

Désir d'enfant et traitements des rhumatismes inflammatoires

How to reconcile the desire of a child and treatments of the inflammatory rheumatism?

M. Benhamou*, E. Elefant**, G. Bertrand*, B. Fautrel*

Les maladies rhumatismales inflammatoires chroniques peuvent concerner des femmes ou des hommes en âge de procréer. Le patient sous immunomodulateurs et le médecin le prenant en charge sont amenés à apprendre à concilier le désir d'enfant et la nécessité de traitement, ce qui conduit à réfléchir à la balance bénéfique/risque (c'est-à-dire bénéfique pour le patient lui-même et risque pour l'enfant à venir).

La naissance d'un enfant résulte d'une série d'étapes biologiques finement régulées par des mécanismes cellulaires complexes. Dans la population générale, la survenue d'une malformation n'est plus tant due à l'utilisation d'un médicament que liée à une cause génétique ou infectieuse (1). L'imputabilité d'un médicament en termes de risque embryonnaire est d'analyse difficile.

Quelques définitions doivent ici être rappelées.

Un médicament est :

- **tératogène** s'il provoque des malformations ;
- **clastogène** s'il provoque des cassures chromosomiques ;
- **mutagène** s'il provoque des mutations chromosomiques sur les gamètes ou sur les cellules somatiques ;
- **carcinogène** s'il peut provoquer le développement d'un cancer ;
- **léthal** s'il provoque la mort de l'embryon, du fœtus ou du nouveau-né.

Nous avons étudié ici les effets des principaux traitements immunomodulateurs utilisés en rhumatologie inflammatoire, en cas d'exposition maternelle et paternelle. Nous ne détaillerons pas les effets des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

au cours de la grossesse, mais nous rappelons que l'utilisation ponctuelle ou chronique de tous les AINS (y compris l'aspirine à plus de 500 mg/j) est formellement contre-indiquée à partir du début du sixième mois de grossesse, quelle que soit leur voie d'administration, à cause du risque de fermeture prématurée du canal artériel et de toxicité rénale fœtale (et/ou néonatale).

L'atteinte de la fertilité

La fertilité des 2 partenaires du couple est le préalable indispensable à la conception. Or, celle-ci peut être remise en cause par certains médicaments et souvent par la maladie chronique sous-jacente elle-même également. Certaines définitions sont encore nécessaires ici :

- la **procréation** est l'action par laquelle les êtres vivants produisent de nouveaux organismes ;
- la **fécondation** est l'union d'un gamète mâle (spermatozoïde) et d'un gamète femelle (ovule) avec formation d'une cellule appelée zygote (œuf) ;
- la **fertilité** est la capacité physiologique à concevoir et s'oppose à l'infertilité, qui est l'incapacité de concevoir ; si cette incapacité est définitive, on parle alors de stérilité.

Les connaissances de l'effet des médicaments immunomodulateurs sur la fertilité chez la femme et chez l'homme sont présentées dans le **tableau I**. Quand il existe un risque pour la fertilité, on peut proposer :

- une cryopréservation du sperme au CECOS (Centre d'étude et de conservation des œufs et

* Service de rhumatologie, groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière, Paris.

** Centre de référence sur les agents tératogènes, hôpital Trousseau, Paris.

Points forts⁺⁺

- » Le médecin doit informer le patient souhaitant avoir un enfant des effets potentiellement toxiques des traitements immunomodulateurs.
- » Le patient doit être acteur de son traitement et de sa maladie et comprendre les précautions nécessaires lorsqu'un désir d'enfant survient dans son couple.
- » L'exposition paternelle aux immunomodulateurs, bien que longtemps négligée, n'est pas sans conséquence sur un enfant à venir.
- » Le principe de précaution prévaut toujours dans le domaine de la conception et ne peut être levé que par l'ancienneté d'utilisation d'une molécule ou par son profil toxicologique rassurant.

Mots-clés

Immunomodulateurs
Rhumatisme
inflammatoire
Grossesse
Conception
Fertilité

du sperme humains) pour les hommes, de façon systématique avant un traitement stérilisant (par exemple : cyclophosphamide) ;

➤ la mise au repos ovarienne par un agoniste de la LH-RH chez les femmes ou une cryopréservation des ovaires, bien que cette méthode ait été contestée récemment.

Il faut savoir que le délai habituel avant de commencer des explorations pour infertilité est de 1 an. Chez les patients souffrant de rhumatisme inflammatoire, il peut être raccourci afin d'éviter notamment les poussées de la maladie dues à l'arrêt prolongé des traitements de fond dans l'attente d'une conception.

La conception et la grossesse

Comment raisonner ?

◆ Chez la femme

Des effets des immunomodulateurs en cours de grossesse ont pu, selon l'ancienneté de leur utilisation, être observés chez la femme, en plus des études effectuées chez l'animal. Lorsque l'on s'intéresse à l'appréciation du risque éventuel d'un médica-

ment chez la femme enceinte, un des éléments à prendre en compte est la chronologie de l'exposition, c'est-à-dire :

➤ la durée de l'exposition au médicament, sans omettre la période nécessaire à l'élimination du produit (si sa cinétique d'élimination est linéaire, il faut 5 demi-vies pour éliminer 96 % de la molécule du compartiment plasmatique) ;

➤ la période de gestation durant laquelle l'exposition au médicament a lieu.

On distingue ainsi plusieurs périodes ayant des risques différents :

➤ phase précoce après la conception, correspondant aux 12 jours suivant la conception, durant laquelle la "loi du tout ou rien" s'applique : absence d'effet ou mort de l'embryon ;

➤ période embryonnaire (dite "d'organogenèse"), s'étendant du 13^e au 56^e jour après la conception, durant laquelle les risques d'atteinte morphologique sont les plus importants. Pendant cette période, tous les organes se mettent en place selon un calendrier précis. Un médicament (ou tout autre agent exogène) ne peut plus interférer avec la mise en place d'un organe si celle-ci a déjà eu lieu et provoquer une malformation morphologique (effet tératogène) ;

Keywords

*Immunosuppressive therapy
Inflammatory rheumatism
Pregnancy
Conception
Fertility*

Tableau I. Atteinte de la fertilité par les immunomodulateurs (2).

Traitement	Atteinte de la fertilité	
	Femme	Homme
Glucocorticoïdes	Non	Non
Hydroxychloroquine (Plaquenil®)	Non	Non
Méthotrexate (Méthotrexate®, Novatrex®)	Non	Oui Cas occasionnels d'oligospermie réversible
Léflunomide (Arava®)	Non	Non
Sulfasalazine (Salazopyrine®)	Non	Oui Oligo-, asthénospermie réversible
Azathioprine (Imurel®)	Non	Non
Cyclophosphamide (Endoxan®)	Oui Effet dose et effet âge	Oui Oligo-, azoospermie : récupération aléatoire
Ciclosporine A (Neoral®, Sandimmun®)	Non	Non
Mycophénolate mofétil (Cellcept®)	Non	Non
Anti-TNFα	Inconnue	Inconnue
Rituximab (Mabthera®)	Inconnue	Inconnue
Abatacept (Orencia®)	Inconnue	Inconnue

- période foetale, qui débute après l'organogenèse alors que la morphogenèse est pratiquement terminée. Elle permet la croissance, la maturation et la différenciation des organes. Durant toute cette période, les conséquences foetales d'exposition maternelles sont tissulaires, histologiques et fonctionnelles. Par ailleurs, et particulièrement en fin de grossesse, les effets des médicaments sur le fœtus vont être de plus en plus semblables à ceux que l'on peut observer chez l'adulte (effet thérapeutique et effets indésirables), sans atteinte morphologique directe;
- période néonatale au cours de laquelle le nouveau-né prend le relais de la mère pour éliminer le médicament présent dans son organisme, fonction que le foie et les reins maternels assuraient jusque-là. Les capacités métaboliques et excrétrices du

Tableau II. Risques liés à l'exposition maternelle aux immunomodulateurs pendant la grossesse (3).

Médicaments	Risque toxicologique	Risque foetal	Recommandations pour la conception et la grossesse	
			D'après le RCP	D'après le CRAT (ou, à défaut, le CRI)
Glucocorticoïdes	–	RCIU et retard staturo-pondéral (4, 5) Risque théorique d'insuffisance surrénalienne à la naissance Risque maternel associé : diabète, HTA, prééclampsie	Privilégier la prednisone	Aucune
Hydroxychloroquine (Plaquenil®)	–	Probablement aucun (3, 6, 7)	Trouver la dose minimale efficace	Idem
Méthotrexate (Méthotrexate®, Novatrex®)	Animal : L Humain : T, M	Anomalies céphaliques, dysmorphies faciales Agénésies des membres Anomalies du SNC RCIU et retard staturo-pondéral (8, 9)	Arrêt 12 semaines avant Supplémentation en acide folique*	Arrêt 2 semaines avant Supplémentation en acide folique*
Léflunomide (Arava®)	Animal : T	Animal : anomalies céphaliques (hydrocéphalie, a- ou microphthalmie), anomalies osseuses Humain : données rassurantes (7, 10, 11)	Arrêt 2 ans avant Si impossible, réalisation d'un wash-out pour accélérer l'élimination**	Arrêt 7 demi-vies avant (soit 3,5 mois) Wash-out**
Sulfasalazine (Salazopyrine®)	–	Probablement aucun (7, 12)	Trouver la dose minimale efficace	Aucune
Azathioprine (Imurel®)	Animal : T, M, Ca Humain : M	Atteintes immunologique et hématologique, réversibles (13) Risque maternel associé : infections à CMV	Autoriser si nécessaire Trouver la dose minimale efficace	Autoriser si nécessaire
Cyclophosphamide (Endoxan®)	Animal : T, M, L	Anomalies des membres Anomalies de l'œil, de l'oreille, de la face Anomalies du SNC RCIU et retard staturo-pondéral	Non précisé	Arrêt 1 cycle ovulatoire avant
Ciclosporine A (Neoral®, Sandimmun®)		Prématurité et RCIU Anomalies réversibles de développement et de maturation des cellules T, B, et NK (14) Risque maternel associé : infections à CMV	Autoriser si nécessaire	Idem
Mycophénolate mofétil (Cellcept®)	Animal : T Humain : M, Cl, Ca	Anomalies de l'oreille Fentes labio-narinaires et palatines Micrognathies (15-17) Risque maternel associé : infections à CMV	Arrêt 6 semaines avant	Arrêt avant conception (délai non précisé) Autoriser après le 1 ^{er} trimestre, si absolument nécessaire
Anti-TNFα • Infliximab (Remicade®) • Adalimumab (Humira®) • Étanercept (Enbrel®)		Probablement aucun (18-20) ¹	Arrêt avant conception : • 24 semaines • 20 semaines • non précisé	Arrêt avant conception (CRI) ² : • 8 semaines • 8 semaines • 2 semaines
Rituximab (Mabthera®)		Neutropénie, lymphopénie, réversibles (21, 22)	Arrêt 52 semaines avant	Arrêt 24 semaines avant (CRI)
Abatacept (Orencia®)		Non connu	Arrêt 14 semaines avant	Arrêt 18 semaines avant (CRI)

RCP = résumé des caractéristiques du produit (= recommandations officielles). CRAT = Centre de référence sur les agents tératogènes (www.lecrat.org). CRI = Club Rhumatismes et inflammations, section de la Société française de rhumatologie (www.cri-net.com). RCIU = retard de croissance intra-utérin. HTA = hypertension artérielle. SNC = système nerveux central. CMV = cytomegalovirus. Risque toxicologique : T = tératogène ; Cl = clastogène ; M = mutagène ; Ca = carcinogène ; L = léthal.

* Exemple de supplémentation en acide folique : Spéciafoldine® à la dose de 5 mg par jour pendant 1 mois.

** Le wash-out consiste à donner soit de la cholestyramine (8 g x 3/j pendant 11 jours), soit du charbon activé (50 g x 4/j pendant 11 jours).

¹ Un cas de syndrome de VACTER (syndrome poly-malformatif associant des anomalies vertébrales, anales, cardiaques, trachéales, œsophagiennes et rénales) a été décrit, mais l'observation reste discutée (Carter, ACR 2007).

² Le CRAT recommande des délais différents : l'infliximab peut être poursuivi jusqu'à la déclaration de la grossesse ; pour l'adalimumab : 3 mois d'arrêt ; pour l'étanercept : 3 semaines d'arrêt.



nouveau-né sont encore faibles et la demi-vie de la plupart des molécules est bien plus longue chez lui que chez l'adulte, ce d'autant que l'enfant est prématuré. Les médicaments pris juste avant l'accouchement peuvent entraîner, dans quelques cas, des effets chez le nouveau-né. Ceux-ci peuvent être liés soit à une imprégnation de l'enfant par la molécule, soit à un syndrome de sevrage puisque l'enfant est privé de la molécule après la naissance. Ces effets sont heureusement assez rares et le plus souvent transitoires. Le profil pharmacologique de la molécule permet, dans certains cas, d'anticiper les effets éventuels sur le nouveau-né et donc de prévoir une surveillance adaptée si nécessaire. Le choix d'un traitement en fin de grossesse doit donc être judicieusement effectué, en collaboration avec les différentes équipes médicales prenant en charge la patiente et en y associant en particulier les pédiatres de la maternité.

◆ **Chez l'homme**

La compréhension du cycle germinal masculin est nécessaire pour appréhender les risques des immunomodulateurs sur la descendance des hommes exposés à ces traitements. La production de spermatozoïdes débute à la puberté et se poursuit

toute la vie de l'homme. Le cycle germinal masculin dure 98 jours, soit un peu plus de 3 mois, et comprend plusieurs phases :

- la spermatogenèse aboutit à la fabrication des spermatozoïdes. Elle dure 74 jours et consiste en la transformation des cellules souches (les spermatogonies de type 1) en spermatozoïdes, sous la dépendance des hormones sexuelles ;
- la maturation épидидymaire pendant 24 jours, nécessaire à la condensation de l'ADN dans le noyau du spermatozoïde et à des modifications de structure de la cellule aboutissant à sa morphologie finale ;
- la capacitation qui a lieu dans la cavité utérine, après l'éjaculation, et qui consiste en l'acquisition de la motilité et le remaniement de la membrane externe des spermatozoïdes, rendant possible la réaction acrosomiale. Cette réaction permet la fusion des membranes cellulaires du spermatozoïde et de l'ovule après la libération d'enzymes contenues dans l'acrosome du spermatozoïde, ceci aboutissant à la fécondation.

En théorie, les effets toxiques possibles d'un traitement chez l'homme sont :

- une diminution de la fertilité par une diminution de la qualité et/ou de la quantité des spermatozoïdes ou par une dysfonction érectile ;
- des aberrations chromosomiques pouvant se transmettre au fœtus ;
- une action indirecte chez la partenaire par le passage transvaginal du médicament à partir du liquide séminal : mutagène ou carcinogène (chez les femmes enceintes ou non), ou tératogène (chez les femmes enceintes).

Tableau III. Précautions nécessaires lors de l'exposition paternelle aux immunomodulateurs.

Médicaments	Recommandations pour la conception		Contraception mécanique durant la gestation
	D'après le RCP	D'après le CRAT (ou, à défaut, le CRI)	
Glucocorticoïdes	Aucune	Aucune	–
Hydroxychloroquine (Plaquenil®)	Aucune	Aucune	–
Méthotrexate (Méthotrexate®, Novatrex®)	Arrêt 5 mois avant	Arrêt 3 mois avant	Recommandée
Léflunomide (Arava®)	Non précisé	Aucune	–
Sulfasalazine (Salazopyrine®)	Non précisé	Non précisé	–
Azathioprine (Imurel®)	Non précisé	Arrêt 1 an avant	Recommandée
Cyclophosphamide (Endoxan®)	Non précisé	Arrêt 3 mois avant	Recommandée
Ciclosporine A (Neoral®, Sandimmun®)	Non précisé	Aucune	–
Mycophénolate mofétil (Cellcept®)	Non précisé	Arrêt 3 mois avant	Recommandée
Anti-TNFα		Aucune	–
• Infliximab (Remicade®)	Non précisé		
• Adalimumab (Humira®)	Non précisé		
• Étanercept (Enbrel®)	Non précisé		
Rituximab (Mabthera®)	Non précisé	Arrêt 24 semaines avant (CRI)	–
Abatacept (Orencia®)	Non précisé	Arrêt 18 semaines avant (CRI)	–

Gestion pratique des traitements

Les effets connus des traitements immunomodulateurs utilisés en rhumatologie inflammatoire sur la descendance en cas d'exposition maternelle ou paternelle sont présentés dans les **tableaux II et III**. Y sont aussi indiquées les recommandations mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de chaque médicament et par le Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT, www.lecrat.org).

L'allaitement

L'autorisation de l'allaitement repose la plupart du temps sur le fait que le médicament incriminé ne passe pas dans le lait maternel. À partir du moment

Tableau IV. Allaitement et traitements immunomodulateurs.

Médicaments	Allaitement	
	D'après le RCP	D'après le CRAT
Glucocorticoïdes	Possible Déconseillé pour les fortes doses	Autorisé pour les traitements brefs (< 1 semaine) Possible pour les traitements chroniques si < 50 mg/j d'équivalent prednisone; sinon, en respectant un intervalle de 4 h minimum entre la prise de prednisone et la tétée
Hydroxychloroquine (Plaquenil®)	Non	Autorisé
Méthotrexate (Méthotrexate®, Novatrex®)	Non	Non
Léflunomide (Arava®)	Non	Non précisé
Sulfasalazine (Salazopyrine®)	Autorisé	Autorisé
Azathioprine (Imurel®)	Non	Plutôt non Si indispensable, possible avec surveillance hématologique
Cyclophosphamide (Endoxan®)	Non	Non précisé
Ciclosporine A (Neoral®, Sandimmun®)	Non	Autorisé
Mycophénolate mofétil (Cellcept®)	Non	Non précisé
Anti-TNF α	Non	Possible pour infliximab Non précisé pour adalimumab et étanercept
Rituximab (Mabthera®)	Non	Non précisé
Abatacept (Orencia®)	Non	Non précisé

où le médicament passe, même en faible quantité, dans le lait maternel, le principe de précaution s'impose. Ce principe de précaution a pu être levé pour les médicaments anciens, pour lesquels le recul est suffisant.

Dans le **tableau IV** sont résumées les indications du RCP et du CRAT concernant l'allaitement chez une femme exposée à des traitements immunomodulateurs.

Conclusion

Nous avons pu voir ici l'importance de la connaissance des effets potentiellement toxiques des

immunomodulateurs dans la décision de démarrer une grossesse. Les progrès ont été considérables ces dernières années et les prises de position plus nombreuses pour réduire des délais d'autorisation de conception chez les femmes exposées à des immunomodulateurs, du fait d'un recul suffisant et de cas rapportés. Chez l'homme, la question de la descendance est malheureusement trop souvent secondaire et les données sont encore peu nombreuses dans la littérature ou dans les RCP des médicaments; c'est pourquoi il est fondamental pour les médecins de toujours évaluer la balance bénéfice/risque de la prescription de cette catégorie de traitements chez les femmes en âge de procréer mais aussi chez les hommes ! ■



Références bibliographiques

1. Koren G, Pastuszak A, Ito S. *Drugs in pregnancy*. *N Engl J Med*, 1998;338(16):1128-37.
2. Ostensen M. *New insights into sexual functioning and fertility in rheumatic diseases*. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18(2):219-32.
3. Temprano KK, Bandlamudi R, Moore TL. *Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation*. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35(2):112-21.
4. Janssen NM, Genta MS. *The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation*. *Arch Intern Med* 2000;160(5):610-9.
5. Kallen BA, Otterblad Olausson P. *Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect*. *Reprod Toxicol* 2003;17(3):255-61.
6. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Huang DL, Lechat P, Piette JC. *Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. Review of the literature*. *Autoimmun Rev* 2005;4(2):111-5.
7. Chambers C, Koren G, Tutuncu ZN, Johnson D, Jones KL. *Are new agents used to treat rheumatoid arthritis safe to take during pregnancy? Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) study*. *Can Fam Physician* 2007;53(3):409-12.
8. Adam MP, Manning MA, Beck AE et al. *Methotrexate/misoprostol embryopathy: report of four cases resulting from failed medical abortion*. *Am J Med Genet A* 2003;123A(1):72-8.
9. Usta IM, Nassar AH, Yunis KA, Abu-Musa AA. *Methotrexate embryopathy after therapy for misdiagnosed ectopic pregnancy*. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;99(3):253-5.
10. Chakravarty EF, Sanchez-Yamamoto D, Bush TM. *The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcomes*. *J Rheumatol* 2003;30(2):241-6.
11. De Santis M, Straface G, Cavaliere A, Carducci B, Caruso A. *Paternal and maternal exposure to leflunomide: pregnancy and neonatal outcome*. *Ann Rheum Dis* 2005;64(7):1096-7.
12. Norgard B, Czeizel AE, Rothenbauer M, Olsen J, Sprensen HT. *Population-based case control study of the safety of sulfasalazine use during pregnancy*. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15(4):483-6.
13. Goldstein LH, Dolinsky G, Greenberg R et al. *Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy*. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007;79(10):696-701.
14. Karkar A. *Pregnancy and contraceptive issues in renal transplant recipients*. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008;19(2):165-73.
15. Koren G. *Mycophenolate mofetil: emerging as a potential human teratogen*. *Can Fam Physician* 2008;54(8):1112-3.
16. Ang GS, Simpson SA, Reddy AR. *Mycophenolate mofetil embryopathy may be dose and timing dependent*. *Am J Med Genet A* 2008;146A(15):1963-6.
17. Pisoni CN, D'Cruz DP. *The safety of mycophenolate mofetil in pregnancy*. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7(3):219-22.
18. Srinivasan R. *Infliximab treatment and pregnancy outcome in active Crohn's disease*. *Am J Gastroenterol* 2001;96(7):2274-5.
19. Burt MJ, Frizelle FA, Barbezat GO. *Pregnancy and exposure to infliximab (anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody)*. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18(4):465-6.
20. Hyrich KL, Symmons DP, Watson KD, Silman AJ; *British Society for Rheumatology Biologics Register*. *Pregnancy outcome in women who were exposed to anti-tumor necrosis factor agents: results from a national population register*. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2701-2.
21. Klink DT, Van Elburg RM, Schreurs MW, Van Well GT. *Rituximab administration in third trimester of pregnancy suppresses neonatal B-cell development*. *Clin Dev Immunol* 2008;2008:271363.
22. Friedrichs B, Tiemann M, Salwender H, Verpoort K, Wenger MK, Schmitz N. *The effects of rituximab treatment during pregnancy on a neonate*. *Haematologica* 2006;91(10):1426-7.

ACTONEL® 75 mg comprimé pelliculé (risédronate monosodique). **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** : Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** * : 1 comprimé 75 mg par voie orale, deux jours consécutifs par mois. Le premier comprimé doit être pris le même jour chaque mois, suivi par le second comprimé le jour d'après. L'alimentation et les médicaments contenant des cations polyvalents (voir Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions) interfèrent avec l'absorption du risédronate monosodique. Afin d'obtenir une absorption optimale, les patientes doivent prendre Actonel : Avant le petit déjeuner : au moins 30 minutes avant l'absorption des premiers aliments, des autres médicaments ou boissons (autre que de l'eau plate) de la journée, en position assise ou debout, avec un grand verre d'eau plate. Les patients ne doivent pas s'allonger au cours des 30 minutes qui suivent la prise du comprimé. L'eau plate est la seule boisson qui doit être prise avec Actonel®. **CTJ** : 1,20 € (boîte de 2 comprimés)/ 1,04 € (boîte de 6 comprimés). **CONTRE-INDICATIONS** : Hypersensibilité connue au risédronate ou à l'un des excipients ; Hypocalcémie (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) ; Grossesse et allaitement ; Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI*** : Aliments et boissons (autres que de l'eau plate) contenant des cations polyvalents. Œsophagite et ulcérations œsophagiennes. Patients dans l'incapacité de se tenir en position verticale pendant au moins 30 minutes après la prise du comprimé. Hypocalcémie. Troubles du métabolisme osseux (par ex dysfonctionnement parathyroïdien, hypovitaminose D) et minéral. Ostéonécrose de la mâchoire, généralement associée à une extraction dentaire et/ou à une infection locale (incluant une ostéomyélite, particulièrement lors de chimiothérapie et prise de corticoïdes. Insuffisance rénale légère à modérée, antécédents d'hypercalciurie d'origine absorbative ou rénale, de néphrocalcinose, de lithiase rénale, ou une hypophosphatémie. Intolérance héréditaire au galactose, déficit en Lapp lactase ou malabsorption du glucose et du galactose. **INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES***. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT***. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES***. **EFFETS INDESIRABLES*** : Chez les femmes ménopausées ostéoporotiques : majorité d'intensité légère à modérée. Fréquents : Maux de tête, constipation, dyspepsie, nausées, douleurs abdominales, diarrhées, douleurs musculaires. Peu fréquents : gastrite, œsophagite, dysphagie, duodénite, ulcère œsophagien, iritis. Rares : Glossite, sténose de l'œsophage, anomalie des tests hépatiques. Diminution précoce, transitoire, modérée et asymptomatique des taux plasmatiques de calcium et phosphate. Des événements indésirables additionnels avec risédronate monosodique 75 mg ont été rapportés à une fréquence d'au moins 1 % (incidence supérieure dans le groupe risédronate monosodique 75 mg par rapport au groupe risédronate monosodique 5 mg) : gastrite érosive (1,5 % vs 0,8 %), vomissements (1,3 % vs 1,1 %), arthralgie (1,5 % vs 1,0 %), douleurs osseuses (1,1 % vs 0,5 %) et douleurs aux extrémités (1,1 % vs 0,5 %). Post-commercialisation (fréquence inconnue) : iritis, uvéite, ostéonécrose de la mâchoire, hypersensibilité et réactions cutanées, incluant angio-œdème, rash généralisé et réactions cutanées bulleuses, parfois sévères. Chez les hommes ostéoporotiques, tolérance et sécurité d'emploi globales similaires entre les groupes traitement et placebo. Les effets indésirables correspondent à ceux précédemment décrits chez les femmes ménopausées. **SURDOSAGE*** : une baisse de la calcémie peut être observée. Chez certains patients, des signes et symptômes d'hypocalcémie peuvent également être observés. Du lait ou des antiacides contenant du magnésium, du calcium ou de l'aluminium doivent être administrés et en cas de surdosage important, pratiquer un lavage gastrique. **PHARMACODYNAMIE*** : Bisphosphonates, code ATC : M05BA07. **PHARMACOCINETIQUE***. **DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUES***. **DONNEES PHARMACEUTIQUES***. **LISTE I - AMM (2008)** : 384 568-9 (2 comprimés) **Prix** : 36,14 € / 384 570-3 (6 comprimés). **Prix** : 93,33 €. **Remb. Sec. Soc. à 65% dans les indications** : Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche : 1) chez les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse, 2) en l'absence de fracture, chez les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T-score < -3 DS) ou ayant un T-score ≤ -2,5 DS associé à d'autres facteurs de risque de fracture en particulier, un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie ≥ 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m², un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent de premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans). Agréés Collectivités. *Pour une information complète, se reporter au dictionnaire Vidal, édition en vigueur. **DATE DE REVISION** : mai 2009. **Procter & Gamble Pharmaceuticals France** - 163-165 quai Aulagnier - 92600 Asnières-sur-Seine - Tél. : Information médicale : 0800 345 879 (n°vert).

