dans la base internationale de pharmacovigilance, VigiBase, qui centralise tous les cas mondiaux d'effets indésirables. Dans un deuxième temps, une analyse statistique par une méthode cas/non cas est réalisée afin d'évaluer le *reporting odd ratio* des EP/TVP chez les patients traités par AZ. Une analyse plus fine est également effectuée en ajustant sur les indications hors cancer (ostéoporose et maladie de Paget) afin de se soustraire au facteur de risque cancer.

## II. GENERALITES

### II.1. L'acide zolédronique

#### II.1.1. Renseignements administratifs

L'AZ est un médicament soumis à prescription médicale et est inscrit sur la liste I. Il a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en mars 2001 pour la prévention des complications osseuses dans les pathologies malignes et pour l'hypercalcémie induite par des tumeurs. En avril 2005, l'AZ a obtenu son AMM pour le traitement de l'ostéoporose et de la maladie de Paget (2).

#### II.1.2. La molécule

L'AZ fait partie de la famille des bisphosphonates, analogues structuraux du pyrophosphate inorganique (PPI). A la différence du PPI, pour les bisphosphonates l'atome d'oxygène central est remplacé par un atome de carbone sur lequel deux radicaux R1 et R2 sont greffés. Les bisphosphonates sont différenciés en 2 groupes selon la présence ou non d'un groupement nitrogène en R2 (Tableau 1). L'affinité des bisphosphonates nitrogénés et leur capacité de fixation, pour l'hydroxyapatite de la matrice minérale osseuse, est assurée par un groupement hydroxyl (OH) en R1. L'AZ fait partie des bisphosphonates nitrogénés (3,4).

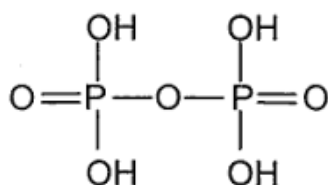


Figure 1 : Pyrophosphate inorganique

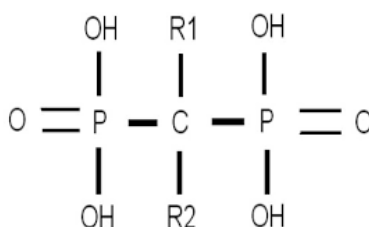


Figure 2 : Structure générale des bisphosphonates

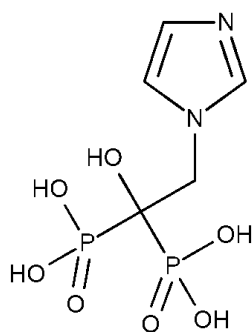


Figure 3 : Acide zolédronique

Bisphosphonates classiques	R1	R2
Clodronate	-Cl	-Cl
Etidronate	-CH <sub>3</sub>	-OH
Tiludronate	-H	
Bisphosphonates nitrogénés	R1	R2
Alendronate	-OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub>
Ibandronate	-OH	
Pamidronate	-OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>
Risédrionate	-OH	
Zolédronate	-OH	

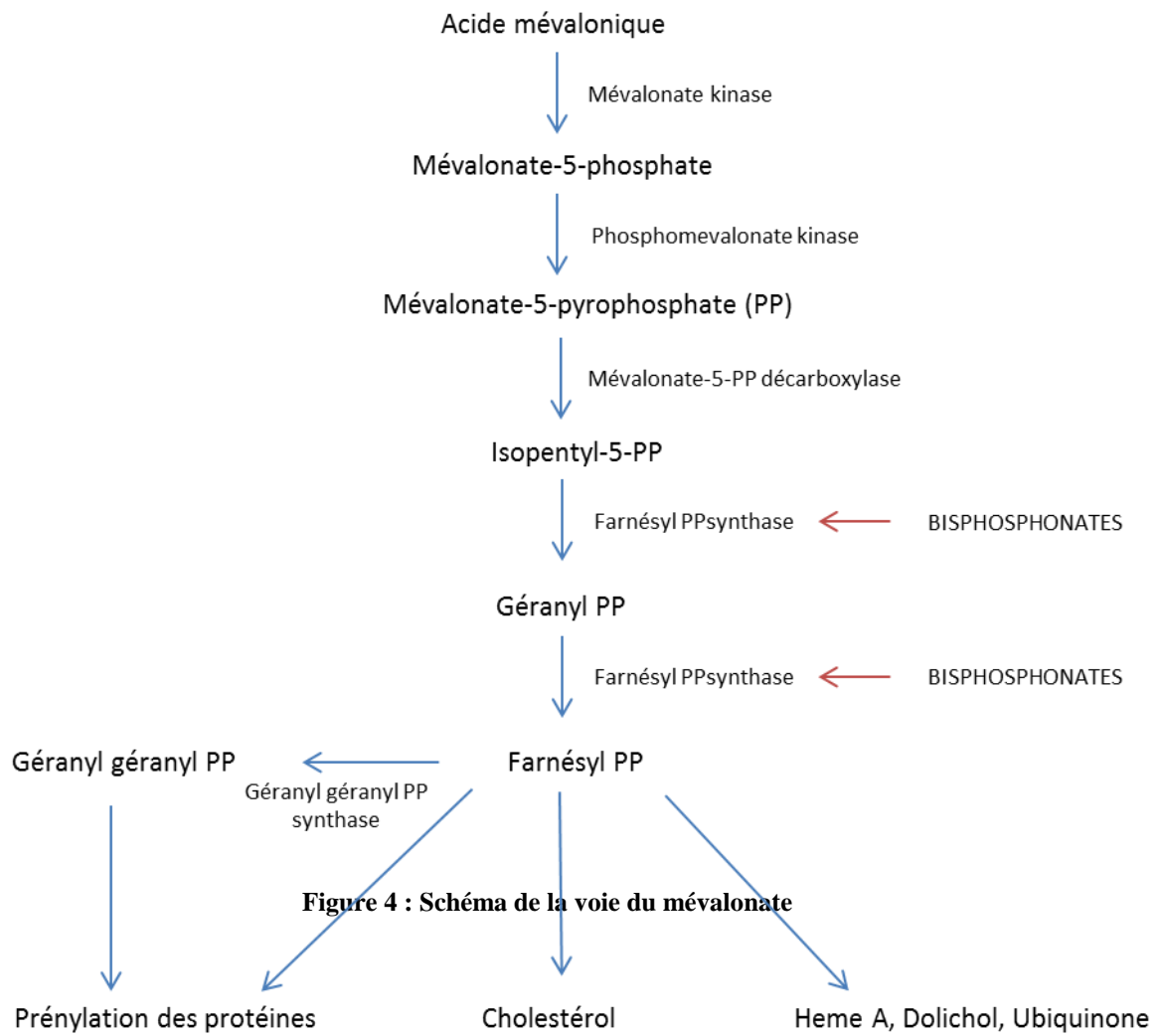
Tableau 1 : Structure chimique des bisphosphonates

### II.1.3. Mécanisme d'action

Les bisphosphonates inhibent la résorption osseuse en agissant sur le recrutement, la différenciation et l'apoptose des ostéoclastes. La finalité de cette action est une augmentation de la densité minérale osseuse, une diminution du risque de fracture et des douleurs osseuses (4).

Les bisphosphonates nitrogénés, dont fait partie l'AZ, inhibent une enzyme clé qui est la farnésyl-pyrophosphate synthase (FPPS), présente dans les ostéoclastes. Cette enzyme intervient dans la voie du mévalonate, et son inhibition va bloquer la biosynthèse de farnésyl-pyrophosphate (FPP) et de géranylgeranyl-pyrophosphate (GGPP) (Figure 4). Ces lipides isoprénoïdes sont nécessaires à la prénylation et à l'activation de protéines de signalisation, dont certaines jouent un rôle dans la régulation des fonctions cellulaires (différenciation, migration ou prolifération). L'AZ en inhibant la FPPS, inhibe l'activité des ostéoclastes et réduit ainsi la résorption osseuse (3,4).





**Figure 4 : Schéma de la voie du mévalonate**

#### II.1.4. Indication de l'acide zolédronique

L'AZ a obtenu une AMM dans plusieurs indications :

- Ostéoporose post-ménopausique
- Ostéoporose masculine de l'adulte
- Maladie de Paget
- Prévention des complications osseuses chez des patients adultes atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse
- Hypercalcémie induite par des tumeurs chez l'adulte

Il existe deux présentations de l'AZ : un dosage à 4 mg indiqué dans une situation carcinologique et un dosage à 5 mg pour les situations non carcinologiques. La posologie de l'AZ varie selon les indications. Il est administré, par voie intraveineuse, 1 fois par an dans le cadre de l'ostéoporose, 1 fois toutes les 3 à 4 semaines pour la prévention des complications osseuses dans un contexte de cancer, et en prise unique, renouvelable, pour les hypercalcémies malignes et pour la maladie de Paget.

#### II.1.5. Principaux effets indésirables

Les effets indésirables les plus importants identifiés avec l'AZ sont les suivants : atteinte de la fonction rénale (fréquent ;  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), ostéonécrose de la mâchoire (peu fréquent ;  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), réaction de phase aiguë (rare ;  $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), hypocalcémie (fréquent), fibrillation auriculaire (peu fréquent), anaphylaxie (peu fréquent), pneumopathie interstitielle (rare).

Depuis la mise sur le marché de l'AZ, des cas de fractures fémorales atypiques ont été rapportés, de façon commune à la classe des bisphosphonates (5).

En revanche, il est à noter que les événements thromboemboliques veineux ne sont pas attendus avec l'AZ.

## II.2. Maladie thromboembolique veineuse

La MTEV est une pathologie fréquente et grave, parfois fatale, qui se manifeste cliniquement par la survenue de thrombose veineuse profonde, dont la complication immédiate est l'embolie pulmonaire (1).

Une étude, réalisée dans le Finistère sur 1 an, rapporte une incidence de 1.8 cas pour 1 000 patients-année. Cette incidence augmente avec l'âge des patients jusqu'à atteindre 10 cas pour 1 000 patients-année à partir de 75 ans (6).

En 2010, l'incidence annuelle d'EP/TVP des patients hospitalisés était de 85.5 pour 100 000 patients hospitalisés, en France. Cette incidence augmentait avec l'âge et s'est révélée supérieure chez les hommes par rapport aux femmes, avec un taux d'incidence de 78.6 et de 73.5 pour 100 000 patients-année, respectivement. Le taux brut de mortalité a été évalué à 8.1 pour 100 000 patients-année (1).

En 2009, Breart *et al* (7) ont évalué l'incidence d'évènements thromboemboliques veineux chez les femmes de plus de 50 ans, atteintes d'ostéoporose et non traitées, à 5.6 pour 1 000 patients-année.

Le principal facteur de risque de MTEV est l'âge, mais de nombreux autres facteurs sont rapportés (Tableau 2) (6).

Facteurs de risque majeurs	Facteurs de risque modérés ou faibles
Âge	Chirurgie arthroscopique
Fracture de hanche ou de la jambe	Cathéters veineux centraux
Chirurgie de la hanche ou du genou	Chimiothérapie
Chirurgie générale majeure	Insuffisance cardiaque congestive, insuffisance respiratoire
Polytraumatismes	Traitement hormonal
Traumatisme médullaire	Cancer, syndromes myéloprolifératifs, hémoglobinurie paroxystique nocturne
	Accident vasculaire cérébral
	Post-partum
	Antécédent de maladie veineuse thromboembolique
	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
	Immobilisation de plus de 3 jours
	Chirurgie laparoscopique
	Obésité
	Grossesse
	Varices

**Tableau 2 : Facteurs de risque acquis de la maladie veineuse thromboembolique**

## II.3. Le système de pharmacovigilance

### II.3.1. Missions de la pharmacovigilance

L'article R5121-150 du Code de la Santé Publique indique que « la pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable (EI) résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain » (8) qu'il soit potentiel ou avéré, à l'aide de techniques d'identification, d'évaluation et de prévention des EI.

L'activité de la pharmacovigilance repose sur :

- Le recueil, basé sur la notification spontanée, des effets indésirables par les professionnels de santé, les patients et associations agréées de patients et les industriels, avec l'appui du réseau des 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV).
- L'enregistrement et l'évaluation de ces informations.
- La mise en place d'enquêtes ou d'études pour analyser les risques, la participation à la mise en place et au suivi des plans de gestion de risques.
- L'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament, en fonction des données recueillies.
- La prise de mesures correctives (précautions ou restrictions d'emploi, contre-indications, voire retrait du produit) et la communication vers les professionnels de santé et le public.
- La communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament.
- La participation à la politique de santé publique de lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse.

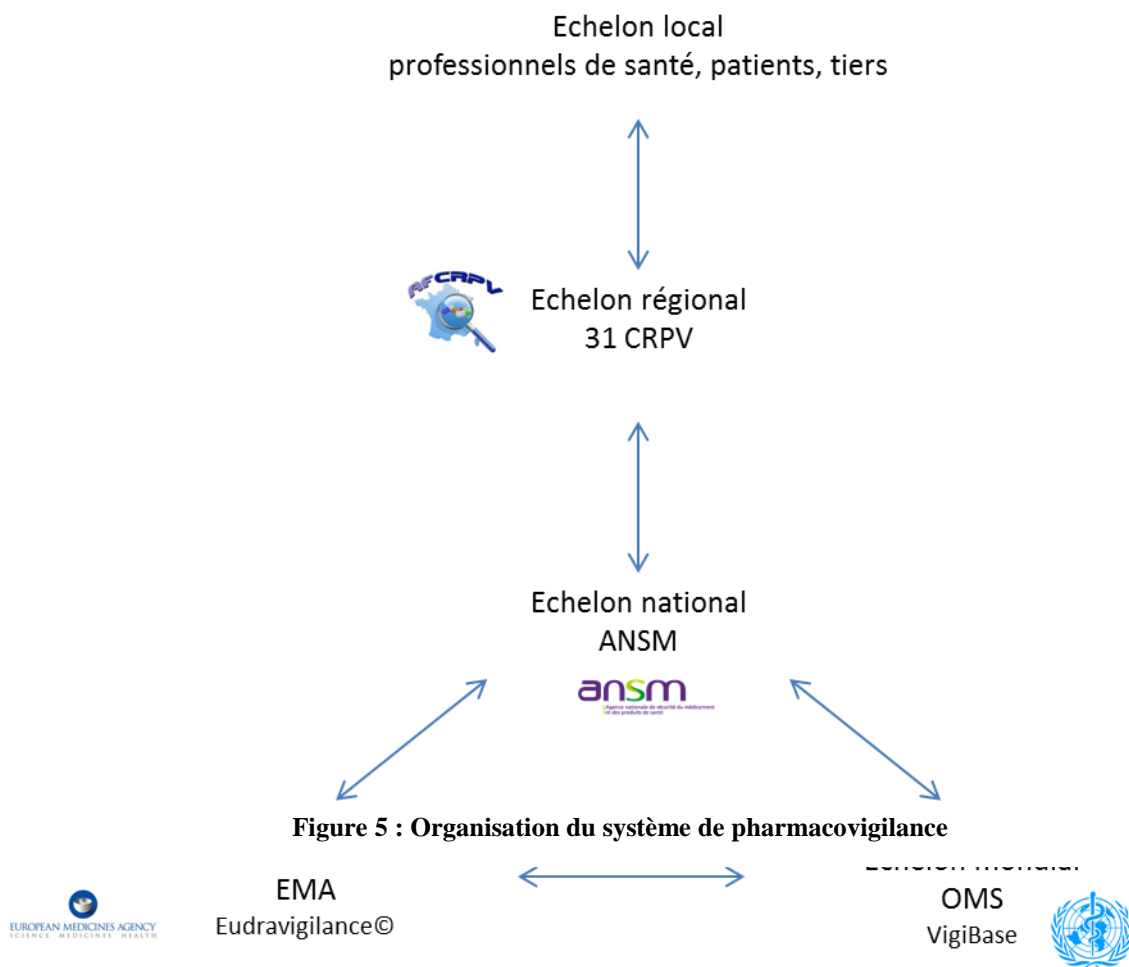
Tout EI, qu'il soit grave ou non, attendu ou inattendu, doit obligatoirement être déclaré par les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens, qu'ils aient ou non prescrit ou dispensé le médicament (9). Depuis juin 2011, les professionnels de santé, autres que ceux cités précédemment, les patients et associations de patients peuvent déclarer un EI supposé médicamenteux, au CRPV correspondant à leur territoire géographique (10). Depuis mars

2017, il est également possible de réaliser un signalement en ligne par le portail du Ministère de la santé. Toutes ces mesures ont été prises afin d'inciter les professionnels de santé ainsi que les patients à déclarer les EI supposés médicamenteux. En effet, plusieurs études ont montré que moins de 10% des EI sont notifiés (11,12). L'augmentation du taux de notification d'EI pourrait accélérer la détection de potentiels signaux de pharmacovigilance et ainsi améliorer la mise en place de mesures correctives.

### II.3.2. Organisation de la pharmacovigilance

Le système de pharmacovigilance s'organise sur plusieurs niveaux (Figure 5) :

- 1- Un échelon local avec les professionnels de santé, les patients et associations de patients qui notifient les EI.
- 2- Un échelon régional avec un réseau de 31 CRPV répartis sur tout le territoire français, pour favoriser les échanges de proximité entre les professionnels de santé. Chaque CRPV recueille, analyse et enregistre dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) les déclarations d'EI spontanées ou sollicitées, correspondant à son territoire géographique. Au préalable, chaque déclaration est documentée, analysée et le lien de causalité entre l'EI présumé et le(s) médicament(s) suspectés est évalué. Chaque dossier est transmis à l'EMA (European Medicines Agency), à l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) et aux laboratoires pharmaceutiques concernés par la déclaration. Ils ont également pour mission d'informer les professionnels de santé, d'apporter des renseignements sur le médicament, et notamment son utilisation pendant la grossesse et l'allaitement, de réaliser des expertises scientifiques et la formation des futurs professionnels de santé.
- 3- Un échelon national, représenté en France par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM). Le rôle de cette agence est d'assurer l'évaluation de toutes les déclarations d'EI qui lui sont transmises, l'information des professionnels de santé des procédures et des recommandations mises en place, la coordination de l'activité des CRPV et la mise en place de groupes de réflexions scientifiques et méthodologiques.
- 4- Un échelon européen représenté par l'EMA qui coordonne les activités de pharmacovigilance, c'est-à-dire les déclarations des EI et des signaux d'alerte émis par les pays européens. La base de données Eudravigilance®, mise en place en 2001, regroupe tous les EI déclarés en Europe.
- 5- Un échelon international représenté par l'OMS avec une base internationale, Vigibase, colligeant toutes les déclarations d'EI émises par l'Asie, l'Europe, l'Amérique, l'Afrique et l'Océanie.





## II.4. Base de données internationale de pharmacovigilance VigiBase

Le système mondial de surveillance des EI a été instauré dans les années soixante par l'OMS, suite au scandale du Thalidomide. La base mondiale de pharmacovigilance connue aujourd'hui sous le nom de VigiBase a été créée en 1971. Les signalements d'EI également appelés « rapports de sécurité de cas individuels » (ICSR) et enregistrés dans VigiBase proviennent des professionnels de santé, des patients et des associations de patients (13).

Les cas enregistrés dans VigiBase, permettent de détecter, à l'échelon mondial, des nouveaux signaux de pharmacovigilance, et de collecter des informations relatives aux EI, comme le délai de survenue, la gravité, l'évolution. D'autres informations sont disponibles comme par exemple : les données démographiques des patients, les médicaments suspectés, en interaction et les traitements dits concomitants, etc...

Chaque événement rapporté est codé selon les termes du dictionnaire médical des activités de réglementation (MedDRA), qui est hiérarchisé comme suit :

- SOC (System Organ Class) ; exemple : « Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales »
- HLGT (High-Level Group Terms) ; exemple : « Troubles vasculaires pulmonaires »
- HLT (High-Level Terms) ; exemple : « Thromboses et embolies pulmonaires »
- PT (Preferred Terms) ; exemple : « Embolie pulmonaire »
- LLT (Lowest Level Terms) ; exemple : « Embolie pulmonaire »

C'est à l'aide de ce dictionnaire que l'EI est recherché dans la base, en sélectionnant un terme plus ou moins général.

Les médicaments sont classifiés selon leurs codes ATC (système de classification anatomique, thérapeutique et chimique), dans le dictionnaire WHO-drug.

### III. MATERIEL ET METHODE

#### III.1. Analyse descriptive

Une étude rétrospective recensant les cas d'EP/TVP sous AZ a été menée au sein de la base internationale de pharmacovigilance Vigibase, depuis la date de commercialisation de l'AZ jusqu'au 12/06/2018.

L'objectif principal est d'évaluer le nombre de cas d'EP/TVP sous AZ, codé en tant que médicament suspect/interaction.

L'objectif secondaire est d'isoler et analyser les cas les plus pertinents, en éliminant les facteurs de risque connus d'EP/TVP.

##### III.1.1. Source de données

Les données utilisées dans cette étude proviennent de Vigibase. Une demande d'extraction de tous les EI notifiés sous AZ, en tant que médicament codé suspect ou interaction, et en tant que médicament codé suspect, interaction ou concomitant, a été demandée auprès de Vigibase (Tableau 3).

Substance:	Acide zolédronique
Participation médicamenteuse:	1e recherche: Suspect/Interaction 2e recherche: Suspect/Interaction/Concomitant
Terminologie:	MedDRA
Reactions:	Toutes
Pays:	Tous
Années:	Toutes

**Tableau 3 : Critères de recherche pour la requête auprès de Vigibase**

### III.1.2. Logiciels et statistiques

Les données nous ont été transmises sous forme de fichiers Excel®, qui ont été la base de notre travail pour l'analyse des différents paramètres étudiés.

### III.1.3. Codes MedDRA

Le but de cette étude est d'analyser les cas d'EP/TVP sous AZ. Pour cela les termes PT utilisés, pour les requêtes, sont les suivants : "deep vein thrombosis" et "pulmonary embolism".

### III.1.4. Paramètres étudiés

Tous les cas d'EP/TVP sous AZ, déclarés et retenus dans notre étude, ont été analysés dans un premier temps de manière générale :

- Concernant le patient : son âge et son sexe.
- Concernant l'AZ : son indication et sa posologie.
- Concernant l'EI : son libellé, sa gravité, ses critères de gravité.

Un cas est considéré grave si un ou plusieurs critères de gravité est (sont) présent(s) :

- ❖ Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
- ❖ Mise en jeu du pronostic vital
- ❖ Décès
- ❖ Incapacité ou invalidité
- ❖ Anomalie congénitale
- ❖ Autre situation médicalement significative (exemple : changement de ligne de traitement entraînant une perte de chance pour le patient).

Une analyse plus détaillée est réalisée dans un 2<sup>ème</sup> temps, après élimination des facteurs de risque connus de thromboembolie veineuse. Pour les cas retenus, les données analysées sont les suivantes :

- Concernant le patient : son âge et son sexe.
- Concernant l'AZ : son indication, son éventuel arrêt.

- Concernant l'EI : son libellé, son délai de survenue, son évolution et sa gravité.

### III.1.5. Elimination des facteurs de risque

Afin d'analyser les cas les plus pertinents d'EP/TVP sous AZ, les facteurs de risque connus ont été éliminés. Ceux qui ont pu l'être sont : la présence d'une situation cancéreuse, l'âge ( $\geq 75$  ans), un antécédent de MTEV et les traitements à risque thrombogène.

#### III.1.5.1. Situation cancéreuse

L'élimination du facteur de risque "cancer" est réalisé à partir des éléments suivants :

- Présence d'un médicament anticancéreux codé en tant que suspect, interaction ou concomitant. La recherche est effectuée à l'aide des codes ATC (Tableau 4).
- Indication dans un contexte carcinologique (Annexe I).
- Lorsque l'indication est inconnue, la posologie et la fréquence d'administration permettent de déterminer si l'AZ est administré dans le cadre d'une pathologie maligne ou non. Par exemple, dans les complications osseuses dans le cadre d'une pathologie maligne, l'AZ est administré à la dose de 4 mg tous les mois.

Code ATC	Médicaments
G03H	Anti-androgène
G03CB02	Diéthylstilbestrol
L01	Antinéoplasiques
L02AB	Progestatifs
L02AE	Analogues de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophines
L02B	Antihormones et apparentés
L04AX02	Thalidomide
L04AX03	Méthotrexate
L04AX04	Lenalidomide
L04AX06	Ponalidomide
M05BX04	Dénosumab
V10X	Autres produits radiopharmaceutiques à usage thérapeutique
ATC= système de classification anatomique, thérapeutique et chimique	

**Tableau 4 : Médicaments indiqués dans le traitement d'une pathologie cancéreuse**

### III.1.5.2. L'âge

Un tri des signalements a été réalisé pour éliminer les cas où l'âge est supérieur ou égal à 75 ans. Lorsque cette donnée est inconnue, les cas sont exclus.

### III.1.5.3. Antécédent de maladie thromboembolique veineuse.

Les antécédents des patients ne sont pas disponibles dans les requêtes. Pour pallier à ce problème, une analyse a été réalisée en identifiant les traitements par leurs classes ATC. Par exemple en passant par la classe ATC B01, regroupant les traitements antithrombotiques, il est possible d'éliminer les cas pour lesquels un médicament indiqué dans le traitement ou la prévention de MTEV est présent.

#### III.1.5.4. Les traitements thrombogènes

La prescription concomitante d'un traitement connu pour être thrombogène est un facteur de risque de MTEV (14). Les cas concernés par la présence de ces traitements sont identifiés à l'aide du code ATC (Tableau 5).

Code ATC	Médicaments
B03XA	EPO
G03A	Contraceptifs hormonaux
G03CB02	Diéthylstilbestrol
G03CX01	Tibolone
G03HA01	Cyprotérone
G03XA01	Danazol
G03XC	Antiestrogènes
L04AA	Immunodépresseurs
M05BX03	Ranélate de strontium
N05A	Neuroleptiques
ATC= système de classification anatomique, thérapeutique et chimique	

**Tableau 5 : Médicaments à potentiel thrombogène connu**

### III.2. Analyse statistique à partir d'une méthode cas/non cas.

La sous notification des EI est inhérente au système de pharmacovigilance, car celui-ci repose sur la notification spontanée. Il est établi que seuls 5 à 10% des EI seraient notifiés (12). Les études cas/non cas, aussi appelées études de disproportionnalité, permettent de se soustraire à ce problème, à l'aide de l'analyse des bases de données de pharmacovigilance. L'objectif principal de ces études est d'évaluer l'existence ou non d'un signal de pharmacovigilance, le plus précocement après la mise sur le marché du médicament. Ces études ont pour avantage l'évaluation d'EI rares, voire très rares, car elles ne nécessitent pas un nombre important de notifications pour être réalisées. De plus, elles permettent l'évaluation en condition réelle d'utilisation du médicament, ce qui n'est pas le cas lors des essais cliniques. Ces études permettent donc de détecter rapidement des signaux de pharmacovigilance, qui seront par la suite confirmés ou non à l'aide d'études observationnelles.

L'objectif de cette étude est de déterminer s'il existe un signal de pharmacovigilance montrant une augmentation du risque d'EP/TVP sous AZ.

Pour cela une étude cas/non cas est réalisée, par le calcul d'un rapport de cotes de notifications, aussi appelé *reporting odd ratio* (ROR), mesurant la force de disproportionnalité. Les données sont obtenues de 2 manières :

- Les requêtes pour les calculs du ROR, sans ajustement sur l'indication sont réalisées sur la base de données en ligne Vigibase.
- Un ajustement est réalisé sur l'indication ostéoporose et maladie de Paget, à l'aide d'une requête fournie à partir des données de Vigibase.

#### III.2.1. Calcul du reporting odd ratio

Le calcul du ROR est réalisé selon la méthode de Woolf, à l'aide d'un tableau de contingence à double entrée (Tableau 6). On appelle "cas", les notifications de l'EI d'intérêt, alors que les notifications de tous les autres EI sont appelées "non cas". Les nombres de notifications retrouvés dans ce tableau correspondent :

- Aux "cas" exposés au médicament d'intérêt (A)
- Aux "non cas" exposés au médicament d'intérêt (B)

- Aux "cas" exposés aux autres médicaments (C)
- Aux "non cas" exposés aux autres médicaments (D)

	Effet indésirable d'intérêt "cas"	Tous les autres effets indésirables "non cas"
Médicament d'intérêt	A	B
Tous les autres médicaments	C	D

**Tableau 6 : Tableau de contingence à double entrée pour la méthode cas/non cas**

Pour cette étude, le médicament d'intérêt est l'AZ, et les EI d'intérêt sont les embolies pulmonaires et les thromboses veineuses profondes.

Le calcul du ROR est réalisé à partir du tableau de contingence, selon la formule suivante :

$$\text{ROR} = (A * D) / (C * B)$$

Si le ROR obtenu est :

- Supérieur à 1 : il y a plus de cas notifiés avec le médicament d'intérêt, par rapport aux autres médicaments. Plus la valeur du ROR est grande, plus la disproportionnalité est grande.
- Inférieur à 1 : il y a moins de cas notifiés avec le médicament d'intérêt, par rapport aux autres médicaments.
- Égale à 1 : il y a autant de cas notifiés avec le médicament d'intérêt et avec les autres médicaments.

Le ROR est interprété avec son intervalle de confiance (IC) à 95%, calculé de la manière suivante :

$$\text{IC} = (e)^{\text{LN (ROR)} \pm 1,96(1/A+1/B+1/C+1/D)1/2}$$



La disproportionnalité de notifications est statistiquement significative, si l'IC ne comprend pas la valeur 1. Si la borne inférieure de l'IC est inférieure ou égale à 1 pour un ROR supérieur à 1, la disproportionnalité n'est pas significative.

Un ajustement sur les facteurs de confusions (âge et/ou sexe) est réalisé, afin de déterminer si le ROR est toujours supérieur à 1, et le cas échéant si la disproportionnalité est statistiquement significative.

### III.2.2. Témoin positif et témoin négatif

La méthode cas/non cas de cette étude est validée à l'aide d'un témoin positif et d'un témoin négatif.

Le tamoxifène, anti-estrogène indiqué dans le cancer du sein, est choisi comme témoin positif. La survenue d'EP/TVP est rapportée dans les mentions légales de ce médicament (2).

Le diazépam, anxiolytique dérivé des benzodiazépines, est utilisé comme témoin négatif. Les EP/TVP ne font pas partie des EI connus avec ce médicament (2).

### III.2.3. Méthode de requête dans Vigibase

#### III.2.3.1. Calcul du ROR sans ajustement selon l'indication

##### a. Les effets indésirables

Afin de cibler au mieux l'objet de la recherche, il a été choisi de faire la requête des effets indésirables à l'aide des termes PT suivants :

- « Pulmonary embolism » ; contenu dans le SOC affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (SOC principal) et dans le SOC affections vasculaires.
- « Deep vein thrombosis » ; contenu dans le SOC affections vasculaires.

##### b. Les médicaments

Parmi tous les signalements d'évènements indésirables enregistrés dans Vigibase, certains médicaments suspectés n'ont pas de code ATC, comme par exemple les préparations

magistrales. Il a été décidé de s'affranchir de ces médicaments. Pour cela, les requêtes, nécessitant de prendre en compte tous les médicaments, sont réalisées en sélectionnant toutes les classes ATC, dans le dictionnaire WHO-drug. Le résultat obtenu concerne alors tous les médicaments avec un code ATC, qui sont codés en tant que suspect ou interaction. Pour obtenir les cas où les médicaments sont codés en tant que suspect, interaction ou concomitant, il est nécessaire de sélectionner la mention "include concomitant".

#### c. Ajustement selon l'âge et le sexe

Un ajustement sur l'âge et/ou le sexe, qui sont des facteurs de confusion, est réalisé afin de déterminer si le ROR est toujours supérieur à 1, et le cas échéant si la disproportionnalité est statistiquement significative.

Sur la base de données en ligne, il est possible de filtrer les déclarations par tranche d'âge et par sexe. Les ajustements sont faits de la manière suivante :

- Les patients de 75 ans et plus
- Les patients strictement de moins de 75 ans
- Les patients de sexe féminin
- Les patients de sexe féminin, de 75 ans et plus
- Les patients de sexe féminin, strictement de moins de 75 ans
- Les patients de sexe masculin
- Les patients de sexe masculin, de 75 ans et plus
- Les patients de sexe masculin, strictement de moins de 75 ans

#### III.2.4. Calcul du ROR avec ajustement sur l'indication

Un ajustement sur l'indication ostéoporose puis sur les indications ostéoporose et maladie de Paget est réalisé, afin d'éliminer les cas où l'AZ est indiqué dans le cadre d'un cancer, qui est un facteur de risque d'évènement thromboembolique. Il a été décidé d'inclure les cas où l'AZ est indiqué dans la maladie de Paget afin d'évaluer de manière plus large le ROR. Pour cela, une extraction des cas a été envoyée par Vigibase selon les mêmes critères de recherche rapportés dans le Tableau 3 mais à une date ultérieure.

Le facteur de risque "cancer" est éliminé comme précédemment (cf partie III.1.5.1) :

- Présence d'un médicament anticancéreux codé en tant que suspect, interaction ou concomitant. La recherche est effectuée à l'aide des codes ATC (Tableau 4).
- Indication dans un contexte carcinologique (Annexe I).
- Lorsque l'indication est inconnue, la posologie et la fréquence d'administration permettent de déterminer si les traitements sont administrés dans le cadre d'une pathologie maligne ou non.

Enfin, seuls les cas où l'AZ est indiqué dans l'ostéoporose puis dans l'ostéoporose et la maladie de Paget sont inclus. Lorsque l'indication est inconnue, la posologie et la fréquence d'administration permettent d'évaluer si les traitements sont prescrits dans l'ostéoporose ou la maladie de Paget. De plus, lorsqu'un médicament thrombogène était présent, les cas ont été exclus.

## **IV. RESULTATS**

### **IV.1. Analyse descriptive**

Cette étude rétrospective sur les EP/TVP, liées à un traitement par AZ, a été réalisée sur les cas enregistrés dans la base internationale de pharmacovigilance VigiBase, depuis la date de commercialisation de l'AZ jusqu'au 12 juin 2018, date à laquelle les requêtes ont été réalisées. Les résultats de cette analyse sont reportés dans le Tableau 7.

Quatre cent quatre-vingt neuf cas ont été notifiés sous AZ, codé en tant que médicament suspect ou interaction. Pour 79 (16%) de ces déclarations, une embolie pulmonaire et une thrombose veineuse profonde sont rapportées, soit un total de 568 effets indésirables. Parmi les 489 notifications d'EP/TVP, l'AZ est le seul médicament suspecté dans 230 cas (47%).

#### **IV.1.1. Caractéristiques sociodémographiques**

Parmi les 489 déclarations d'EP/TVP sous AZ, les femmes (n=301) représentent la majorité des patients. Le sexe est inconnu pour 8 patients.

Lorsque les données sont connues (n=306), l'âge moyen est de 64 ans et l'âge médian est de 65 ans, avec des âges extrêmes à 25 et 90 ans.

#### **IV.1.2. Caractéristiques des cas**

La majorité des cas notifiés sont des cas graves (n=458, soit 94%). Pour 455 (99%) d'entre eux, le/les critère(s) de gravité sont renseignés, soit un total de 892 critères rapportés (inconnu pour 34 cas). Les 3 principaux critères de gravité sont les autres situations médicalement significatives avec 374 cas (42%), l'hospitalisation ou la prolongation d'hospitalisation avec 292 cas (33%), puis le décès avec 188 cas (21%).

<b>Age (années)</b>		
Moyenne (± écart type) : 64 (± 13)	Médiane : 65	Min/Max : 25/90
	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Sexe</b>		
Femmes	301	37%
Hommes	180	62%
Inconnu	8	1%
Total	489	100%
<b>Gravité</b>		
Non grave	31	6%
Grave	458	94%
Total	489	100%
<b>Critères de gravité (n=893)</b>		
Autre situation médicalement significative	374	42%
Hospitalisation/prolongation d'hospitalisation	292	33%
Décès	188	21%
Incapacité ou invalidité	22	3%
Mise en jeu du pronostic vital	16	2%
Total	892	100%

**Tableau 7 : Caractéristiques des patients et des 489 cas d'EP/TVP sous AZ S/I**

#### IV.1.3. Cas où l'acide zolédronique est le seul médicament suspecté.

Parmi les 489 cas d'EP/TVP, l'AZ est le seul médicament suspecté dans 230 cas (47%). Les caractéristiques de ces 230 cas sont reportées dans le Tableau 8.

Pour 93 (40%) de ces 230 cas, il n'y a pas de traitement anti cancéreux codé en suspect, interaction ou concomitant, et l'AZ est indiqué dans une situation autre que celle d'un cancer. Pour 9 (10%) de ces 93 cas, une embolie pulmonaire et une thrombose veineuse profonde sont rapportés, ce qui donne un total de 102 effets indésirables. L'évolution est inconnue pour plus de la moitié d'entre eux (n=57).

##### IV.1.3.1. Caractéristiques sociodémographiques

Pour ces 93 cas hors cancer, les femmes (76%) sont majoritaires par rapport aux hommes (21%), l'âge est inconnu pour 3 (3%) cas, et l'âge médian est de 74,5 ans [40-90].

##### IV.1.3.2. Caractéristiques des cas

Quatre-vingt-un (87%) de ces signalements sont des cas graves et les critères de gravité (n=121) les plus retrouvés sont les autres situations médicalement significatives (35%) et l'hospitalisation ou la prolongation d'hospitalisation (33%). Les critères de gravité sont inconnus pour 5 cas.

Pour 30 (32%) cas d'EP/TVP, la date de début de l'AZ et la date d'apparition des EP/TVP permettent de déterminer le délai médian de survenue qui est de 3,5 mois [1 jour ; 46 mois]. Quatre cas ont été exclus car la date de début de l'AZ est ultérieure à la date de survenue de l'évènement.

<b>Age (années)</b>		
Moyenne ( $\pm$ écart type) : 73 ( $\pm$ 10)	Médiane : 75	Min/Max : 40/90
	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Sexe</b>		
Femmes	71	76%
Hommes	19	21%
Inconnu	3	3%
Total	93	100%
<b>Gravité</b>		
Non grave	12	13%
Grave	81	87%
Total	93	100%
<b>Critères de gravité (n=121)</b>		
Autre situation médicalement significative	42	35%
Hospitalisation/prolongation d'hospitalisation	40	33%
Décès	28	23%
Incapacité ou invalidité	2	2%
Mise en jeu du pronostic vital	9	7%
Total	121	100%
<b>Délai de survenue des EP/TVP</b>		
Moyenne ( $\pm$ écart type) : 12 mois ( $\pm$ 10)	Médiane : 3,5 mois	Min/Max : 1 jour/46 mois
<b>Evolution des EP/TVP</b>		
Inconnue	57	56%
Résolu	6	6%
En cours de résolution	9	9%
Résolu avec séquelle	3	3%
Non résolu	5	5%
Décès	22	22%
Total	102	100%

**Tableau 8 : Caractéristiques des patients et des 230 cas d'EP/TVP sous AZ seul médicament suspecté**

Pour les 93 cas d'EP/TVP sous AZ seul médicament suspecté, dans un contexte hors carcinologique, la présence d'un antécédent de MTEV, est rapporté pour 12 cas, puis la présence d'un médicament thrombogène est rapportée pour 1 cas. Parmi les 80 cas restants, l'âge est inconnu pour 35 patients, supérieur ou égale à 75 ans pour 23 patients et inférieur à 75 ans pour 22 patients. Deux cas, sur les 22, sont éliminés car la date de survenue de l'EP/TVP est indiquée comme antérieure à la date de début de l'AZ.

Au total sur les 489 cas d'EP/TVP notifiés dans la base internationale de pharmacovigilance, l'AZ est le seul médicament suspecté pour 230 cas (47%). Après élimination des facteurs de risque connus (cancer, âge supérieur à 75 ans, antécédent de MTEV et présence d'un traitement thrombogène), et des cas non pertinents, 20 cas sont isolés (4.1%) (Cf figure 6).



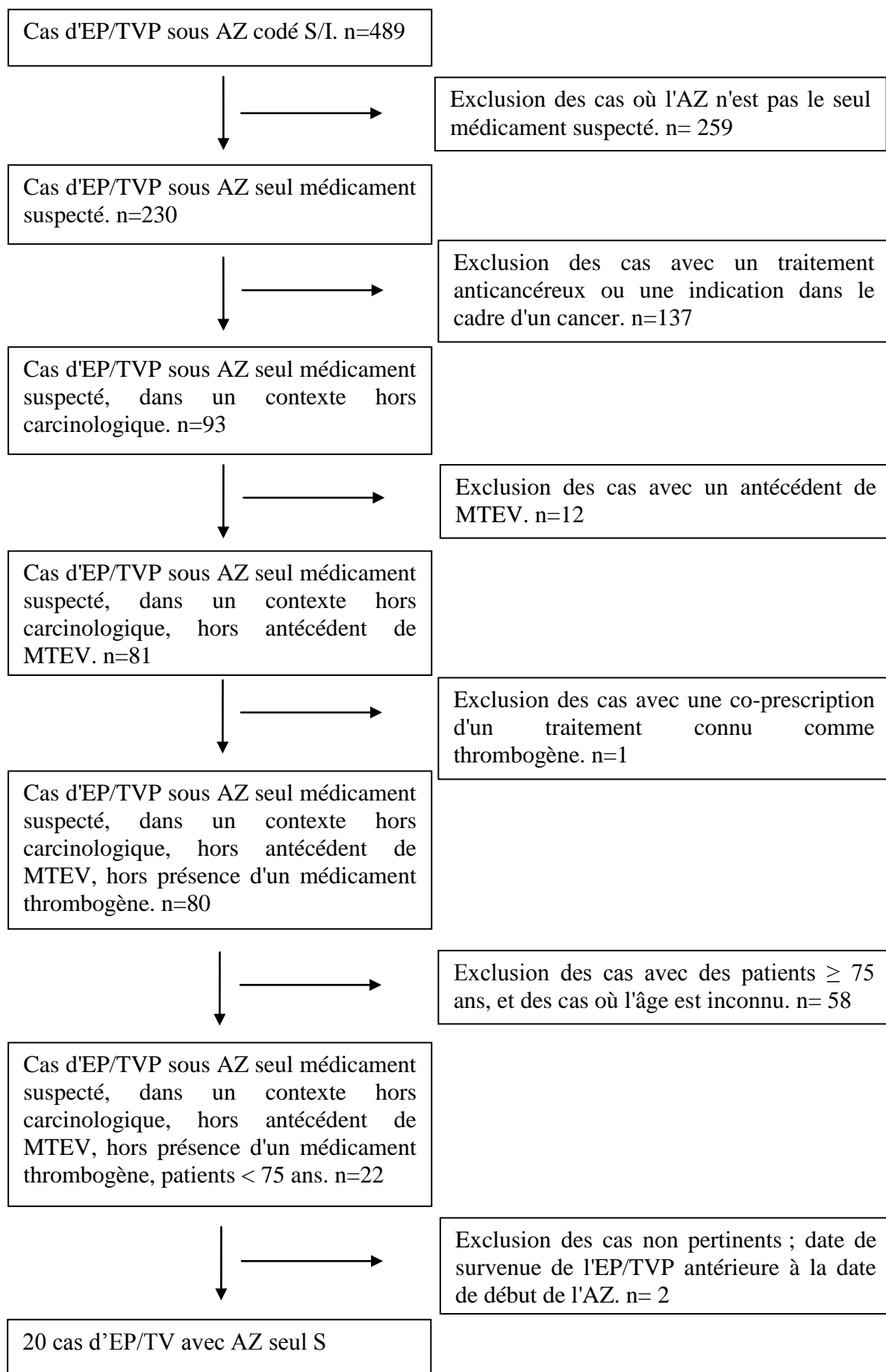


Figure 6 : Logigramme décisionnel

#### IV.1.4. Description des 20 cas

Parmi les 20 cas isolés, depuis les 489 signalements d'EP/TVP sous AZ, les femmes sont majoritaires (n=15), et le sexe n'est pas renseigné pour 2 cas. L'âge médian est de 67,5 ans [40-74]. Dix-sept (85%) de ces 20 cas sont graves, et le (les) critère(s) de gravité sont renseignés pour 15 d'entre eux. L'évolution est connue pour 10 cas ; pour 4 d'entre eux (20%) il s'agit d'un décès et pour 1 cas (5%) une résolution avec séquelle est rapportée. Ces données sont reportées dans le Tableau 9.

N°	Cas Grave	Indication de l'AZ	Critère(s) de gravité	Sexe	Age (années)	Délai de survenue (jours)	Evolution
1	Oui	Ostéoporose	Autre situation	F	74	Inc	Inc
2	Oui	Ostéoporose	Autre situation	F	62	Inc	Inc
3	Oui	Ostéoporose	Autre situation	F	61	Inc	Inc
4	Oui	Ostéoporose	Autre situation	F	66	Inc	Inc
5	Oui	Ostéoporose	Autre situation, Décès	F	64	588	Décès
6	Oui	Ostéoporose	Hospitalisation	F	59	5	Résolu
7	Oui	Inconnue	Autre situation	M	69	Inc	Inc
8	Oui	Inconnue	Inconnu	F	66	696	Décès
9	Non	Inconnue	Non grave	F	71	1387	Inc
10	Oui	Inconnue	Autre situation	Inc	74	Inc	Inc
11	Non	Inconnue	Non grave	F	72	Inc	Non résolu
12	Oui	Inconnue	Autre situation, Hospitalisation	F	73	7	En cours de résolution
13	Oui	Ostéoporose	Décès	F	72	Inc	Inc
14	Oui	Ostéoporose	Autre situation, Hospitalisation, Décès	F	40	Inc	Résolu avec séquelle
15	Oui	Ostéoporose	Autre situation, Hospitalisation	M	54	Inc	Inc
16	Oui	Inconnue	Inconnu	Inc	72	Inc	Décès
17	Oui	Inconnue	Autre situation, Hospitalisation	F	73	Inc	En cours de résolution
18	Non	Inconnue	Non grave	M	62	53	Inc
19	Oui	Ostéoporose	Autre situation, Hospitalisation, Décès	F	69	inc	Décès
20	Oui	Ostéoporose	Autre situation	F	61	1	Résolu

**Tableau 9 : Description des 20 cas où l'AZ est le seul médicament suspecté dans la survenue d'EP/TVP, après élimination des cas avec un contexte carcinologique, la présence d'antécédent de MTEV, la prescription associée de médicament thrombogène, les patients  $\geq 75$  ans et d'âge inconnu, et les cas où la date de début l'AZ est renseignée après la survenue de l'EP/TVP. F= féminin, M= masculin, Inc= inconnu**

#### IV.2. Analyse statistique à partir d'une méthode cas/non cas

En date du 20 août 2018, 17 945 659 notifications d'EI sont enregistrées dans la base internationale de pharmacovigilance.

Le tamoxifène, choisi comme témoin positif, est associé de façon significative à la survenue d'EP/TVP (ROR = 8.3 ; IC 95% = [7.75-8.89]), à l'inverse du diazépam (témoin négatif), pour lequel le ROR est significativement inférieur à 1 (ROR = 0.39 ; IC 95% = [0.31;0.5]).

##### IV.2.1. Calcul du ROR sans ajustement selon l'indication

Le risque d'EP/TVP est augmenté de 64% avec l'AZ (ROR = 1.64 ; IC 95% = [1.50-1.80]), lorsque le calcul du ROR est réalisé avec les cas où il est codé comme médicament suspect ou interaction. Cette tendance existe toujours après une analyse univariée avec ajustement aux cofacteurs âge ou sexe. L'analyse stratifiée (ajustement aux cofacteurs âge et sexe) est également en faveur d'une disproportionnalité de notifications avec un ROR qui reste supérieur à 1 de façon significative, à l'exception des femmes de 75 ans et plus (ROR = 1.31 ; IC 95% = [0.98-1.76]). Ces résultats sont rapportés dans le Tableau 10.

La deuxième analyse, prenant en compte les cas où l'AZ est également codé en tant que médicament concomitant, rapporte une disparité de notifications des EP/TVP en faveur de l'AZ, avec un risque significativement augmenté de 168% (ROR = 2.68 ; IC 95% = [2.52-2.85]). Les ROR obtenus lors de l'analyse univariée et de la stratification restent significativement supérieur à 1. Les résultats sont rapportés dans le Tableau 11.

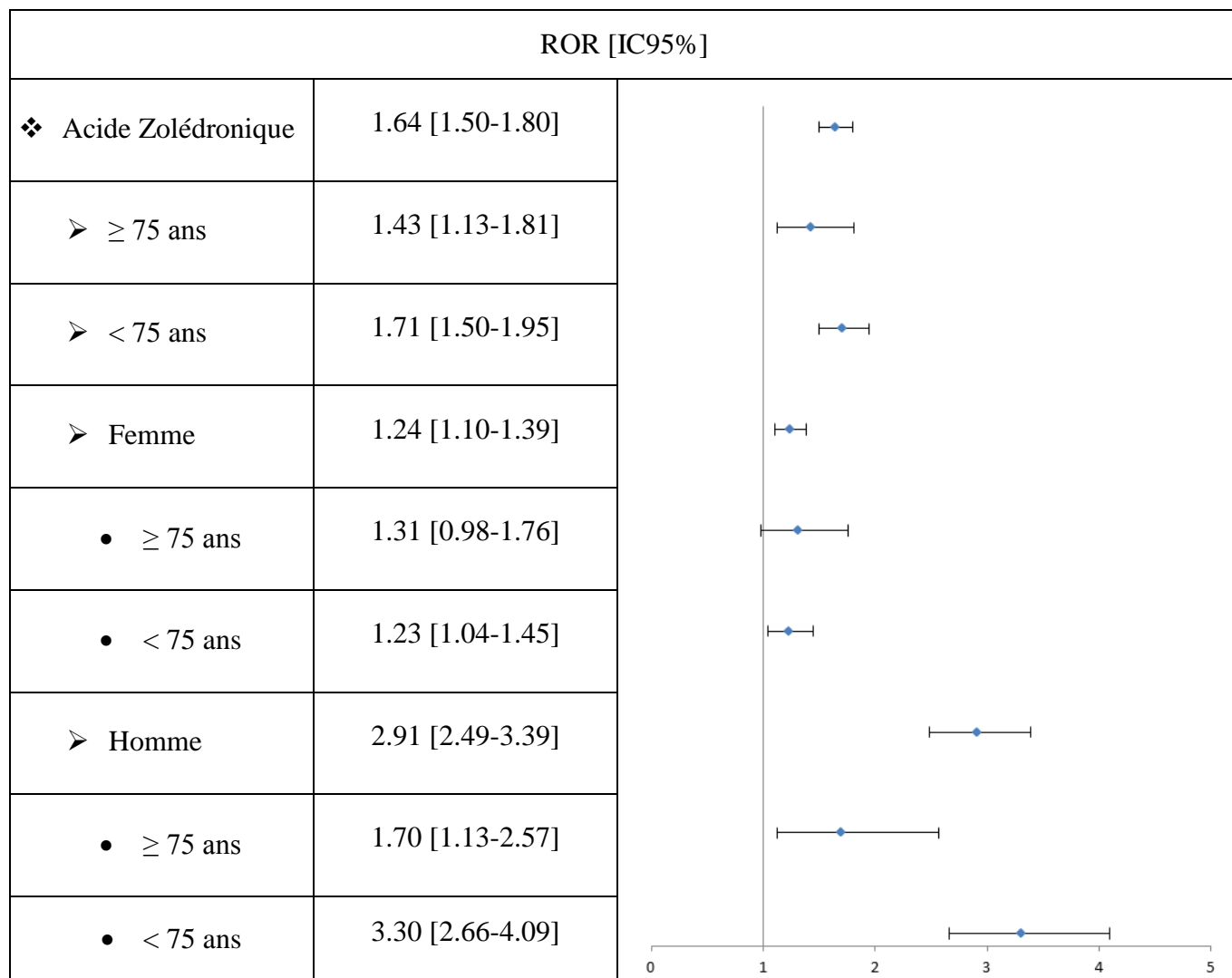
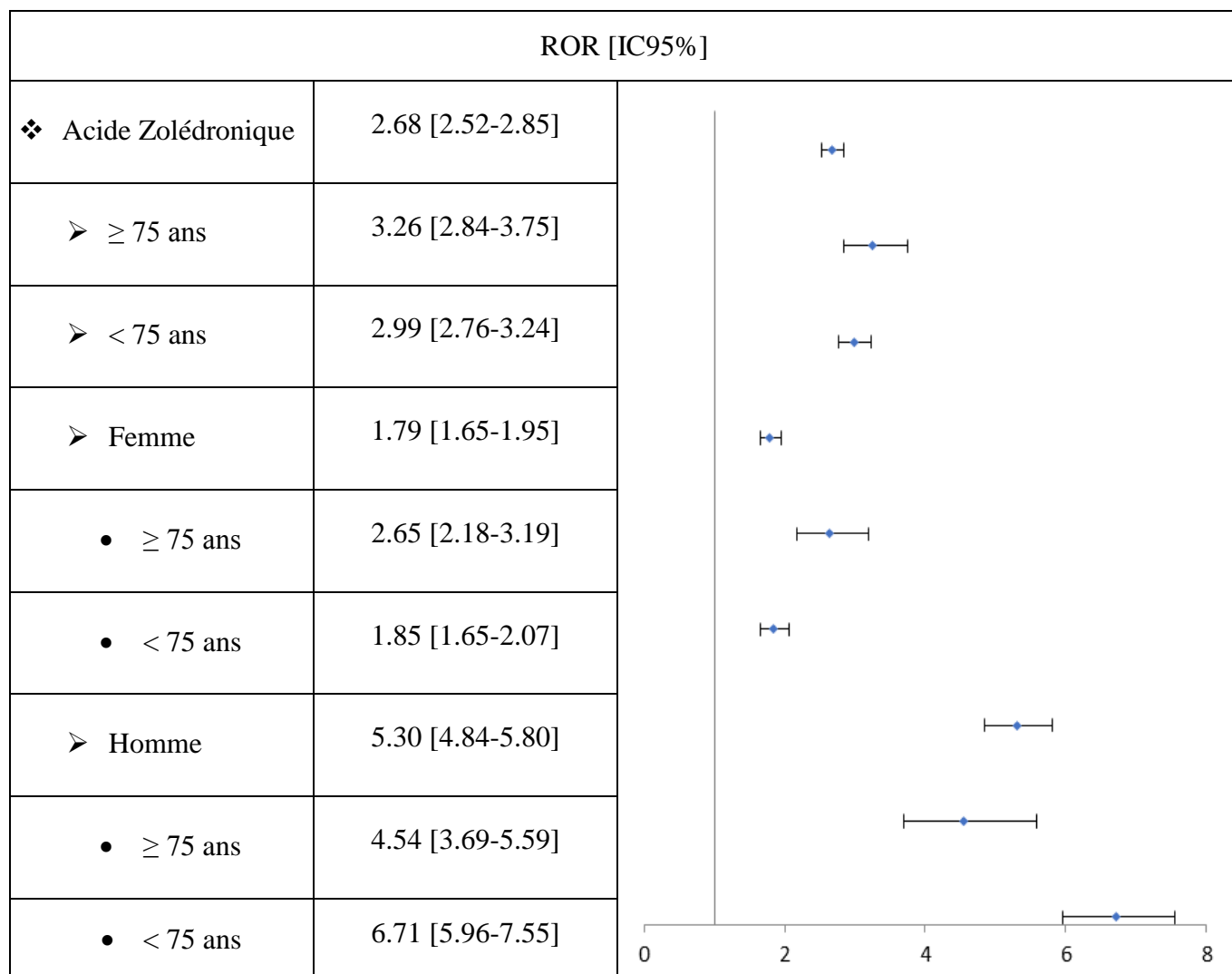


Tableau 10 : Résultats des ROR obtenus, lorsque l'AZ est codé en tant que médicament suspect ou interaction

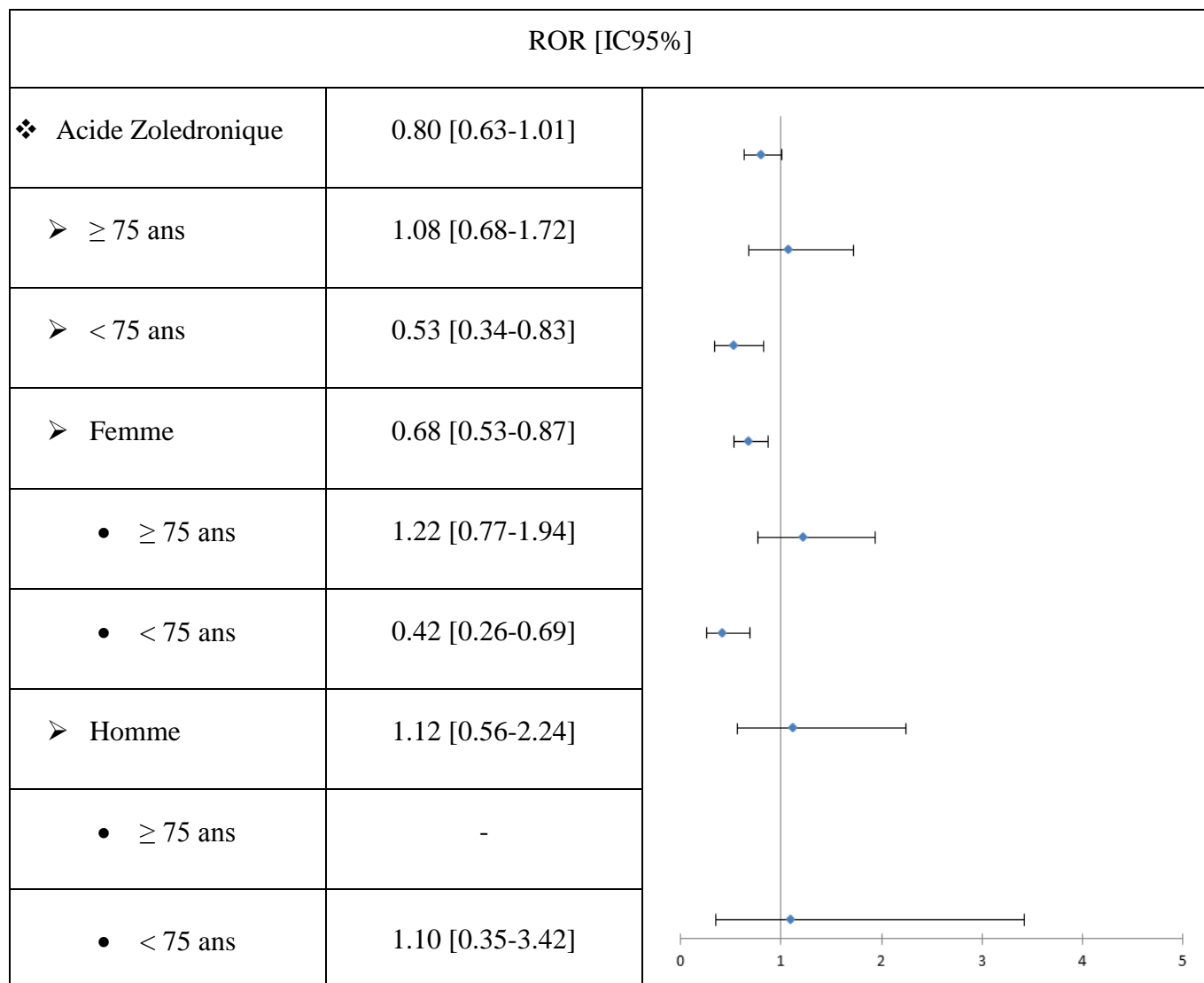


**Tableau 11 : Résultats des ROR obtenus, lorsque l'AZ est codé en tant que médicament suspect, interaction ou concomitant.**

#### IV.2.2. Calcul du ROR lorsque l'acide zolédronique est indiqué dans une situation non carcinologique

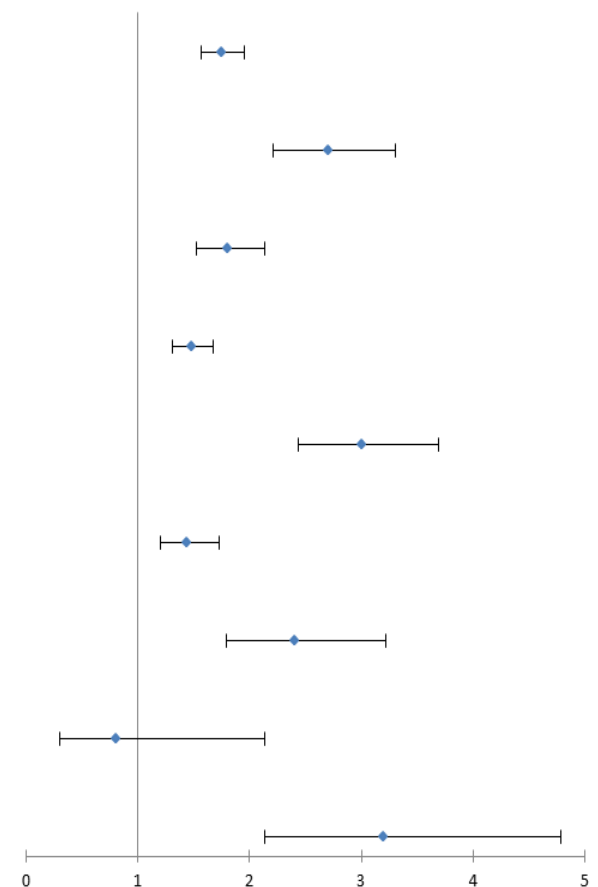
Lorsque l'AZ est indiqué dans une situation non carcinologique (ostéoporose  $\pm$  maladie de Paget), et qu'il est codé comme médicament suspect ou interaction, le risque d'EP/TVP n'est pas augmenté. Les ROR sont soit significativement inférieurs à 1 ou non significatifs (Tableaux 12 et 14). Il n'y a pas de notification de cas d'EP/TVP avec AZ chez les patients de plus de 75 ans. Ainsi le ROR n'a pas pu être calculé.

En revanche, lorsque l'AZ est codé comme médicament suspect, interaction ou concomitant, le risque d'EP/TVP est significativement augmenté de plus de 70%, qu'il soit indiqué seulement dans l'ostéoporose ou dans l'ostéoporose et dans la maladie de Paget. Les ROR sont respectivement de 1.75 (IC95% = 1.57-1.95) et 1.74 (IC95% = 1.56-1.94). Cette tendance est toujours présente après l'analyse univariée, avec ajustement aux cofacteurs âge ou sexe. Le risque est supérieur chez les patients d'au moins 75 ans par rapport à ceux de moins de 75 ans, et chez les hommes par rapport aux femmes. L'analyse stratifiée (ajustement aux cofacteurs âge et sexe) est également en faveur d'une disproportionnalité de notifications avec un ROR qui reste supérieur à 1 de façon significative, à l'exception des hommes de 75 ans et plus (ROR = 0.80 ; IC 95% = [0.30-2.14] dans l'ostéoporose ; ROR = 0.77 ; IC 95% = [0.29-2.06] dans l'ostéoporose et la maladie de Paget). Ces résultats sont rapportés dans les Tableaux 13 et 15.

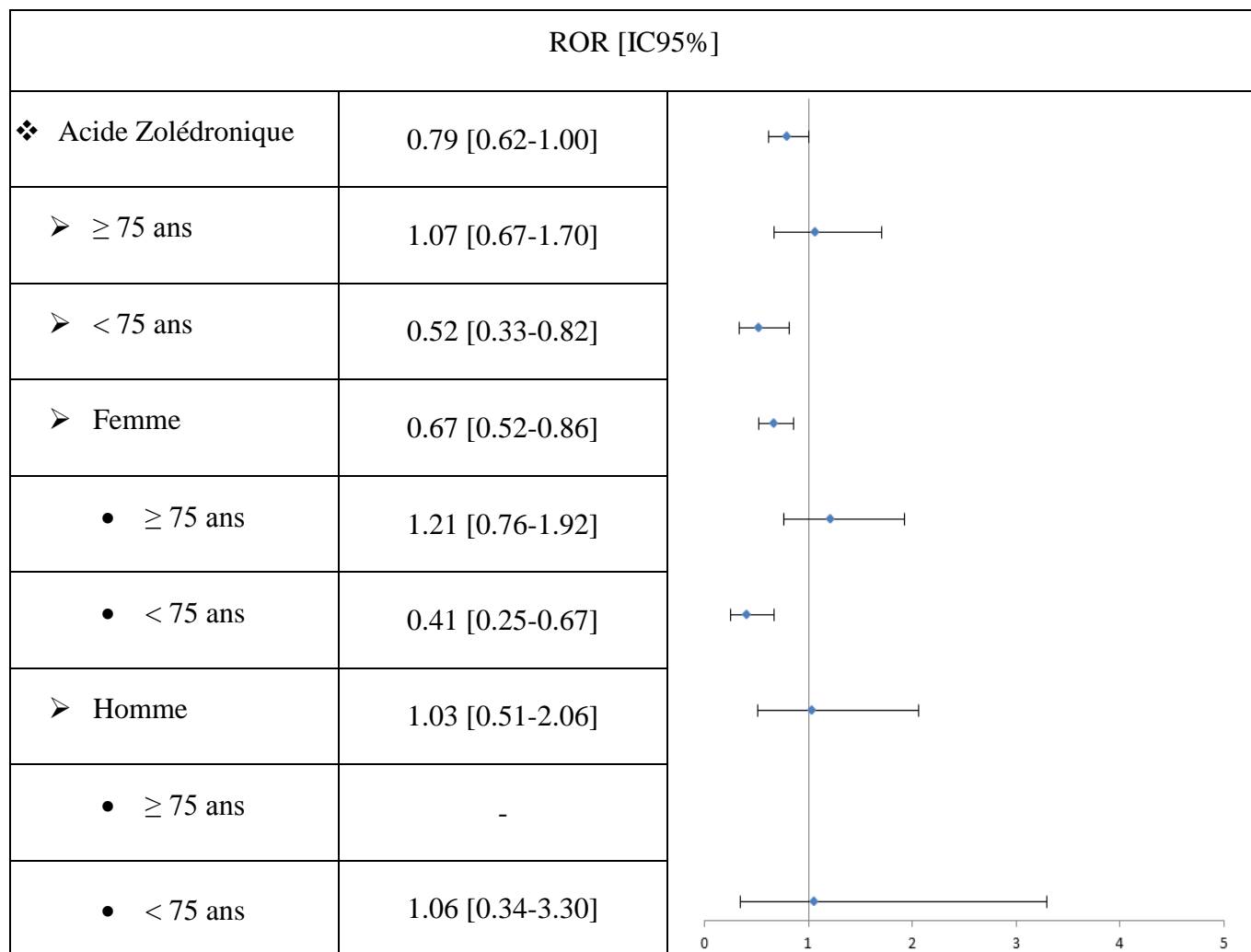


**Tableau 12 : Résultats des ROR obtenus, lorsque l'AZ est indiqué dans l'ostéoporose et codé en tant que médicament suspect ou interaction.**

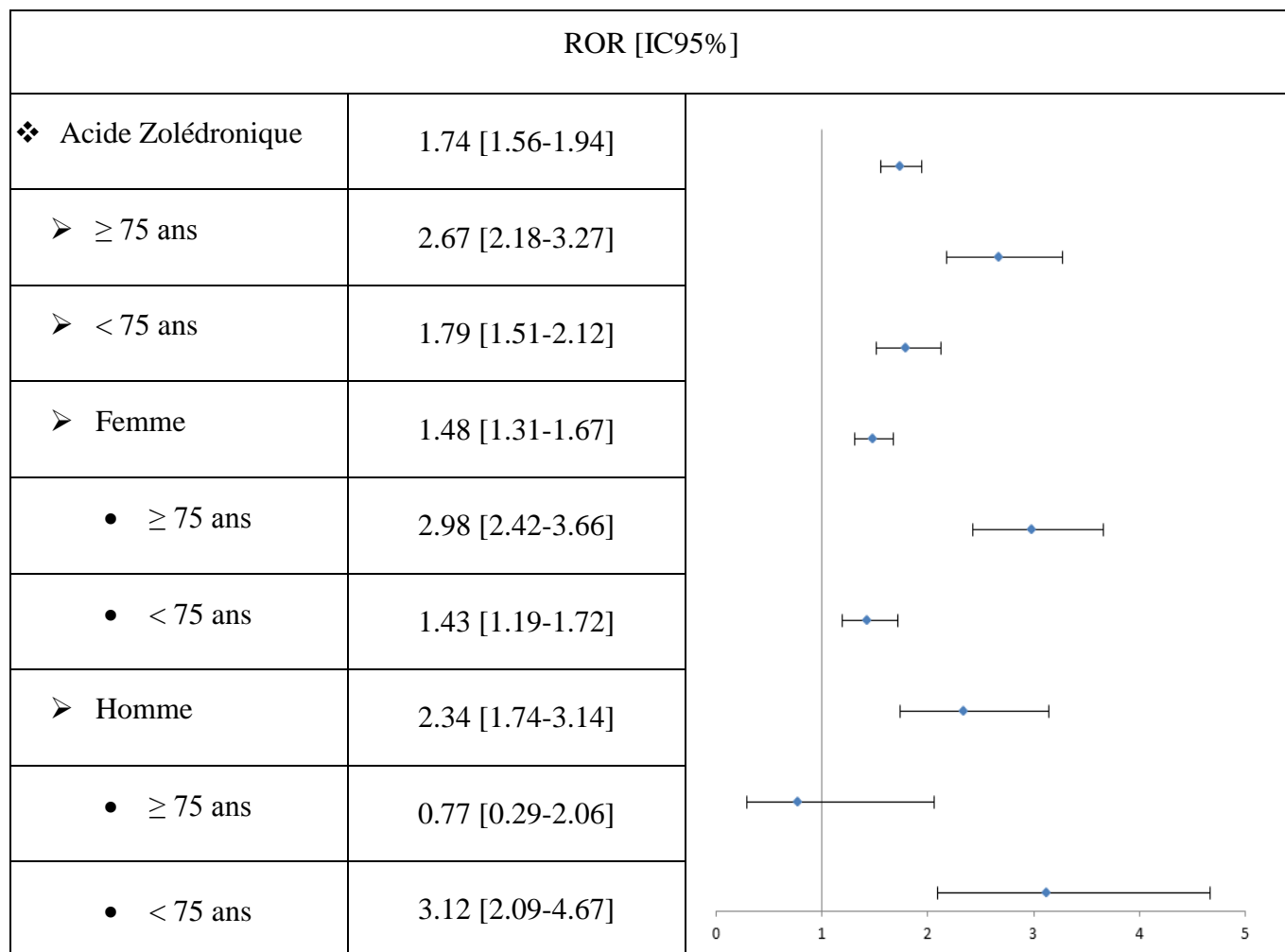


ROR [IC95%]																																
❖ Acide Zolédronique	1.75 [1.57-1.95]	 <table><caption>Data for Forest Plot</caption><thead><tr><th>Subgroup</th><th>ROR</th><th>95% CI</th></tr></thead><tbody><tr><td>Acide Zolédronique</td><td>1.75</td><td>[1.57-1.95]</td></tr><tr><td>➤ ≥ 75 ans</td><td>2.70</td><td>[2.21-3.30]</td></tr><tr><td>➤ &lt; 75 ans</td><td>1.80</td><td>[1.52-2.13]</td></tr><tr><td>➤ Femme</td><td>1.48</td><td>[1.31-1.67]</td></tr><tr><td>• ≥ 75 ans</td><td>3.00</td><td>[2.44-3.69]</td></tr><tr><td>• &lt; 75 ans</td><td>1.44</td><td>[1.20-1.73]</td></tr><tr><td>➤ Homme</td><td>2.40</td><td>[1.79-3.22]</td></tr><tr><td>• ≥ 75 ans</td><td>0.80</td><td>[0.30-2.14]</td></tr><tr><td>• &lt; 75 ans</td><td>3.20</td><td>[2.14-4.79]</td></tr></tbody></table>	Subgroup	ROR	95% CI	Acide Zolédronique	1.75	[1.57-1.95]	➤ ≥ 75 ans	2.70	[2.21-3.30]	➤ < 75 ans	1.80	[1.52-2.13]	➤ Femme	1.48	[1.31-1.67]	• ≥ 75 ans	3.00	[2.44-3.69]	• < 75 ans	1.44	[1.20-1.73]	➤ Homme	2.40	[1.79-3.22]	• ≥ 75 ans	0.80	[0.30-2.14]	• < 75 ans	3.20	[2.14-4.79]
Subgroup	ROR		95% CI																													
Acide Zolédronique	1.75		[1.57-1.95]																													
➤ ≥ 75 ans	2.70		[2.21-3.30]																													
➤ < 75 ans	1.80		[1.52-2.13]																													
➤ Femme	1.48		[1.31-1.67]																													
• ≥ 75 ans	3.00		[2.44-3.69]																													
• < 75 ans	1.44		[1.20-1.73]																													
➤ Homme	2.40		[1.79-3.22]																													
• ≥ 75 ans	0.80		[0.30-2.14]																													
• < 75 ans	3.20	[2.14-4.79]																														
➤ ≥ 75 ans	2.70 [2.21-3.30]																															
➤ < 75 ans	1.80 [1.52-2.13]																															
➤ Femme	1.48 [1.31-1.67]																															
• ≥ 75 ans	3.00 [2.44-3.69]																															
• < 75 ans	1.44 [1.20-1.73]																															
➤ Homme	2.40 [1.79-3.22]																															
• ≥ 75 ans	0.80 [0.30-2.14]																															
• < 75 ans	3.20 [2.14-4.79]																															

**Tableau 13 : Résultats des ROR obtenus, lorsque l'AZ est indiqué dans l'ostéoporose et codé en tant que médicament suspect, interaction ou concomitant.**



**Tableau 14 : Résultats des ROR obtenus, lorsque l'AZ est indiqué dans l'ostéoporose et dans la maladie de Paget, et codé en tant que médicament suspect ou interaction.**



**Tableau 15 : Résultats des ROR obtenus, lorsque l'AZ est indiqué dans l'ostéoporose et dans la maladie de Paget, et codé en tant que médicament suspect, interaction ou concomitant.**

## V. DISCUSSION

### V.1. Résumé des principaux résultats

Parmi les 489 cas d'EP/TVP notifiés dans Vigibase, l'AZ est le seul médicament suspecté pour 230 cas (47%). Après élimination des facteurs de risque connus (âge supérieur à 75 ans, cancer, traitement thrombogène) et de 2 cas non cohérents, 20 cas (4%) sont isolés, dont 4 (20%) avec une évolution fatale.

L'AZ augmente significativement le risque d'EP/TVP de 64% (IC 95% = 1.50-1.80), lorsque celui-ci est codé comme médicament suspect ou interaction, et de 168% (IC 95% = 2.52-2.85) lorsqu'il est codé comme médicament suspect, interaction ou concomitant. Ce risque reste significatif chez les patients de moins de 75 ans. Les hommes de moins de 75 ans sont plus à risque que les hommes de 75 ans et plus, et que les femmes, quel que soit leur âge.

Lorsque l'AZ est indiqué dans une situation non carcinologique (ostéoporose ± maladie de Paget), et qu'il est codé comme médicament suspect ou interaction, le risque d'EP/TVP n'est pas augmenté. Les ROR sont soit significativement inférieurs à 1 ou non significatifs. En revanche, lorsque l'AZ est codé comme médicament suspect, interaction ou concomitant, le risque d'EP/TVP est significativement augmenté de plus de 70%, qu'il soit indiqué seulement dans l'ostéoporose ou dans l'ostéoporose et dans la maladie de Paget. Les ROR sont respectivement de 1.75 (IC95% = 1.57-1.95) et 1.74 (IC95% = 1.56-1.94).

### V.2. Embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde sous acide zolédronique : un risque mal évalué ?

Les résultats obtenus lors de la méthode cas/non cas rapportent une augmentation significative du risque d'EP/TVP. Comme rappelé précédemment, celui-ci est augmenté de 64% et 168% quelle que soit l'indication de l'AZ, lorsqu'il est codé en tant que médicament suspect ou interaction et suspect, interaction ou concomitant, respectivement. Cette association n'a pas encore été analysée et démontrée dans la littérature avec l'AZ, et les résultats des études évaluant le risque d'EP/TVP avec les autres bisphosphonates sont contradictoires.

Lamberg *et al* (15) ont conduit une étude cas-témoin afin d'évaluer le risque d'EP/TVP chez les femmes traitées par bisphosphonates oraux, excluant donc l'AZ. Dans cette étude les bisphosphonates les plus prescrits sont l'etidronate et l'alendronate. Cette étude ne met pas en évidence d'association entre la survenue d'EP/TVP et l'administration de bisphosphonates

orales après ajustement sur des facteurs de confusions. Les ROR étaient respectivement de 1.03 (IC 95% [0.84-1.26]) et 0.97 (IC 95% [0.74-1.26]) pour les femmes traitées depuis moins de 90 jours et pour les femmes traitées depuis au moins 91 jours par bisphosphonates.

Breart *et al* (7) ont réalisé une étude rétrospective, à l'aide de la base de données GPRD (général practice research database) au Royaume-Uni. L'objectif a été d'évaluer le risque thromboembolique veineux chez les femmes d'au moins 50 ans, atteintes d'ostéoporose ou non, traitées ou non par alendronate ou ranelate de strontium. Breart *et al* n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque d'EP/TVP. Les *hazard ratios* obtenus après ajustement aux facteurs de confusion étaient respectivement de 1.09 (IC 95% [0.60-2.01]) et 0.92 (IC 95% [0.63-1.33]). Par ailleurs le taux de mortalité était similaire entre les groupes traités par alendronate et zoledronate (4.0% et 2.9% respectivement).

Vestergaard *et al* (16) ont cherché à évaluer le risque d'EP/TVP chez les patients traités par bisphosphonates, ranelate de strontium, hormone parathyroïdienne ou raloxifène, indiqués dans l'ostéoporose, à l'aide d'une étude de cohorte. L'âge moyen des patients est de  $70.5 \pm 11.4$  ans. Comme pour l'étude de Lamberg *et al*, les bisphosphonates majoritairement prescrits sont l'etidronate et l'alendronate. L'AZ inclus dans l'étude de Vestergaard *et al*, est peu prescrit ; 22 patients traités par AZ sur 103 562 patients dans le groupe exposé. Les résultats rapportent une augmentation significative du risque d'EP/TVP chez les patients traités par alendronate (OR = 1.52 [1.28-1.80]), par clodronate (OR = 2.73 [1.10-6.75]) et etidronate (OR = 1.72 [1.56-1.90]). Le risque d'EP/TVP chez les 22 patients traités par AZ n'a pas pu être évalué, car aucun d'entre eux n'a présenté d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse profonde.

Lin *et al* (17) ont comparé l'incidence et le risque d'EP/TVP parmi différentes classes de traitements anti ostéoporotiques, à l'aide d'une étude rétrospective de cohorte. Les patients inclus dans cette étude ont plus de 50 ans, sont naïfs d'un traitement ostéoporotique et ont présenté une fracture de la hanche ou vertébrale. Au total, 66 985 patients ont été inclus dont 25 443 traités par alendronate, 9 642 par raloxifène et 31 900 par calcitonine. L'incidence d'EP/TVP pour 10 000 patients-année était de 10.3 pour le groupe traité par alendronate, contre 7.3 pour les patients non traités, 9.9 pour les patients traités par raloxifène et 8.3 pour les patients traités par calcitonine. Dans cette étude, l'alendronate a une incidence d'EP/TVP pour 10 000 patients-année supérieure au raloxifène qui est un médicament connu pour être à l'origine d'EP/TVP. Par ailleurs dans le groupe traité par alendronate, l'incidence d'EP/TVP

est supérieure chez les hommes. Une analyse des incidences d'EP/TVP, d'EP et de TVP a également été réalisée après exclusion des patients non observant ainsi que ceux ayant changé de traitement au cours de l'étude. Les résultats rapportent alors une incidence pour 10 000 patients-année de 11.2 pour le groupe traité par alendronate, 8.5 pour le raloxifène et 18.8 pour la calcitonine. En revanche, la comparaison des incidences d'EP/TVP dans les différents groupes ne rapporte pas de différence significative entre chacun des groupes traités par alendronate, raloxifène et calcitonine.

Kattan *et al* (14) ont étudié l'efficacité et les données de sécurité concernant l'association docétaxel, estramustine et AZ dans le cancer de la prostate hormono-résistant. L'AZ est utilisé dans cette étude pour ses propriétés préventives contre les complications osseuses, ainsi que pour son effet anti tumoral rapporté dans des études pré-cliniques. L'âge médian des patients dans cette étude est de 68 ans [53-83 ans]. Les effets indésirables majoritairement rapportés sont hématologiques. Cependant, 2 patients sur les 27 inclus ont développé une thrombose veineuse profonde et sont décédés d'une embolie pulmonaire. L'essai n'a pas été conduit dans sa totalité, devant la survenue d'un 3<sup>e</sup> décès (syndrome de Stevens-Johnson). Bien qu'il soit difficile de conclure à l'imputabilité de l'AZ, étant donné que les patients étaient atteints d'un cancer de la prostate actif, il est intéressant de relever ces 2 cas d'EP/TVP.

Seule l'étude de Breart *et al* (7) a évalué un taux de mortalité, qui était similaire entre le groupe traité par alendronate et le groupe traité par ranelate. Dans notre étude, l'analyse descriptive des cas d'EP/TVP rapporte la survenue de 4 décès, alors que l'AZ était le seul médicament suspecté, et qu'il était indiqué dans l'ostéoporose. Bien que l'ostéoporose ne soit pas une maladie d'évolution fatale, il existe une augmentation du risque de mortalité après une fracture ostéoporotique, notamment lorsque celle-ci touche la hanche ou les vertèbres (18).

### V.3. Coder les médicaments concomitants représente-t-il un réel intérêt ?

A l'exception de l'étude de Kattan *et al* (19) qui rapportent 2 cas d'EP/TVP chez des patients traités par AZ dans une situation de cancer actif, les autres études ont évalué le risque d'EP/TVP en dehors d'une situation carcinologique. Au même titre, nous avons effectué une analyse du risque d'EP/TVP sous AZ, lorsque celui-ci est indiqué en dehors d'une situation carcinologique. Le ROR n'est pas significatif lorsque l'AZ (suspect ou interaction) est indiqué

dans l'ostéoporose (ROR = 0.80 ; IC95% = [0.63-1.01]), ou l'ostéoporose et la maladie de Paget (ROR = 0.79 ; IC95% = [0.62-1.00]).

Cependant, lorsque l'AZ est codé également en tant que médicament concomitant, le risque d'EP/TVP est significativement augmenté de 75% (ROR = 1.75 ; IC95% = [1.57-1.95]), et de 74% (ROR = 1.74 ; IC95% = [1.56-1.94]), lorsque l'AZ est indiqué dans l'ostéoporose ou dans l'ostéoporose et la maladie de Paget. Ces ROR restent significativement augmentés après une stratification sur le sexe et/ou l'âge, à l'exception des hommes de plus de 75 ans. Ces derniers résultats sont des éléments nouveaux, non rapportés dans la littérature. En effet, les événements thromboemboliques veineux ne font pas partie des EI connus de l'AZ, et dans ce contexte celui-ci a pu être exclu par erreur des médicaments suspects lors de l'analyse des dossiers de pharmacovigilance. On peut donc se poser la question de la pertinence de prendre en compte les cas pour lesquels le médicament d'intérêt est codé concomitant. Notre étude montre qu'il peut être important de les considérer dans l'analyse statistique, alors que des auteurs préfèrent limiter l'analyse de disproportionnalité aux cas où le médicament d'intérêt est codé suspect, en faisant confiance au jugement de l'expert, pour limiter le biais d'information (12).

#### V.4. Mécanisme physiopathologique des thromboembolies veineuses sous bisphosphonates : une hypothèse à approfondir

A ce jour, le mécanisme physiopathologique pouvant expliquer la survenue d'EP/TVP sous AZ n'est pas élucidé. Plusieurs hypothèses sont avancées : des études évoquent le potentiel anti-angiogénique des bisphosphonates et de l'AZ, en lien avec une modulation du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et notamment du VEGF A. Ce facteur est une glycoprotéine nécessaire à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, à la migration, la prolifération et la survie des cellules endothéliales. L'implication du VEGF dans la survenue d'EP/TVP semble pertinente.

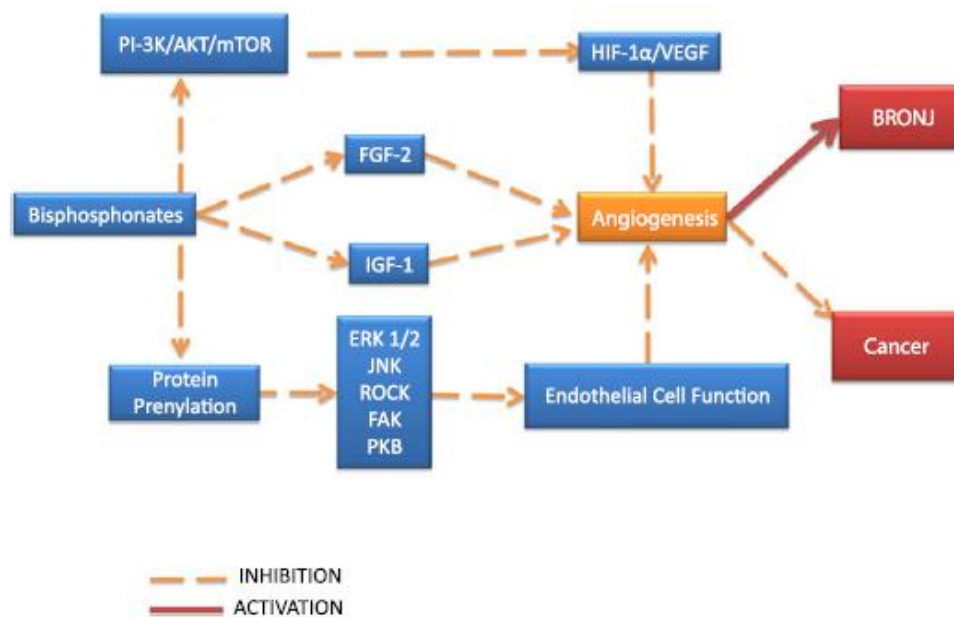
Kim *et al* (20) ont étudié l'effet de l'AZ sur l'expression d'une protéine transmembranaire IFITM1 (interferon-induced transmembrane protein 1) induite par le VEGF et intervenant dans l'adhésion cellulaire, la prolifération cellulaire et l'angiogénèse. Les tests ont été effectués *in vitro* sur des cellules endothéliales humaines de veine ombilicale. Les résultats de cette étude rapportent une diminution du taux de VEGF et de l'expression de l'IFITM1 dans les cellules traitées par AZ, avec un effet dose dépendant.

Wood *et al* (21) ont réalisé une étude *in vitro* sur des cellules endothéliales humaines de veine ombilicale, et *in vivo* sur des souris. Le but de cette étude était d'évaluer le potentiel anti-angiogénique notamment de l'AZ. Leurs résultats *in vitro* et *in vivo* ont confirmé cette hypothèse. Par ailleurs Wood *et al* ont démontré une inhibition dose-dépendante du VEGF par l'AZ, à l'instar de Kim *et al*.

Sharma *et al* (22) résumant l'inhibition des différentes voies à l'origine du potentiel anti-angiogénique des bisphosphonates (Figure 7) :

- L'inhibition de la voie de signalisation PI-3K (phosphoinositide 3 kinase) /AKT (sérine/thréonine kinase) /mTOR (mammalian target of rapamycin). Cette voie de signalisation intervient dans l'homéostasie cellulaire et donc de l'angiogénèse (23). Elle joue un rôle dans la régulation du facteur HIF-1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor) qui lui-même induit la synthèse du VEGF (vascular endothelial growth factor) (24). Au total, l'inhibition de la voie PI-3K/AKT/mTOR inhibe à son tour l'axe HIF-1  $\alpha$ /VEGF avec pour conséquence une action anti-angiogénique.
- L'inhibition du FGF-2 (fibroblast growth factor), appelé aussi bFGF. Ce facteur intervient dans l'angiogénèse en stimulant la synthèse du VEGF (25). Son inhibition a pour résultat une inhibition de l'angiogénèse.
- L'inhibition de l'IGF-1 (insulin growth factor). L'activation de ce facteur permet une augmentation de la prolifération et de la migration cellulaire, ainsi qu'une diminution de l'apoptose (24). En inhibant l'IGF-1, les bisphosphonates inhibent donc l'angiogénèse.
- Les bisphosphonates nitrogénés inhibent la prénylation de protéines de signalisation, par le blocage de la synthèse de FPP et de GGPP. Cette prénylation est nécessaire à l'activation des protéines kinases ERK1/2 (Extracellular signal-regulated kinases), JNK (c- Jun N-terminal kinases), ROCK (Rho-kinases), FAK (Focal adhesion kinase) et PKB (protéine kinase B). Elles jouent un rôle dans les fonctions des cellules endothéliales (prolifération, migration, adhésion, survie cellulaire, réarrangement du cytosquelette). L'inhibition de ces protéines kinases est responsable d'une altération des fonctions cellulaires endothéliales, avec pour conséquence un effet anti-angiogénique (3,21).





**Figure 7 : Mécanisme anti-angiogénique des bisphosphonates. BRONJ = ostéonécrose de la mâchoire.**

Les études rapportent un potentiel anti-angiogénique des bisphosphonates et de l’AZ. Ce mécanisme a été relié à la survenue d’ostéonécrose de la mâchoire, effet indésirable connu chez les personnes traitées par bisphosphonates. De plus, l’activité anti angiogénique de l’AZ peut également expliquer son activité anti-tumorale.

## V.5. Forces et limites de l’étude cas/non cas

Dans notre étude, différents biais ont pu être dépassés faisant la force de cette analyse, mais d’autres n’ont pas pu l’être apportant alors des limites à ce travail. L’ensemble de ces éléments est détaillé ci-dessous et résumé dans le Tableau 17.

### V.5.1. La déclaration sélective

Le taux de disproportionnalité peut être influencé par différents paramètres comme le notificateur, le médicament, l’EI ou le temps. C’est une limite des études cas/non cas, appelée « déclaration sélective ». Ainsi, lorsqu’une disproportionnalité est détectée, celle-ci peut être réelle et constituer un véritable signal de pharmacovigilance, ou elle peut être la conséquence d’un problème de spécificité de détection, expliqué par une augmentation des notifications sans augmentation de l’incidence. Un ajustement sur les facteurs influençant (ex : gravité, type de notificateur, etc…) ou encore l’intégration de témoins positifs et négatifs sont des mesures possibles pour éviter cette limite. Dans notre étude, il n’y a pas eu de mesure

restrictive sur la gravité, le notificateur ou la région car l'outil VigiBase ne nous le permet pas. En revanche, un témoin négatif (diazépam) et un témoin positif (tamoxifène) ont été choisis afin de valider notre méthode.

#### V.5.2. Biais de temporalité

Le biais de temporalité regroupe différents effets. Tout d'abord l'effet Weber, qui correspond à une variation du taux de notification dans le temps. C'est-à-dire que les notifications sont plus nombreuses après la mise sur le marché d'un nouveau médicament. En effet, dans les 2 premières années de commercialisation, l'exposition des patients au nouveau médicament est croissante et les professionnels de santé sont plus attentifs à la survenue d'EI, du fait du profil de sécurité mal connu au départ. De plus, les EI les plus déclarés par les professionnels de santé sont principalement des effets non graves, avec le risque possible de masquer les effets graves. Ce dernier point peut justifier la mise en place d'une analyse restrictive sur des cas graves par exemple.

L'effet de notoriété est également un biais de temporalité. Cet effet a pour conséquence une augmentation des notifications suite à une médiatisation de l'EI associé à ce médicament, et donc d'une surestimation du ROR. Dans notre étude, nous n'avons pas mis en place d'analyse temporelle du ROR, solution possible pour éviter le biais de notoriété, car la survenue d'EP/TVP sous AZ n'est pas sujette à médiatisation et non décrite à ce jour.

#### V.5.3. Biais d'information

Ce biais est limitant lorsque des analyses complémentaires, avec un ajustement sur des facteurs de confusion, sont nécessaires. Dans notre étude, ce biais est majeur car les données disponibles dans VigiBase sont peu exhaustives. En effet, les antécédents des patients ne sont pas disponibles et les commentaires des cas ne sont pas accessibles. Certains facteurs de risque d'EP/TVP n'ont donc pas pu être pris en compte comme par exemple un antécédent de fracture ou de chirurgie. Par ailleurs, VigiBase enregistre toutes les EI médicamenteux notifiés dans le monde. La documentation des cas et la méthode d'imputabilité étant variable d'un notificateur à un autre, à l'échelle mondiale ce phénomène est donc accentué. C'est pourquoi VigiBase a mis en place un score de complétude, qui note les cas en fonction des informations renseignées pour chacun des cas. Ainsi une notification est considérée comme bien documentée lorsque son score est supérieur à 0.8 sur 1. Malheureusement, les cas avec

un tel score de complétude ne sont pas majoritaires. En 2014 seulement 13% des cas enregistrés dans Vigibase avaient un score de complétude supérieur à 0.8 (12). Dans notre étude, tous les cas ont été considérés sans prendre connaissance du score de complétude. Pour évaluer au mieux le risque d'EP/TVP avec l'AZ, une analyse plus fine a été réalisée, lorsqu'il était prescrit dans l'ostéoporose et la maladie de Paget. Dans cette analyse, les cas pour lesquels les données (posologie, traitements concomitants) orientant sur l'indication étaient manquantes ont été exclus.

Une autre source d'erreur possible est l'existence de doublon de cas notifiés, avec pour conséquence l'obtention d'un ROR erroné. Vigibase a donc mis en place un algorithme permettant de repérer et supprimer les doublons.

Un ROR erroné peut également être la conséquence d'une erreur de diagnostic, d'exposition ou d'imputabilité. Tout d'abord, et comme évoqué précédemment, la méthode d'imputabilité appliquée peut varier d'un notificateur à un autre ; c'est-à-dire que pour un même cas 2 personnes différentes ne vont pas coder les médicaments ou les effets indésirables de la même manière. C'est pourquoi, autant que possible, il est nécessaire de coder un diagnostic plutôt que les symptômes afin de faciliter les requêtes. Dans notre étude, les termes utilisés « deep vein thrombosis » et « pulmonary embolism » correspondent à un diagnostic posé. De plus, il est important de coder tous les médicaments pris par le patient, y compris les médicaments concomitants. Cela permet d'approfondir les analyses. Comme pour notre étude, nous avons pris en compte, lors des calculs du ROR, les cas où l'AZ est également codé en concomitant. Ce choix s'est fait afin de ne pas passer à côté d'un signal, car « on ne suspecte que ce qu'on connaît ». En effet, les EP/TVP ne sont pas rapportées dans les données de sécurité de l'AZ et celui-ci peut être exclu par erreur des médicaments suspectés lorsque ces derniers sont connus comme pourvoyeurs d'évènement thromboembolique veineux. Dans notre étude, une analyse a été faite afin d'exclure les cas où des médicaments connus comme pourvoyeurs d'EP/TVP étaient présents.

#### V.5.4. Biais de confusion

Ce biais est relatif à la présence de facteurs de confusion que sont certains facteurs de risque. Par exemple dans notre étude, les ROR ont été calculés lorsque l'AZ n'est pas indiqué dans une situation carcinologique, facteur de risque bien connu dans les EP/TVP. Pour cela, un tri a été effectué sur l'indication de l'AZ, sur sa posologie et sur la présence ou non de traitement

anti-cancéreux codé en tant que médicament suspect, interaction ou concomitant. Ce biais est lié au biais d'information. Toutefois, certains facteurs de risque d'EP/TVP n'ont pu être pris en compte en raison du biais d'information expliqué précédemment.

#### V.5.5. Biais de compétition

Le biais de compétition est présent lorsque d'autres médicaments que celui d'intérêt (dans notre cas l'AZ) sont associés à l'évènement indésirable étudié. Ce biais entraîne une sous-estimation du ROR par augmentation du nombre de cas dans le groupe non exposé. Dans notre étude, les médicaments pourvoyeurs d'EP/TVP sont rapportés dans le Tableau 3, et ont été exclus lors du calcul des ROR, ajustés à l'indication. Dans la même logique, le biais de compétition peut exister entre 2 ou plusieurs évènements indésirables. C'est-à-dire que les autres EI sous AZ que celui étudié (dans notre étude les cas d'EP/TVP) sont d'avantage notifiés, entraînant alors une sous-estimation du ROR, par augmentation du nombre de cas dans le groupe non exposé. Dans notre étude, cet ajustement n'a pas été réalisé.

Biais	Solution(s)	Réalisé/non réalisé	Force ou limite ?
Biais de déclaration sélective	Ajustement sur la gravité	Non réalisé, car l'outil Vigibase ne le permet pas	Limite
	Ajustement sur le type de notificateur	Non réalisé, car l'outil Vigibase ne le permet pas	Limite
	Validation de la méthode à l'aide d'un témoin positif et d'un témoin négatif	Réalisé	Force
Biais de temporalité	Effet Weber : Analyse temporelle du ROR	Non réalisé	Limite
	Biais de notoriété : Analyse temporelle du ROR	Non réalisé, mais les EP/TPV sous AZ ne sont pas sujettes à médiatisation	Force ou limite ?
Biais d'information	Exclusion des cas avec des données manquantes	Réalisé	Force
	Données inconnues	-	Limite
	Doublons	Éliminés par l'algorithme de Vigibase	Force
	Erreur de diagnostic	Recherche par diagnostic et non par symptômes	Force
	Codage des médicaments concomitants	Prise en compte des traitements concomitants	Force ou limite ?
Biais de confusion	Ajustement sur les facteurs de risque d'EP/TVP	Réalisé en partie (cancer)	Force et limite
Biais de compétition	Exclusion des médicaments associés à un risque d'EP/TVP	Réalisé	Force
	Exclusion des notifications des EI connus pour être fréquemment associés à l'AZ	Non réalisé	Limite

**Tableau 16 : Principaux biais de l'étude et leurs solutions apportées ou non**

## VI. CONCLUSION

Parmi les 489 cas d'EP/TVP notifiés dans Vigibase, 4% (n=20) ont pour seul médicament suspecté l'AZ. Pour ces 20 cas, les patients ont moins de 75 ans et aucun médicament pourvoyeur d'EP/TVP n'est présent. Par ailleurs l'évolution est fatale pour 20% (n=4) de ces cas, dont 2 cas où le traitement est indiqué dans l'ostéoporose. De plus, les résultats de l'analyse de disproportionnalité, réalisée sur les cas notifiés dans Vigibase, rapportent une augmentation significative d'EP/TVP de 64% sous AZ lorsque celui-ci est codé en tant que médicament suspect ou interaction. Ce risque augmente significativement à 168% lorsque les cas où l'AZ est également codé comme concomitant sont pris en compte. L'analyse, après ajustement sur l'indication en dehors d'une situation carcinologique, ne retrouve pas d'augmentation du risque d'EP/TVP lorsque l'AZ est codé en tant que médicament suspect ou interaction. En revanche, le risque est augmenté significativement de plus de 80% lorsque l'AZ est codé en tant que médicament concomitant en dehors d'une situation carcinologique (dans l'ostéoporose et dans l'ostéoporose et la maladie de Paget). Les résultats de cette étude sont similaires à ceux de certaines études évaluant le risque d'EP/TVP sous d'autres bisphosphonates.

L'originalité de cette étude est double. D'une part, il s'agit de la première étude montrant une augmentation du risque de MTEV avec l'AZ. D'autre part, cette étude pose la question de la pertinence de coder les médicaments concomitants lors des analyses de dossiers de pharmacovigilance, afin d'éviter de passer à côté d'un éventuel signal de pharmacovigilance.

Le mécanisme d'action n'est à ce jour pas totalement élucidé. L'hypothèse principale est l'existence d'une altération des fonctions cellulaires endothéliales par l'AZ notamment par une diminution du VEGF. Cet effet a été affirmé dans plusieurs études.

Au total, les résultats de cette étude rapportent une augmentation du risque d'EP/TVP sous AZ. La réalisation d'études observationnelles permettrait de confirmer ou non ce risque, d'autant plus que la limite principale de cette étude est le biais d'information. En effet, un ajustement sur certains facteurs de risque (l'âge, le cancer) a pu être effectué, mais l'information sur la présence d'autres facteurs de confusion comme les antécédents des patients n'est pas disponible sur Vigibase.

La responsabilité de l'AZ ne peut être totalement engagée dans la survenue d'EP/TVP mais elle doit être prise en compte par le clinicien, d'autant plus que ce risque a été décrit avec

d'autres bisphosphonates. L'intérêt de l'AZ ou d'autres bisphosphonates, dans des indications comme l'ostéoporose où le pronostic vital n'est pas engagé, peut donc se discuter, notamment chez des patients avec des facteurs de risque préexistants.

## Bibliographie

1. Olie V, Chin F, De Peretti C. La maladie veineuse thromboembolique : patients hospitalisés et mortalité en France en 2010. *J Mal Vasc.* oct 2013;38(5):308.
2. Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 10 juin 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
3. Hasmin M, Bieler G, Rüegg C. Zoledronate inhibits endothelial cell adhesion, migration and survival through the suppression of multiple, prenylation-dependent signaling pathways: Prenylation-dependent zoledronate effects in HUVEC. *J Thromb Haemost.* janv 2007;5(1):166- 73.
4. Valle A. Acide zolédronique (ZOMETA®) : Evaluation de l'efficacité et de la sûreté à court et moyen terme dans le traitement des ostéoporoses pédiatriques. [Lille]: Université du droit et de la santé - Lille 2 faculté de médecine Henri Warembourg; 2016.
5. Biphosphonates et fractures atypiques du fémur - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 19 mai 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Biphosphonates-et-fractures-atypiques-du-femur-Point-d-information>
6. Delluc A, Le Ven F, Mottier D, Le Gal G. Épidémiologie et facteurs de risque de la maladie veineuse thromboembolique. *Rev Mal Respir.* févr 2012;29(2):254- 66.
7. Breart G, Cooper C, Meyer O, Speirs C, Deltour N, Reginster JY. Osteoporosis and venous thromboembolism: a retrospective cohort study in the UK General Practice Research Database. *Osteoporos Int.* juill 2010;21(7):1181- 7.
8. Code de la santé publique - Article R5121-150. Code de la santé publique.
9. Code de la santé publique - Article R5121-161. Code de la santé publique.
10. Arrêté du 10 juin 2011 pris pour l'application des articles R. 5121-154, R. 5121-167 et R. 5121-179 du code de la santé publique et relatif aux modalités de signalement des effets indésirables par les patients et les associations agréées de patients.
11. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf.* 2006;29(5):385- 96.
12. Faillie J-L. Les études cas-non cas : principe, méthodes, biais et interprétations. *Therapies.* mai 2018;73(3):247- 55.
13. UMC | The story of UMC and the WHO Programme [Internet]. [cité 19 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme/the-story-of-umc-and-the-who-programme/>
14. Prescrire. Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses - Comprendre et décider. *Prescrire.* déc 2015;35(386):604.



15. Lamberg AL, Horvath-Puho E, Christensen S, Sørensen HT. Use of oral bisphosphonates and risk of venous thromboembolism: a population-based case-control study. *Osteoporos Int.* nov 2010;21(11):1911- 7.
16. Vestergaard P, Schwartz K, Pinholt EM, Rejnmark L, Mosekilde L. Use of bisphosphonates and raloxifene and risk of deep venous thromboembolism and pulmonary embolism. *Osteoporos Int.* sept 2010;21(9):1591- 7.
17. Lin T-C, Lee C-H, Yang C-Y, Yang Y-HK, Lin S-J. Incidence and Risk of Venous Thromboembolism Among Taiwan Osteoporotic Fracture Population under Osteoporosis Pharmacological Treatments. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2014;99(5):1599- 607.
18. Fontana A, Delmas PD. L'ostéoporose : épidémiologie, clinique et approches thérapeutiques. *médecine/sciences.* déc 2001;17(12):1297- 305.
19. Kattan JG, Farhat FS, Chahine GY, Nasr FL, Moukadem WT, Younes FC, et al. Weekly docetaxel, zoledronic acid and estramustine in hormone-refractory prostate cancer (HRPC). *Invest New Drugs.* févr 2008;26(1):75- 9.
20. Kim B, Yang S, Kim C, Lee J. Zoledronate suppresses VEGF- induced capillary tube formation and inhibits expression of interferon- induced transmembrane protein- 1 in human umbilical vein endothelial cells. *Int J Mol Med [Internet].* 16 févr 2018 [cité 22 mai 2019]; Disponible sur: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijmm.2018.3497>
21. Wood J. Novel Antiangiogenic Effects of the Bisphosphonate Compound Zoledronic Acid. *J Pharmacol Exp Ther.* 1 sept 2002;302(3):1055- 61.
22. Sharma D, Ivanovski S, Slevin M, Hamlet S, Pop TS, Brinzaniuc K, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw (BRONJ): diagnostic criteria and possible pathogenic mechanisms of an unexpected anti-angiogenic side effect. *Vasc Cell.* 2013;5(1):1.
23. Chantal Dreyer, Eric Raymond, Sandrine Faivre. La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR. *Cancéro Dig.* 2009;1(3):187.
24. Tang X, Zhang Q, Shi S, Yen Y, Li X, Zhang Y, et al. Bisphosphonates suppress insulin-like growth factor 1-induced angiogenesis *via* the HIF-1 $\alpha$ /VEGF signaling pathways in human breast cancer cells: Bisphosphonates Inhibit HIF-1 $\alpha$  and VEGF Expression. *Int J Cancer.* 1 janv 2010;126(1):90- 103.
25. Murakami M, Simons M. Fibroblast growth factor regulation of neovascularization: *Curr Opin Hematol.* mai 2008;15(3):215- 20.

## **Sommaire des Annexes**

Annexe I : Liste des indications carcinologiques

Annexe II : Liste des indications retenues pour l'ostéoporose

Annexe III : Liste des indications retenues pour la maladie de Paget

Annexe IV : Liste des indications autres

## Annexe I : Liste des indications carcinologiques

Acute myeloid leukaemia	Extramedullary plasmacytoma	Myelodysplastic syndrome
	Follicular b-cell non-hodgkin's	
Acute myeloid leukemia	lymphoma	Myeloma
Adenocarcinoma	Gallbladder cancer	Myeloma recurrence
Adenocarcinoma gastric	Gastric cancer	Myelomatosis
Adenocarcinoma lung	Gastrointestinal carcinoma	Myelomatosis multiple
Adenocarcinoma lung stage iv	Gastrointestinal tract cancer nos	Nasopharyngeal cancer
Adenocarcinoma of colon	Genitourinary tract neoplasm	Nasopharyngeal cancer stage iii
Adenocarcinoma of colon metastatic	Gi neoplasia	Nasopharyngeal squamous cell carcinoma stage iv
Adenocarcinoma of esophagus	Giant cell granuloma, central	Neoplasia renal
Adenocarcinoma of kidney	Glioblastoma multiforme	Neoplasm
Adenocarcinoma of lung	Glottis carcinoma	Neoplasm malignant
Adenocarcinoma of prostate	Head and neck cancer	Neoplasm nos
Adenocarcinoma of the prostate metastatic	Hepatic cancer	Neoplasm of uncertain behavior of plasma cells
Adenocarcinoma of the prostate stage iv	Hepatic cancer metastatic	Neoplasm of uncertain behaviour of breast
		Neoplasm of uncertain or unknown behaviour of other and unspecified sites
Adenoma benign	Hepatic neoplasm malignant	
Adenosquamous cell lung cancer	Her-2 positive breast cancer	Neoplasm of uncertain or unknown behaviour, unspecified
Adenosquamous cell lung	Hodgkin's disease	Neoplasm of unspec. nature of bone,

cancer stage iv		soft tissue and skin
Adrenal gland cancer metastatic	Hodgkin's disease, unspecified	Neoplasm of unspecified nature of breast
Adult lymphoma/leukaemia	t-cell Hodgkin's lymphoma	Neoplasm of unspecified nature of genitourinary organs
Advanced breast cancer	Hormone-dependent cancer	prostate Neoplasm of unspecified nature of respiratory system
Advanced cancer	Hormone-refractory cancer	prostate Neoplasm prophylaxis
Angiosarcoma	Hypercalcaemia of malignancy	Neoplasm prostate
Aromatase inhibition therapy	Hypercalcemia of malignancy	Neoplasms of unspecified nature
Basal cell carcinoma	Iga myeloma	Neuroblastoma
B-cell lymphoma	Igg myeloma	Neuroblastoma recurrent
B-cell leukaemia	prolymphocytic Infiltrating ductal breast cancer	Neuroendocrine carcinoma
Benign bone neoplasm	Intraductal carcinoma in situ	Neuroendocrine carcinoma metastatic
Benign neoplasm of bone and articular cartilage	Invasive breast carcinoma	Neuroendocrine tumour
Benign neoplasm of breast	Invasive ductal breast carcinoma	Neurofibrosarcoma nos
Benign paraganglion neoplasm	Invasive lobular breast carcinoma	Nipple neoplasm
Bile duct cancer	Juvenile chronic myelomonocytic leukaemia	Non-hodgkin's lymphoma
Bladder adenocarcinoma recurrent	Kidney cancer	Non-hodgkin's lymphoma stage iv

Bladder cancer	Kidney carcinoma	Non-small cell lung cancer
Bladder carcinoma	Large cell carcinoma of the respiratory tract	Non-small cell lung cancer metastatic
Bladder transitional cell carcinoma	Large intestine carcinoma	Non-small cell lung cancer recurrent
B-lymphocytic, cll (kiel classification)	Laryngeal cancer	Non-small cell lung cancer stage iv
Bone cancer	Leiomyosarcoma	Oestrogen receptor positive breast cancer
Bone cancer metastatic	Leiomyosarcoma nos	Osteoblastic bone metastases
Bone giant cell tumour	Liver metastases	Osteolytic bone metastases
Bone giant cell tumour benign	Liver, cancer of	Osteoma
Bone metastases	Lobular carcinoma of breast	Osteosarcoma
Bone neoplasm	Locally advanced breast cancer	Osteosarcoma metastatic
Bone neoplasm malignant	Lung adenocarcinoma	Other chemotherapy
Bone sarcoma	Lung adenocarcinoma metastatic	Other specified carcinomas of liver
Bony metastases	Lung adenocarcinoma recurrent	Ovarian cancer
Brain metastases	Lung adenocarcinoma stage iv	Pancreatic cancer
Brain neoplasm	Lung cancer	Pancreatic carcinoma
Brain neoplasm malignant	Lung cancer cell type unspecified stage iv	Pancreatic carcinoma metastatic
Breast adenocarcinoma	Lung cancer metastatic	Pancreatic neuroendocrine tumor
Breast adenocarcinoma metastatic	Lung cancer non-small cell stage iv	Pancreatic neuroendocrine tumor metastatic

Breast adenocarcinoma		
recurrent	Lung cancer stage iv	Pancreatic neuroendocrine tumour
Breast adenocarcinoma stage iv	Lung carcinoma	Paraganglion neoplasm
	Lung carcinoma cell type	
Breast adenoma	unspecified stage 0	Paraganglion neoplasm malignant
	Lung carcinoma cell type	
Breast cancer	unspecified stage iv	Parathyroid tumor
Breast cancer aggravated	Lung carcinoma stage iv	Plasma cell leukaemia
Breast cancer female	Lung metastases	Plasma cell myeloma
Breast cancer female nos	Lung neoplasm	Plasma cell tumor
Breast cancer invasive nos	Lung neoplasm malignant	Plasmacytoma
Breast cancer male	Lymph node metastases	Plasmacytosis
Breast cancer male nos	Lymphoma	Plasmocytosis
		Precursor t-lymphoblastic
Breast cancer metastatic	Lymphoma nos	lymphoma/leukaemia
	Lymphoplasmacytoid	
Breast cancer nos	immunocytoma	Progression of prostate cancer
Breast cancer recurrent	Lymphosarcoma	Prophylactic chemotherapy
	Lymphosarcoma involving	
Breast cancer stage i	lymph nodes of multiple sites	Prostate cancer
Breast cancer stage ii	Malignant ascites	Prostate cancer metastatic
Breast cancer stage iii	Malignant breast neoplasm	Prostate cancer nos
Breast cancer stage iv	Malignant histiocytosis	Prostate cancer recurrent
	Malignant immunoproliferative	
Breast carcinoma	disease, unspecified	Prostate cancer stage iv

Breast carcinoma nos	Malignant immunoproliferative diseases	Prostate carcinoma
Breast carcinoma nos recurrent	Malignant melanoma	Prostate neoplasia
Breast carcinoma nos stage iii	Malignant melanoma of skin	Prostatic cancer
Breast carcinoma nos stage iv	Malignant melanoma of skin nos	Prostatic cancer metastatic
Breast carcinoma recurrent	Malignant melanoma of skin, unspecified	Prostatic carcinoma
Breast ductal cancer infiltrating	Malignant neopl metastazised to bone	Prostatic neoplasm nos
Breast ductal carcinoma	Malignant neoplasm of bladder	Prostatic specific antigen increased
Breast metastases	Malignant neoplasm of bladder, unspecified	Pulmonary metastases
Breast neoplasm	Malignant neoplasm of bone	Radiotherapy
Breast tumor malignant	Malignant neoplasm of bone and articular cartilage	Rectal cancer
Bronchial carcinoma	Malignant neoplasm of bone and articular cartilage of limbs	Rectal carcinoma
Bronchial carcinoma cell type unspecified stage iv	Malignant neoplasm of bone and articular cartilage of other and unspecified sites	Rectosigmoid cancer
Cancer (nos)	Malignant neoplasm of bone nos	Recurrent cancer
Cancer in remission	Malignant neoplasm of bones of skull and face	Renal cancer
Cancer of male breast	Malignant neoplasm of breast	Renal cancer metastatic

Cancer of prostate	Malignant neoplasm of bronchus and lung	Renal cancer stage iv
Cancer pain	Malignant neoplasm of cerebral meninges	Renal carcinoma
Carcinoid syndrome	Malignant neoplasm of female breast	Renal cell cancer
Carcinoid tumor	Malignant neoplasm of female breast, other	Renal cell carcinoma
Carcinoid tumour	Malignant neoplasm of female breast, unspecified	Renal cell carcinoma nos
Carcinoma	Malignant neoplasm of gallbladder	Renal cell carcinoma stage iv
Carcinoma breast	Malignant neoplasm of kidney, except pelvis	Renal cell carcinoma stage unspecified
Carcinoma breast recurrent	Malignant neoplasm of kidney, except renal pelvis	Renal granular cell carcinoma
Carcinoma breast stage iv	Malignant neoplasm of kidney, except pelvis	Renal metastases
Carcinoma colon	Malignant neoplasm of lower jaw bone	Renal neoplasia
Carcinoma in situ	Malignant neoplasm of nasopharynx	Renal neoplasm
Carcinoma in situ breast	Malignant neoplasm of ovary	Salivary gland cancer
Carcinoma in situ of breast	Malignant neoplasm of pancreas	Salivary gland cancer stage iv
Carcinoma in situ of breast, unspecified	Malignant neoplasm of pancreas, part unspecified	Sarcoma bone



Carcinoma in situ of other and unspecified sites	Malignant neoplasm of prostate	Second malignant neoplasm of bone and bone marrow
Carcinoma in situ of other specified sites	Malignant neoplasm of rectum	Second malignant neoplasm of kidney
Carcinoma in situ of stomach	Malignant neoplasm of stomach	Second malignant neoplasm of other specified sites
Carcinoma in situ, other and unspec female genital organs	Malignant neoplasm of thymus	Secondary carcinoma
Carcinoma in situ, unspecified	Malignant neoplasm of thyroid gland	Secondary malignant neoplasm of bone and bone marrow
Carcinoma kidney	Malignant neoplasm of unknown primary site	Secondary malignant neoplasm of breast
Carcinoma kidney stage iv	Malignant neoplasm of uterus, part unspecified	Secondary malignant neoplasm of other and unspecified parts of nervous system
Carcinoma larynx	Malignant neoplasm of vulva metastatic	Secondary malignant neoplasm of other specified site
Carcinoma liver	Malignant neoplasm without specification of site	Secondary malignant neoplasm of other specified sites
Carcinoma lung	Malignant neoplasm without specification of site, other	Small cell carcinoma
Carcinoma mouth	Malignant pleural effusion	Small cell carcinoma of the lung
Carcinoma nos	Medullary carcinoma of breast recurrent	Small cell lung cancer
Carcinoma of lung	Melanoma	Small cell lung cancer metastatic

Carcinoma of rectum	Metaplastic breast carcinoma	Solid tumor
Carcinoma of the prostate metastatic	Metastases nos	Spinal cord compression
Carcinoma of the prostate stage iv	Metastases to bone	Spinal metastases
Carcinoma prostate	Metastases to bone marrow	Squamous cell carcinoma
Carcinoma prostatic	Metastases to brain	Stomach cancer
Carcinoma thyroid	Metastases to breast	Stomach carcinoma
Carcinoma uterine cervix stage iv	Metastases to central nervous system	Synovial sarcoma
Castration-resistant prostate cancer	Metastases to kidney	Thymic cancer metastatic
Cerebellar tumor nos	Metastases to liver	Thymoma malignant
Cervical carcinoma nos	Metastases to lung	Thyroid cancer
Cervix cancer metastatic	Metastases to lymph nodes	Thyroid cancer metastatic
Cervix uteri cancer	Metastases to pelvis	Transitional cell carcinoma
		Transitional cell carcinoma ureter metastatic
Chemoprophylaxis nos	Metastases to prostate	
Chemotherapy	Metastases to spine	Tubular breast cancer metastatic
Chemotherapy session for neoplasm	Metastases to uterus	Tumour enlargement
Cholangiocarcinoma	Metastasis	Unspecified myeloid leukemia
Chondrosarcoma	Metastatic bone pain	Ureteric cancer metastatic
Chronic lymphocytic leukaemia	Metastatic breast cancer	Urethral cancer

Chronic myeloid leukaemia	Metastatic bronchial carcinoma	Urethral cancer metastatic
Clear cell renal cell carcinoma	Metastatic carcinoid tumor	Urinary bladder carcinoma
Clear cell renal cell carcinoma metastatic	Metastatic carcinoid tumour	Urothelial carcinoma
Clear cell sarcoma	Metastatic carcinoma	Urothelial carcinoma bladder
Colon cancer	Metastatic carcinoma of the bladder	Uterine adenocarcinoma
Colon cancer metastatic	Metastatic colon cancer	Uterine cancer
Colon cancer stage iv	Metastatic colorectal cancer	Uterine carcinoma
Colon carcinoma	Metastatic gastric cancer	Vulval cancer
Colorectal cancer	Metastatic melanoma	Waldenstrom's macroglobulinaemia
Colorectal cancer metastatic	Metastatic neoplasm	X-ray therapy to bone
Colorectal cancer nos	Metastatic pain	
Diffuse large b-cell lymphoma	Metastatic pain worsened	
Ductal breast carcinoma stage iii	Metastatic renal carcinoma	
Endometrial carcinoma	Metastatic renal cell carcinoma	
Endometrial carcinoma mucinous	Mgus	
Endometrioid adenocarcinoma metastatic	Monoclonal gammopathy	
Epithelial malignant thymoma	Monoclonal gammopathy of unknown significance	
Esophageal cancer	Multiple myeloma	
Estrogen receptor positive	Multiple myeloma and	

breast cancer	immunoproliferative neoplasms
	Multiple myeloma and malignant plasma cell neoplasms
Ewing's sarcoma	
Ewing's tumor	Multiple myeloma progression
	Multiple myeloma without mention of remission
Ewing's tumour	

## Annexe II : Liste des indications retenues pour l'ostéoporose

Adult osteomalacia	Osteitis
Algodystrophy	Osteitis deformans
	Osteitis deformans in diseases classified elsewhere
Blood calcium decreased	
Bone density abnormal	Osteoarthropathy
Bone density decreased	Osteodystrophy
Bone dysplasia	Osteogenesis imperfecta
Bone erosion	Osteolysis
Bone fragile	Osteolytic lesion
Bone injury	Osteomalacia
Bone lesion	Osteopenia
Bone loss	Osteopetrosis
Bone mass decreased	Osteoporosis
Bone mineral content decreased	Osteoporosis fracture
Broken bones	Osteoporosis in diseases classified elsewhere
Calcaneus fracture	Osteoporosis in multiple myelomatosis
	Osteoporosis in other diseases classified elsewhere
Celiac disease	
Chondroblastoma	Osteoporosis nos
Chondropathy	Osteoporosis of disuse
Closed fracture of lumbar vertebra without mention of spinal cord lesion	Osteoporosis of disuse with pathological fracture

Collapsed vertebra	Osteoporosis postmenopausal
Compression fracture	Osteoporosis prophylaxis
Disuse osteoporosis	Osteoporosis steroid-induced
Drug-induced osteoporosis	Osteoporosis with fracture
Drug-induced osteoporosis with pathological fracture	Osteoporosis with pathological fracture
Fall	Osteoporosis without pathological fracture
Fall on same level from slipping, tripping and stumbling other specified places	Osteoporosis, unspecified
Fatigue fracture of vertebra	Osteoporotic fracture
Fibrodysplasia ossificans progressiva	Other osteoporosis
Fibrous dysplasia (monostotic)	Other osteoporosis with pathological fracture
Fibrous dysplasia of bone	Paget's disease
Foot fracture	Parathyroid disorder
Fracture	Parathyroidectomy
Fracture bone	Pathologic fracture, unspecified site
Fracture due to osteoporosis	Pathological fracture
Fracture nos	Pelvic fracture
Fracture of clavicle	Postmenopausal osteoporosis
Fracture of lumbar vertebra	Postmenopausal osteoporosis with pathological fracture
Fracture of thoracic vertebra	Postmenopause
Fracture of vertebral column without mention of spinal cord injury	Postoophorectomy osteoporosis

Fractured hip	Postsurgical malabsorption osteoporosis with pathological fracture
Fractured sacrum	Resorption bone increased
Fractured vertebra	Rib fracture
Hip fracture	Senile osteoporosis
Humerus fracture	Spinal compression fracture
Hyperparathyroidism	Spinal fracture
Hyperparathyroidism primary	Stress fracture
Hyperphosphatasaemia	Thoracic vertebral fracture
Hypoparathyroidism	Thoracic vertebral fracture t12
Idiopathic osteoporosis	Traumatic fracture
Idiopathic osteoporosis with pathological fracture	Unspecified osteoporosis with pathological fracture
Leg fracture	Upper limb fracture
Localized osteoporosis [lequesne]	Vertebral collapse
Lumbar vertebral fracture	Vertebral fracture
Menopause	Vertebroplasty
Multiple fractures	Vitamin d deficiency

### Annexe III : Liste des indications retenues pour la maladie de Paget

Paget's disease
Paget's disease of bone
Paget's disease of bone [osteitis deformans]
Paget's disease of bone, unspecified
Paget's disease of other bones
Paget's disease of skull



## Annexe IV : Liste des indications autres

Abnormal findings in specimens from other organs, systems and tissues abnormal histological findings	Dysphagia	Other specified rheumatoid arthritis
Ache	Dysplasia	Other specified sites
Acute osteomyelitis	Edema	Other specified symptoms nec
Addisonian crisis	Ependymoma	Other spondylosis
Adjuvant therapy	Epilepsy	Other transplanted organ and tissue status
Adrenal cortical hypofunction	Essential (primary) hypertension	Other&unspec congen metabolic disorders
Albright's disease	Fever, unspecified	Othr&unspec hyperalimentation
Anaemia, unspecified	Fibromuscular dysplasia	Othr&unspec metabolic diseases
Analgesic intervention supportive therapy	Fibromyalgia	Otosclerosis
Analgesic therapy	Fibrosis	Ovary
Androgen therapy	Gait disturbance	Pain
Ankylosing spondylitis	Gastric disorder	Pain in jaw
Arthralgia	Gastrinoma	Pain in joint
Arthritis	Gastrointestinal disorder	Pain joint
Arthritis rheumatoid	Gastrointestinal examination	Pain management
Arthritis, unspecified	Gastrooesophageal reflux disease	Pain, unspecified
Arthrosis of first	Gaucher's disease	Palliative care

carpometacarpal joint, unspecified		
Arthrosis, unspecified	Giant cell arteritis	Paraproteinaemia
Aseptic necrosis of bone	Gonarthrosis [arthrosis of knee]	Persistent proteinuria, unspecified
Avascular necrosis femoral head	Hepatic lesion	Phaeochromocytoma
Back pain	Hip prosthesis insertion	Pleural effusion
Barrett's oesophagus	Hormone therapy	Poems syndrome
Bladder disorder, unspecified	Hungry bone syndrome	Polyarthrititis rheumatica acuta
Blood calcium increased	Hypercalcaemia	Polyarthrititis, unspecified
Blood disorder	Hypercalcaemia therapy	Polyarthrosis, unspecified
Blood pressure	Hypercalcemia	Polymyalgia rheumatica
Bone and articular cartilage	Hypercholesterolaemia	Premedication
Bone and articular cartilage of limb, unspecified	Hypergammaglobulinaemia benign monoclonal	Presenile dementia
Bone and articular cartilage, unspecified	Hyperglycaemia, unspecified	Prevention
Bone density decreased	Hyperkalaemia	Primary amyloidosis
Bone density increased	Hypermagnesaemia	Product used for unknown indication
Bone disorder	Hypermetabolism	Progeria
Bone disorder (nos)	Hyperplasia of prostate	Prophylactic
Bone disorder nos	Hypertension	Prophylactic surgery, unspecified

Bone donor	Hypokalaemia	Prophylaxis
Bone edema	Hypovitaminosis	Prophylaxis against atrial fibrillation
Bone formation increased	Idiopathic urticaria	Prophylaxis nos
Bone inflammation	Ill-defined disorder	Prostate
Bone lesion	Infusion	Prostatic disorder
Bone loss	Intervertebral disc disorder, other and unspecified	Pulmonary embolism
Bone marrow disorder	Joint capsule rupture	Pyrexia
Bone marrow edema	Langerhans' cell granulomatosis	Rachialgia
Bone metabolism disorder	Langerhans' cell histiocytosis	Radiculopathy
Bone necrosis	Lip, oral cavity and pharynx	Red blood cell sedimentation rate increased
Bone oedema	Liver transplant	Reflex sympathetic dystrophy
Bone pain	Low back pain	Renal dwarfism
Bone pain aggravated	Lumbar hernia	Renal failure
Bone scan	Mal neo other no specification of site	Reproductive tract disorder
Bony secondaries	Malabsorption	Resorption bone increased
Breast	Mastication disorder	Rheumatoid arthritis
Breast disorder	Mastocytosis	Rheumatoid arthritis, unspecified
Breast, unspecified	Mechanical complication of internal fixation device of bones of limb	Sapho syndrome

Bronchitis	Mesothelioma, unspecified	Sarcoidosis
Bronchus and lung	Middle lobe, bronchus or lung	Sarcoma
Bronchus or lung, unspecified	Multiple sclerosis	Scleroderma
Calcium deficiency	Muscular dystrophy	Secondary prevention
Calcium high	Muscular rheumatism	Sepsis
Calcium metabolism disorder	Muscular weakness	Seropositive rheumatoid arthritis, unspecified
Calcium supplementation	Musculoskeletal discomfort	Serum calcium increased
Cerebral infarction, unspecified	Musculoskeletal disorder	Sjogren's syndrome
Cervix uteri, unspecified	Myalgia	Skeletal injury
Chronic kidney disease	Myelofibrosis	Skeletal pain
Chronic multifocal osteomyelitis	Nausea	Skin of trunk
Chronic obstructive pulmonary disease	Necrosis	Skin, unspecified
Chronic osteomyelitis	Need for other prophylactic measures	Spinal cord
Chronic recurrent multifocal osteomyelitis	Neurological disorder nos	Spinal cord compression
Cml	Neuropathic arthropathy	Spinal cord compression nos
Coeliac disease	Normal-pressure hydrocephalus	Spinal cord injury
Complex partial seizures	Observation for suspected disease or condition, unspecified	Spinal deformity
Complex regional pain syndrome	Off label use	Spinal stenosis

Congenital hypothyroidism	Organ transplant	Spondylitis
Creatinine clearance estimation increased	Osteitis deformans	Spondylitis ankylopoietica
Cushing's syndrome	Osteitis deformans without mention of bone tumor	Spondylosis
Cyst	Osteoarthritis	Stem cell transplant
Cystic fibrosis	Osteolysis	Steroid therapy
Deafness neurosensory	Osteolytic lesion	Stomach, unspecified
Deforming dorsopathy, unspecified	Osteomyelitis	Supportive care
Degenerative joint disease	Osteomyelitis chronic	Surgery
Dementia alzheimer's type	Osteonecrosis	Systemic lupus erythematosus
Depression	Osteonecrosis of jaw	Systemic mastocytosis
Dietary calcium deficiency	Osteopathy in other diseases classified elsewhere	Thyroid disorder
Disorder of bone density and structure, unspecified	Osteosis	Tooth resorption
Disorder of bone, unspecified	Other arthritis	Transplant
Disorder of prostate, unspecified	Other diseases of bone	Ulcer
Disorders of calcium metabolism	Other disorder of bladder, unspecified	Unevaluable event
Disorders of mineral metabolism	Other disorders of bone	Unknown and unspecified causes of morbidity
Drug intolerance	Other disorders of bone and cartilage	Unspecified disease of teeth and supporting structures

Drug therapy	Other disorders of bone density and structure	Upper lobe, bronchus or lung
Drug tolerance decreased	Other disorders of lung	Uti
Drug toxicity prophylaxis	Other respiratory tuberculosis, confirmed bacteriologically and histologically	Vertebral column
Drug use for unknown indication	Other rheumatoid arthritis	Vertebral pain
Duchenne muscular dystrophy	Other specified disorders of bone	Visual impairment
Dyspepsia	Other specified disorders of bone density and structure	Vomiting
	Other specified prophylactic measures	Wilson's disease

## RISQUE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUX AVEC L'ACIDE ZOLEDRONIQUE : ANALYSE DESCRIPTIVE ET ETUDE PHARMACO-EPIDEMIOLOGIQUE DANS VigiBASE.

### RÉSUMÉ

L'acide zolédronique (AZ) est un bisphosphonate nitrogéné indiqué notamment dans l'ostéoporose. Une analyse descriptive et une analyse statistique des cas d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde (EP/TVP) notifiés dans la base internationale de pharmacovigilance VigiBase, ont été réalisées.

Les cas d'EP/TVP ont été sélectionnés à l'aide des termes PT « pulmonary embolism » et « deep vein thrombosis » du dictionnaire MedDRA. Le risque a été évalué à l'aide d'une méthode cas/non cas, par le calcul de reporting odds ratio (ROR) et son intervalle de confiance (IC) à 95%.

Parmi les 489 cas d'EP/TVP notifiés dans VigiBase, l'AZ est le seul médicament suspecté pour 230 cas (47%). Après élimination des facteurs de risque connus (âge supérieur à 75 ans, cancer, traitement à risque thrombotique) et de 2 cas non cohérents, 20 cas (4.1%) sont isolés, dont 4 (20%) avec une évolution fatale. L'AZ augmente significativement le risque d'EP/TVP de 64% (IC 95% = 1.50-1.80), lorsque celui-ci est codé comme médicament suspect ou interaction, et de 168% (IC 95% = 2.52-2.85) lorsqu'il est codé comme médicament suspect, interaction ou concomitant. Lorsque l'AZ est indiqué dans une situation non carcinologique (ostéoporose ± maladie de Paget), et qu'il est codé comme médicament suspect ou interaction, le risque d'EP/TVP n'est pas significativement augmenté. En revanche, lorsque l'AZ est codé comme médicament suspect, interaction ou concomitant, le risque d'EP/TVP est significativement augmenté de plus de 70%.

Les études évaluant le risque d'EP/TVP sous bisphosphonates sont peu nombreuses et les résultats sont discordants. Aucune étude à ce jour n'a évalué le risque d'EP/TVP sous AZ. Notre étude rapporte une augmentation significative du risque d'EP/TVP sous AZ. La principale limite de cette étude est liée au biais d'information. Le mécanisme physiopathologique n'est à ce jour pas totalement élucidé. L'hypothèse principale est l'existence d'une toxicité de l'AZ sur les cellules endothéliales avec notamment une diminution du VEGF. Cette étude tend à démontrer la responsabilité de l'AZ dans la survenue de thromboses veineuses profondes/embolie pulmonaire. Une évaluation complémentaire est nécessaire pour confirmer ce risque.

**Mots-clés :** acide zolédronique, bisphosphonate, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, effet anti angiogénique.

## RISK OF VENOUS THROMBOEMBOLISM WITH ZOLEDRONIC ACID: DESCRIPTIVE ANALYSIS AND PHARMACOEPIDEMOLOGICAL STUDY IN VigiBASE.

### ABSTRACT

Zoledronic acid (AZ) is a nitrogen-containing bisphosphonate used against osteoporosis. A descriptive and a statistical analysis of cases of venous thromboembolism (VTE) reported in the international VigiBase pharmacovigilance database were performed.

Adverse drug reaction of venous thromboembolism (VTE) were selected and analyzed, using the terms "pulmonary embolism" and "deep vein thrombosis" in the MedDRA dictionary. The risk was estimated using the case/non-case method, with calculation of the reporting odds ratio (ROR) and its 95% confidence interval (CI).

Among the 489 VTE cases notified in VigiBase, ZA is the only suspected drug for 230 cases (47%). After elimination of the known risk factors (age greater than 75 years, cancer, treatment with thrombotic risk) and 2 non-coherent cases, 20 cases (4.1%) are isolated, of which 4 (20%) with a fatal evolution. ZA significantly increases the risk of VTE by 64% (95% CI = 1.50-1.80), when it is coded as suspect drug or interaction, and 168% (95% CI = 2.52-2.85) when it is coded as a suspect, interacting or concomitant drug. When ZA is indicated in a non-oncological condition (osteoporosis ± Paget's disease), and is coded as a suspect drug or interaction, the risk of VTE is either significantly less than 1 or not significant, but when AZ is coded as suspect, interacting or concomitant drug, the risk of VTE is significantly increased by more than 70%.

Few studies have evaluated the risk of VTE with bisphosphonates and the results are discordant. Currently, no study has evaluated the risk of VTE with ZA. Our study reports a significant increasing risk of VTE with ZA. The main limitation is the information bias. The physiopathological mechanism is not yet fully understood. The main hypothesis is the existence of a toxicity of AZ on the endothelial cells including a decrease in VEGF. This study tends to demonstrate the responsibility of ZA in the occurrence of deep vein thrombosis / pulmonary embolism. Further assessment is needed to confirm this risk.

**Keywords :** zoledronic acid, bisphosphonate, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, antiangiogenic effect.