

20 Rhumatologie

20-2 Patients ayant une ostéoporose

20-2-1 Des médicaments causent une ostéoporose ou des fractures**20-2-2 Patients sous vitamine D**

- 20-2-2-1 Éléments du métabolisme de la vitamine D
- 20-2-2-2 Profil d'effets indésirables de la vitamine D
- 20-2-2-3 Addition d'effets hypercalcémiant
- 20-2-2-4 Aggravation des troubles du rythme cardiaque liés à la digoxine
- 20-2-2-5 Addition de risques de calculs urinaires
- 20-2-2-6 Diminution de l'absorption de la vitamine D
- 20-2-2-7 Vitamine D : sensible aux inducteurs enzymatiques

20-2-3 Patients sous calcium

- 20-2-3-1 Éléments du métabolisme du calcium
- 20-2-3-2 Profil d'effets indésirables du calcium
- 20-2-3-3 Addition d'effets hypercalcémiant
- 20-2-3-4 Aggravation des troubles du rythme cardiaque liés à la digoxine
- 20-2-3-5 Addition de risques de calculs urinaires
- 20-2-3-6 Médicaments dont l'absorption digestive est diminuée par le calcium
- 20-2-3-7 Médicaments néphrotoxiques : surdose de calcium avec risque d'hypercalcémie
- 20-2-3-8 Phosphate de sodium : calcifications tissulaires
- 20-2-3-9 Et aussi

20-2-4 Patients sous diphosphonate

- 20-2-4-1 Éléments du métabolisme des diphosphonates
- 20-2-4-2 Profil d'effets indésirables des diphosphonates
- 20-2-4-3 Médicaments qui diminuent l'absorption des diphosphonates
- 20-2-4-4 Médicaments néphrotoxiques : surdose de diphosphonates
- 20-2-4-5 Addition d'effets hypocalcémiant
- 20-2-4-6 Addition de risques de neuropathie optique
- 20-2-4-7 Addition de risques de fibrillation auriculaire
- 20-2-4-8 Addition de risques d'ostéonécrose de la mâchoire
- 20-2-4-9 Addition de risques d'ulcère gastroduodéal
- 20-2-4-10 Effets de l'estramustine augmentés

20-2-5 Patientes sous raloxifène, bazédoxifène ou lasofoxifène

- 20-2-5-1 Éléments du métabolisme du raloxifène, du basédoxifène et du lasofoxifène
- 20-2-5-2 Profil d'effets indésirables du raloxifène, du basédoxifène et du lasofoxifène
- 20-2-5-3 Addition de risques de thrombose
- 20-2-5-4 Effets des antivitamine K augmentés
- 20-2-5-5 Addition de risques de prise de poids
- 20-2-5-6 Addition de risques de dépression
- 20-2-5-7 Addition de risques de crampes
- 20-2-5-8 Augmentation du besoin en lévothyroxine

20-2-6 Patients sous téraparatide ou hormone parathyroïdienne recombinante

- 20-2-6-1 Éléments du métabolisme de : téraparatide, hormone parathyroïdienne recombinante
- 20-2-6-2 Profil d'effets indésirables de : téraparatide, hormone parathyroïdienne recombinante
- 20-2-6-3 Addition d'effets hypercalcémiant
- 20-2-6-4 Aggravation des troubles du rythme cardiaque liés à la digoxine
- 20-2-6-5 Addition d'effets hyperuricémiant
- 20-2-6-6 Addition de risques de calculs urinaires
- 20-2-6-7 Médicaments néphrotoxiques : surdose de téraparatide ou de l'hormone parathyroïdienne
- 20-2-6-8 Addition de risques de reflux gastro-œsophagien

20-2-7 Patients sous strontium

- 20-2-7-1 Éléments du métabolisme du strontium
- 20-2-7-2 Profil d'effets indésirables du strontium
- 20-2-7-3 Médicaments qui diminuent l'absorption du strontium
- 20-2-7-4 Médicaments dont l'absorption digestive est diminuée par le strontium
- 20-2-7-5 Addition de risques de thrombose
- 20-2-7-6 Addition de risques d'atteinte musculaire
- 20-2-7-7 Addition d'effets convulsivants

20-2-8 Patientes sous hormonothérapie substitutive de la ménopause**20-2-9 Patients sous calcitonine****20-2-10 Patients sous dénosumab**

- 20-2-10-1 Éléments du métabolisme du dénosumab
- 20-2-10-2 Profil d'effets indésirables du dénosumab
- 20-2-10-3 Addition d'effets immunodépresseurs
- 20-2-10-4 Addition de risques d'ostéonécrose de la mâchoire
- 20-2-10-5 Addition d'effets hypocalcémiant
- 20-2-10-6 Addition de risques de cataracte

20-2 ■ Patients ayant une ostéoporose

L'ostéoporose est caractérisée par une perte de masse osseuse et une modification de l'architecture de l'os conduisant à une fragilité osseuse. Quand elle est importante, elle contribue à la survenue de fractures, particulièrement du poignet, du col du fémur et des vertèbres.

Les patients sont généralement asymptomatiques avant que survienne une fracture. L'ostéoporose est définie par une densité osseuse mesurée par ostéodensitométrie inférieure d'au moins 2,5 déviations standard à la moyenne des adultes jeunes.

Chez les femmes ménopausées, une densité osseuse basse et un antécédent de fracture liée à un traumatisme léger définissent une ostéoporose sévère.

L'ostéoporose physiologique est liée à l'âge. Les femmes sont davantage exposées après la ménopause. Les autres facteurs de risque sont la consommation d'alcool, de tabac ou de caféine, un faible poids corporel, l'inactivité physique, une ménopause précoce. Les fractures ostéoporotiques sont deux fois moins fréquentes chez les hommes que chez les femmes.

L'ostéoporose est parfois secondaire à des troubles métaboliques ou endocriniens tels que l'hyperparathyroïdie, l'hyperthyroïdie, le diabète, l'hypercorticisme, des troubles diminuant les apports ou l'absorption de vitamine D ou de calcium, la polyarthrite rhumatoïde, les insuffisances rénales chroniques, le myélome multiple, une immobilisation prolongée, etc.

Éviter les fractures symptomatiques. La prévention et le traitement de l'ostéoporose visent à prévenir les fractures symptomatiques. Cependant, la plupart des fractures chez les femmes ménopausées surviennent en l'absence d'ostéoporose.

Les mesures non pharmacologiques sont : un apport en calcium par des laitages et en vitamine D adéquat (un apport médicamenteux est parfois nécessaire) ; une activité physique régulière ; une limitation de la consommation de tabac, d'alcool et de caféine ; des mesures pour éviter les chutes et leurs conséquences.

Il n'y a pas d'intérêt démontré du dépistage systématique par ostéodensitométrie chez toutes les femmes ménopausées. L'intérêt d'un traitement en termes de prévention primaire de fractures n'est pas démontré.

Efficacité modeste des médicaments. L'apport de calcium et de vitamine D augmente la densité osseuse. Les résultats des essais ayant évalué les effets sur le risque de fracture sont contradictoires. La vitamine D associée

au calcium a une efficacité démontrée uniquement chez les personnes au moins septuagénaires vivant en institution. Un usage généralisé de l'association vitamine D + calcium n'a qu'une efficacité minime.

Chez les femmes ménopausées qui ont une ostéoporose sévère, en prévention des récurrences de fractures non vertébrales, notamment des fractures du col du fémur ou du poignet, l'acide alendronique et l'acide risédronique ont une efficacité modeste mais prouvée. Cette efficacité n'est pas établie pour les autres diphosphonates, ni pour le raloxifène, le téraparatide, l'hormone parathyroïdienne recombinante, le strontium.

Chez les femmes ménopausées qui ont une ostéoporose sévère, en prévention des récurrences des fractures vertébrales, symptomatiques ou asymptomatiques, des diphosphonates, le raloxifène et le strontium ont une efficacité modeste mais prouvée ; le téraparatide et l'hormone parathyroïdienne recombinante ont une efficacité modeste seulement en prévention des fractures vertébrales asymptomatiques. Chez ces femmes, l'acide alendronique est le médicament le mieux évalué : il évite environ 3 fractures symptomatiques vertébrales et 1 fracture du col du fémur pour 100 patientes traitées durant 3 ans. Un essai clinique versus placebo a montré trop peu de bénéfice clinique au-delà de 5 ans de traitement pour justifier les risques d'effets indésirables.

Pour la prévention de la première fracture symptomatique chez les femmes ménopausées ayant une ostéoporose, l'efficacité du téraparatide et du strontium n'est pas établie. Chez les femmes ménopausées qui n'ont encore jamais eu de fracture consécutive à un traumatisme léger, les données concernant l'efficacité de l'acide alendronique et du raloxifène sont trop fragiles pour justifier l'exposition d'une large proportion de femmes aux effets indésirables de ces médicaments.

En pratique, les diphosphonates sont le premier choix en prévention secondaire des récurrences de fracture, quand un médicament est envisagé. Le raloxifène, un agoniste/antagoniste des récepteurs estrogéniques, qui ne soulage pas les symptômes de la ménopause, est une alternative en prévention secondaire des récurrences de fractures chez les femmes qui ne peuvent pas ou ne souhaitent pas prendre de diphosphonate. Le basédoxifène et le lasofoxifène n'apportent rien de nouveau.

L'hormonothérapie substitutive de la ménopause a une efficacité très modeste en termes de fractures face à des effets indésirables cardiovasculaires et des cancers du sein qui pèsent

lourd dans la balance bénéfices-risques.

La calcitonine n'a pas d'intérêt dans l'ostéoporose.

Le strontium et le dénosumab ont une balance bénéfices-risques défavorable.

L'évaluation des médicaments de l'ostéoporose est de faible niveau de preuves chez les hommes. Aucun médicament n'a d'efficacité démontrée de manière tangible, que ce soit en prévention primaire ou secondaire.

Priorité à l'important

Les interactions présentées sont classées selon le mécanisme, dans la mesure où il est connu. Les paragraphes s'enchaînent dans un ordre adapté à chaque médicament, de façon à mettre en avant les interactions aux effets les plus importants. Exemple : addition d'effets indésirables ; puis diminution ou augmentation de l'effet du médicament associé ; puis diverses interactions d'ordre pharmacocinétique.

Pour chaque affection, les médicaments sont présentés de préférence dans un ordre de pertinence clinique de leur utilisation, en commençant par les médicaments dont le rôle est important, le mieux éprouvé, et en terminant par les médicaments ayant un rôle secondaire voire non étayé dans l'affection.

Puis sont exposés les risques liés à des associations de médicaments couramment réalisées pour traiter l'affection considérée : par exemple, les associations de médicaments du diabète sucré, ou de l'asthme.

Pour exprimer les mesures à prendre, ont été pris en compte le bénéfice clinique de ces associations, et le stade de l'affection auquel il est justifié de réaliser ces associations. Les associations qui n'ont pas de raison d'être, ainsi que les associations qui exposent à des risques majeurs, sont signalées.

20-2-1**Des médicaments causent une ostéoporose ou des fractures**

Certains médicaments exposent à une ostéoporose, principalement :

- les corticoïdes ;
- les inhibiteurs de l'aromatase : l'*anastrozole*, l'*exémestane* et le *létrazole* ;
- les agonistes et antagonistes de la gonadotrophine : *buséreléline*, *goséreléline*, *leuproréline*, *triptoréline* ;
- un inhibiteur de la synthèse des androgènes : l'*abiratéron* ;
- le *méthotrexate* ;
- les héparines.

Et aussi :

- les hormones thyroïdiennes ;
- les antiépileptiques ;
- les antidépresseurs inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine ;
- les neuroleptiques ;
- les inhibiteurs de la pompe à protons ;
- etc.

Il en est de même pour l'alcool.

La *pioglitazone* et pour rappel, la *rosiglitazone* augmentent le risque de fractures distales des membres chez les femmes.

Un risque accru de fractures osseuses est vraisemblable sous *saxagliptine*. L'*orlistat* augmente le risque de fractures chez les adolescents.

Les diphosphonates exposent à des fractures atypiques.

La *dapagliflozine*, un hypoglycémiant, semble exposer à un excès de fractures.

+ Lire le chapitre 20-2 "Patients ayant une ostéoporose"

Les médicaments qui causent des vertiges et des troubles de l'équilibre augmentent le risque de chutes.

20-2-2**Patients sous vitamine D**

Un apport alimentaire en *calcium* adéquat, et une exposition solaire adaptée assurant un apport adéquat en vitamine D, sont des mesures non pharmacologiques de base pour la prévention de l'ostéoporose. Une très faible part de la vitamine D nécessaire est apportée par l'alimentation.

En prévention primaire des fractures, chez les femmes ménopausées, l'apport de *vitamine D* associée à du *calcium* n'a pas d'efficacité prouvée.

L'apport de *calcium* et de *vitamine D* augmente la densité osseuse. Les essais ayant évalué les effets sur le risque de fracture sont contradictoires. Chez les personnes au moins septuagénaires, l'efficacité de la *vitamine D* associée au *calcium* est démontrée. Elle évite 1 fracture pour environ 110 patients traités pendant 3 ans.

20-2-2-1**Éléments du métabolisme de la vitamine D**

L'apport physiologique de *vitamine D* se fait principalement par synthèse au niveau de la peau, dépendant de l'exposition au soleil.

La *vitamine D* est une vitamine liposoluble absorbée dans l'intestin grêle. Elle est transportée par une alpha-globuline spécifique jusqu'au foie où le colécalciférol et l'ergocalciférol sont transformés en 25 hydroxyvitamine D. Dans le rein, elle est transformée en sa forme active, la 1,25 dihydroxyvitamine D.

La 25 hydroxyvitamine D liée à sa protéine porteuse est la forme majeure de réserve. Sa demi-vie est de 15 jours à 45 jours. La *vitamine D* est aussi stockée dans les tissus adipeux et les muscles pour de très longues périodes de temps. La *vitamine D* et ses métabolites sont excrétés principalement dans la bile et les selles.

Un apport quotidien de 200 à 400 unités de *vitamine D* est généralement considéré adéquat chez un adulte jeune. Les besoins augmentent chez les enfants, pendant la grossesse et l'allaitement, et en cas d'exposition solaire insuffisante. Chez les personnes âgées, une dose de 800 unités par jour est proposée en prévention primaire, associée à un apport de 1 g par jour de *calcium*, sous réserve de surveiller la calcémie.

Le rôle essentiel de la *vitamine D* s'exerce surtout à deux niveaux. Elle augmente les capacités de l'intestin à absorber le *calcium* et les phosphates. Elle favorise la minéralisation des os.

20-2-2-2**Profil d'effets indésirables de la vitamine D**

Une surdose de *vitamine D* expose à une hypercalcémie et à une hyperphosphatémie.

Les symptômes de surdose sont des :

- anorexies ;
- nausées et vomissements ;
- diarrhées ou constipations ;
- polyuries, nocturies ;
- sueurs ;
- céphalées ;
- soifs ;
- somnolences ;
- sensations vertigineuses.

Les principales conséquences de l'hypercalcémie sont des :

- hypercalciuries ;
- calcifications tissulaires en particulier rénales et vasculaires ;
- lithiases rénales calciques et néphrocalcinoses ;
- insuffisances rénales.

+ Lire la fiche B5 "Hypercalcémies médicamenteuses en bref"

20-2-2-3**Addition d'effets hypercalcémiant**

La *vitamine D* est hypercalcémiant. L'association de *vitamine D* avec un autre médicament ayant cet effet majore ce risque.

Les médicaments hypercalcémiants sont principalement :

- des médicaments qui augmentent le taux d'hormone parathyroïdienne :
 - un peptide analogue de l'hormone parathyroïdienne, le *tériparatide* et l'hormone parathyroïdienne recombinante ;
 - un "stabilisant" de l'humeur : le *lithium* ;
- des médicaments qui augmentent l'absorption intestinale du *calcium* :
 - la *vitamine D* et ses dérivés : le *calcipotriol*, le *calcitriol*, le *tacalcitol* ;
 - des médicaments qui apportent du *calcium* :

- le *calcium* ;
- les antiacides à base de *carbonate de calcium* ;
- une résine échangeuse d'ions : le *polystyrène sulfonate de calcium* ;
- des médicaments qui diminuent la phosphatémie :

- des chélateurs du phosphore : le *lanthane* (carbonate), l'*acétate de calcium* ;

• des médicaments qui augmentent la résorption osseuse :

- la *vitamine A* et les rétinoïdes ;
- des médicaments qui diminuent l'élimination urinaire du *calcium* :
 - les diurétiques thiazidiques et apparentés : ils diminuent l'élimination urinaire du *calcium* et provoquent des hypercalcémies sans hypercalciurie et sans exposer aux calculs calciques.

Et aussi :

- des anticancéreux : l'*estramustine*, la *capécitabine* ;
- un bronchodilatateur : la *théophylline* en surdose ;
- la *testostérone* et autres androgènes ;
- les agonistes de la gonadotrophine en cas de métastase, le *diéthylstilbestrol*, le *tamoxifène*, le *torémifène* ;
- etc.

+ Lire la fiche B5 "Hypercalcémies médicamenteuses en bref"

20-2-2-4**Aggravation des troubles du rythme cardiaque liés à la digoxine**

La *vitamine D* a un effet hypercalcémiant. L'hypercalcémie augmente la toxicité cardiaque de la *digoxine*.

+ Lire la section 2-2-5 "Patients sous digoxine"

20-2 ■ Patients ayant une ostéoporose

20-2-2-5

Addition de risques de calculs urinaires

La *vitamine D* expose à des hypercalcémies, sources de lithiases rénales calciques. L'association avec un autre médicament ayant cet effet majeure le risque.

Certains médicaments exposent à la formation de calculs de calcium (oxalate de calcium le plus souvent ou phosphate de calcium) en modifiant la composition des urines. Ce sont notamment :

- des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, qui augmentent le pH de l'urine et exposent à la précipitation du phosphate de calcium, tels que l'*acétazolamide*, le *dorzolamide*, le *topiramate*, le *zonisamide* ;
- la *vitamine C* à forte dose (oxalate de calcium) ;
- les médicaments hypercalcémiant ou qui augmentent l'excrétion rénale du calcium.

Les médicaments hypercalcémiant sont principalement :

- des médicaments qui augmentent le taux d'hormone parathyroïdienne :
 - un peptide analogue de l'hormone parathyroïdienne, le *tériparatide* et l'*hormone parathyroïdienne recombinante* ;
 - un "stabilisant" de l'humeur : le *lithium* ;
- des médicaments qui augmentent l'absorption intestinale du calcium :
 - la *vitamine D* et ses dérivés : le *calcipotriol*, le *calcitriol*, le *tacalcitol* ;
- des médicaments qui apportent du calcium :
 - le *calcium* ;
 - les antiacides à base de *carbonate de calcium* ;
 - une résine échangeuse d'ions : le *polystyrène sulfonate de calcium* ;
- des médicaments qui diminuent la phosphatémie :
 - des chélateurs du phosphore : le *lanthane* (carbonate), l'*acétate de calcium* ;
- des médicaments qui augmentent la résorption osseuse :
 - la *vitamine A* et les rétinoïdes ;
 - des médicaments qui diminuent l'élimination urinaire du calcium :
 - les diurétiques thiazidiques et apparentés : ils diminuent l'élimination urinaire du calcium et provoquent des hypercalcémies sans hypercalciurie et sans exposer aux calculs calciques.

+ Lire la fiche B5 "Hypercalcémies médicamenteuses en bref"

Des médicaments exposent à la formation de calculs d'acide urique : ce sont les uricosuriques tels que le *probenécide*, et les médicaments qui causent des hyperuricémies. La *méthionine* diminue le pH urinaire (acidification des urines) et augmente le risque de calcul d'acide urique ou cystinique.

Les médicaments hyperuricémiant sont principalement :

- les cytotoxiques, du fait de la lyse des cellules tumorales ;
- un médicament utilisé dans l'angor : l'*ivabradine* ;

- un inhibiteur de la rénine : l'*aliskirène* ;
- la *vitamine B3*, alias *vitamine PP* : l'*acide nicotinique* ;
- les diurétiques de l'anse tels que le *furosémide*, le *bumétanide*, le *pirétanide* ; les diurétiques thiazidiques tels que l'*hydrochlorothiazide* ; le *triamtérène* ;
- un antiagrégant plaquettaire : le *ticagrélor* ;
- l'hormone parathyroïdienne et un peptide analogue de l'hormone parathyroïdienne, le *tériparatide* ;
- des antituberculeux : l'*éthambutol*, le *pyrazinamide* ;
- des antirétroviraux : le *ritonavir*, le *lopinavir*, la *didanosine* ;
- un antifongique : l'*amphotéricine B* ;
- un chélateur : l'*acide édétique* ;
- un hyperglycémiant : le *diazoxide* ;
- des immunodépresseurs : la *ciclosporine* et le *tacrolimus* ;
- les enzymes pancréatiques ;
- l'*aspirine*, même à faible dose, et autres salicylés ;
- un bronchodilatateur : la *théophylline* ;
- un antiparkinsonien : la *lévodopa* ;
- les facteurs de croissance granulocytaire ;
- etc.

+ Lire la fiche B1 "Hyperuricémies médicamenteuses en bref"

Des médicaments entrent eux-mêmes dans la composition de calculs urinaires. Ce sont principalement : l'*atazanavir*, l'*indinavir*, la *rilpivirine*, la *sulfadiazine*, le *triamtérène*, des antiacides, l'*allopurinol*, la *ceftriaxone*, la *rétigabine*, le *felbamate*, la *guaifénésine*, les métabolites du *sulindac*, etc.

Les médicaments qui entraînent une cristallurie sont principalement :

- des antiviraux : l'*aciclovir*, le *valaciclovir*, le *darunavir* ;
- des antibiotiques : les sulfamides notamment la *sulfadiazine* et le *sulfaméthoxazole* ; la *ciprofloxacine* ;
- le *méthotrexate* ;
- des inhibiteurs de la protéase du HIV : l'*indinavir* et l'*atazanavir* ;
- les fortes doses de *vitamine C*, l'*orlistat* entraînent des dépôts d'oxalate dans les reins ;
- les préparations coliques à base de phosphate de sodium entraînent des dépôts de calcium dans les reins.

+ Lire la fiche E22d "Lithiases urinaires médicamenteuses en bref"

20-2-2-6

Diminution de l'absorption de la vitamine D

● **Orlistat.** Du fait de son mécanisme d'action, l'*orlistat* diminue l'absorption digestive des vitamines liposolubles, dont la *vitamine D*. Une augmentation de la fréquence de fractures a été observée chez des adolescents, dans un essai versus placebo ; un mécanisme évoqué est une carence en *vitamine D*.

+ Lire la section 13-1-3 "Patients sous orlistat"

● **Laxatifs lubrifiants à base de paraffine.**

En cas d'administration prolongée de laxatifs lubrifiants, une réduction de l'absorption des vitamines liposolubles, dont la *vitamine D*, est rapportée.

+ Lire la section 6-2-5 "Patients sous laxatif lubrifiant"

20-2-2-7

Vitamine D : sensible aux inducteurs enzymatiques

Les inducteurs enzymatiques diminuent les concentrations plasmatiques de *vitamine D* et ses effets. L'arrêt de l'inducteur expose à une surdose.

Les médicaments inducteurs enzymatiques sont principalement :

- des antiépileptiques : la *carbamazépine*, la *fosphénytoïne*, le *phénobarbital*, la *phénytoïne*, la *primidone*, le *rufinamide* ;
- des antibactériens : la *rifabutine*, la *rifampicine* ;
- des antirétroviraux, y compris quelques-uns qui ont aussi un effet inhibiteur de certaines isoenzymes du cytochrome P450 : l'*éfavirenz*, l'*étravirine*, le *lopinavir*, le *nelfinavir*, la *névirapine*, le *ritonavir* ; l'*elvitégravir* est un inducteur faible de l'isoenzyme du CYP 2C9 ;
- un antidépresseur : le *millepertuis* ;
- un antiandrogène : l'*enzalutamide* ;
- un vasodilatateur : le *bosentan*.

Le tabac est un inducteur enzymatique. Il induit notamment l'isoenzyme CYP 1A2 du cytochrome P450. L'alcool en prise chronique est inducteur enzymatique.

+ Lire la fiche P2 "Les inducteurs enzymatiques en bref"

20-2-3

Patients sous calcium

Un apport alimentaire en *calcium* adéquat est une mesure non pharmacologique de base pour la prévention de l'ostéoporose. L'apport médicamenteux en *calcium* est utile uniquement quand l'apport alimentaire est insuffisant.

C'est seulement chez les personnes au moins septuagénaires vivant en institution que l'efficacité antifracturaire de la *vitamine D* associée au *calcium* est démontrée. Elle réduit d'environ un quart les fractures du col du fémur et autres fractures non vertébrales.

20-2-3-1

**Éléments du métabolisme du calcium**

Environ un tiers du *calcium* ingéré est absorbé au niveau de l'intestin grêle. L'excès de *calcium* est éliminé principalement dans les urines.

20-2-3-2

**Profil d'effets indésirables du calcium**

Une surdose de *calcium* expose à une hypercalcémie. Les symptômes de surdose sont des anorexies, des nausées et vomissements, des diarrhées ou constipations, des polyuries, des nocturies, des sueurs, des céphalées, des soifs, des somnolences, des sensations vertigineuses, des faiblesses musculaires, des confusions.

Une hypercalcémie sévère provoque un raccourcissement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme et parfois des troubles du rythme cardiaque, le coma et la mort par arrêt cardiaque.

Les conséquences de l'hypercalcémie chronique sont des hypercalciuries, des calcifications tissulaires en particulier rénales et vasculaires, des lithiases rénales calciques et néphrocalcinoses, des insuffisances rénales.

Une méta-analyse d'essais cliniques a suggéré que les sels de calcium par voie orale, non associés à la vitamine D, sont associés à une augmentation des infarctus du myocarde. On manque de données probantes pour l'association *vitamine D + calcium*.

20-2-3-3

Addition d'effets hypercalcémiant

Le *calcium* est hypercalcémiant. L'association de *calcium* avec un autre médicament hypercalcémiant majore le risque.

Les médicaments hypercalcémiant sont principalement :

- des médicaments qui augmentent le taux d'hormone parathyroïdienne :
 - un peptide analogue de l'hormone parathyroïdienne, le *tériparatide* et l'*hormone parathyroïdienne recombinante* ;
 - un "stabilisant" de l'humeur : le *lithium* ;
- des médicaments qui augmentent l'absorption intestinale du calcium :
 - la *vitamine D* et ses dérivés : le *calcipotriol*, le *calcitriol*, le *tacalcitol* ;
- des médicaments qui apportent du *calcium* :
 - le *calcium* ;
 - les antiacides à base de *carbonate de calcium* ;
 - une résine échangeuse d'ions : le *polystyrène sulfonate de calcium* ;
- des médicaments qui diminuent la phosphatémie :
 - des chélateurs du phosphore : le *lanthane* (carbonate), l'*acétate de calcium* ;
- des médicaments qui augmentent la résorption osseuse :
 - la *vitamine A* et les rétinoïdes ;
 - des médicaments qui diminuent l'élimination urinaire du *calcium* :
 - les diurétiques thiazidiques et apparentés : ils diminuent l'élimination urinaire du *calcium* et provoquent des hypercalcémies sans hypercalciurie et sans exposer aux calculs calciques.

+ Lire la fiche B5 "Hypercalcémies médicamenteuses en bref"

20-2-3-4

Aggravation des troubles du rythme cardiaque liés à la digoxine

Le *calcium* a un effet hypercalcémiant. L'hypercalcémie augmente la toxicité cardiaque de la *digoxine*.

+ Lire la section 2-2-5 "Patients sous digoxine"

20-2-3-5

Addition de risques de calculs urinaires

Le *calcium* expose à des lithiases rénales calciques. L'association avec un autre médicament ayant cet effet majore le risque.

Certains médicaments exposent à la formation de calculs de calcium (oxalate de calcium le plus souvent ou phosphate de calcium) en modifiant la composition des urines. Ce sont notamment :

- des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, qui augmentent le pH de l'urine et exposent à la précipitation du phosphate de calcium, tels que l'*acétazolamide*, le *dorzolamide*, le *topiramate*, le *zonisamide* ;
- la *vitamine C* à forte dose (oxalate de calcium) ;
- les médicaments hypercalcémiant ou qui augmentent l'excrétion rénale du calcium.

Les médicaments hypercalcémiant sont principalement :

- des médicaments qui augmentent le taux d'hormone parathyroïdienne :
 - un peptide analogue de l'hormone parathyroïdienne, le *tériparatide* et l'*hormone parathyroïdienne recombinante* ;
 - un "stabilisant" de l'humeur : le *lithium* ;
 - des médicaments qui augmentent l'absorption intestinale du calcium :
 - la *vitamine D* et ses dérivés : le *calcipotriol*, le *calcitriol*, le *tacalcitol* ;
 - des médicaments qui apportent du *calcium* :
 - le *calcium* ;
 - les antiacides à base de *carbonate de calcium* ;
 - une résine échangeuse d'ions : le *polystyrène sulfonate de calcium* ;
 - des médicaments qui diminuent la phosphatémie :
 - des chélateurs du phosphore : le *lanthane* (carbonate), l'*acétate de calcium* ;
 - des médicaments qui augmentent la résorption osseuse :
 - la *vitamine A* et les rétinoïdes ;
 - des médicaments qui diminuent l'élimination urinaire du *calcium* :
 - les diurétiques thiazidiques et apparentés : ils diminuent l'élimination urinaire du *calcium* et provoquent des hypercalcémies sans hypercalciurie et sans exposer aux calculs calciques.
- + Lire la fiche B5 "Hypercalcémies médicamenteuses en bref"

Des médicaments exposent à la formation de calculs d'acide urique : ce sont les uricosuriques tels que le *probenécide*, et les médicaments qui causent des hyperuricémies. La *méthionine* diminue le pH urinaire (acidification des urines) et augmente le risque de calcul d'acide urique ou cystinique.

Les médicaments hyperuricémiant sont principalement :

- les cytotoxiques, du fait de la lyse des cellules tumorales ;
- un médicament utilisé dans l'angor : l'*ivabradine* ;
- un inhibiteur de la rénine : l'*aliskirène* ;
- la *vitamine B3*, alias *vitamine PP* : l'*acide nicotinique* ;
- les diurétiques de l'anse tels que le *furosémide*, le *bumétanide*, le *pirétanide* ; les diurétiques thiazidiques tels que l'*hydrochlorothiazide* ; le *triamtèrene* ;
- un antiagrégant plaquettaire : le *ticagrélor* ;
- l'hormone parathyroïdienne et un peptide analogue de l'hormone parathyroïdienne, le *tériparatide* ;
- des antituberculeux : l'*éthambutol*, le *pyrazinamide* ;
- des antirétroviraux : le *ritonavir*, le *lopinavir*, la *didanosine* ;
- un antifongique : l'*amphotéricine B* ;
- un chélateur : l'*acide édétique* ;
- un hyperglycémiant : le *diazoxide* ;
- des immunodépresseurs : la *ciclosporine* et le *tacrolimus* ;
- les enzymes pancréatiques ;
- l'*aspirine*, même à faible dose, et autres salicylés ;
- un bronchodilatateur : la *théophylline* ;
- un antiparkinsonien : la *lévodopa* ;
- les facteurs de croissance granulocytaire ;
- etc.

+ Lire la fiche B1 "Hyperuricémies médicamenteuses en bref"

Des médicaments entrent eux-mêmes dans la composition de calculs urinaires. Ce sont principalement : l'*atazanavir*, l'*indinavir*, la *rilpivirine*, la *sulfadiazine*, le *triamtèrene*, des antiacides, l'*allopurinol*, la *ceftriaxone*, la *rétigabine*, le *felbamate*, la *guaifénésine*, les métabolites du *sulindac*, etc.

Les médicaments qui entraînent une cristallurie sont principalement :

- des antiviraux : l'*aciclovir*, le *valaciclovir*, le *darunavir* ;
- des antibiotiques : les sulfamides notamment la *sulfadiazine* et le *sulfaméthoxazole* ; la *ciprofloxacine* ;
- le *méthotrexate* ;
- des inhibiteurs de la protéase du HIV : l'*indinavir* et l'*atazanavir* ;
- les fortes doses de *vitamine C*, l'*orlistat* entraînent des dépôts d'oxalate dans les reins ;
- les préparations coliques à base de phosphate de sodium entraînent des dépôts de calcium dans les reins.

+ Lire la fiche E22d "Lithiases urinaires médicamenteuses en bref"

20-2 ■ Patients ayant une ostéoporose

20-2-3-6

Médicaments dont l'absorption digestive est diminuée par le calcium

Le *calcium* diminue l'absorption digestive de nombreux autres médicaments dont les diphosphonates, le *strontium*, le *fluor*, l'*estramustine*, les cyclines et des fluoroquinolones.



Mesure à prendre. Mieux vaut informer les patients et espacer les prises de calcium et de ces médicaments d'au moins 2 heures.

20-2-3-7

Médicaments néphrotoxiques : surdose de calcium avec risque d'hypercalcémie

De très nombreux médicaments ont des effets sur la fonction rénale qui exposent à une diminution de l'élimination rénale du *calcium*.

Parmi les plus utilisés, les diurétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les sartans et l'*aliskirène* exposent à une insuffisance rénale fonctionnelle.

D'autres médicaments exposent à une insuffisance rénale organique.

+ Lire la fiche P4 "Rein et médicaments en bref"

20-2-3-8

Phosphate de sodium : calcifications tissulaires

L'association de laxatifs à base de *phosphate de sodium* avec des sels de *calcium* est susceptible d'augmenter le risque de calcifications dans les tissus.

20-2-3-9

Et aussi

Des morts ont été rapportées chez des prématurés ou des nouveau-nés à terme ayant reçu de la *ceftriaxone* et des sels de *calcium* par voie intraveineuse. Des précipitations de sels calciques de *ceftriaxone* ont été retrouvées au niveau du parenchyme rénal et pulmonaire.

+ Lire la section 18-2-4-8 "Ceftriaxone + calcium : précipitation"

> Principe n° 6**La durée de la période à risques n'est pas uniforme**

Retrouvez les 7 principes pour une bonne pratique face aux risques d'interactions médicamenteuses pages 18 à 19

20-2-4

Patients sous diphosphonate

Les diphosphonates sont le premier choix en prévention des récurrences de fracture. Associé à un apport suffisant en *calcium* et *vitamine D*, l'*acide alendronique* est le diphosphonate de référence.

L'*acide alendronique* et l'*acide risédronique* ont un effet modeste mais démontré sur les récurrences de fractures non vertébrales chez les femmes ménopausées ayant une ostéoporose sévère. Chez des femmes ménopausées ayant une densité osseuse basse et un antécédent de fracture, l'*acide alendronique* évite environ 3 fractures symptomatiques vertébrales et 1 fracture du col du fémur pour 100 patientes traitées pendant 3 ans.

Les bénéfices des diphosphonates en prévention de la première fracture ne sont pas solidement étayés. Chez des femmes ménopausées ayant une densité osseuse basse, l'*acide alendronique* a réduit de moitié environ la fréquence des fractures vertébrales asymptomatiques diagnostiquées par radiographie : soit environ 2 fractures vertébrales asymptomatiques évitées pour 100 patientes traitées durant 3 ans à 4 ans.

Les diphosphonates inhibent la résorption osseuse et ont un effet hypocalcémiant.

20-2-4-1

**Éléments du métabolisme des diphosphonates**

Les diphosphonates sont peu absorbés après prise par voie orale. Cette absorption est diminuée par la nourriture, particulièrement les aliments contenant du calcium ou d'autres cations. Elle est négligeable quand le diphosphonate est pris dans les 2 heures qui suivent un repas.

Les diphosphonates ne semblent pas être métabolisés. Environ la moitié de la quantité absorbée se retrouve dans les urines. L'autre moitié est séquestrée dans l'os pendant une période prolongée.

20-2-4-2

**Profil d'effets indésirables des diphosphonates**

Le profil d'effets indésirables des diphosphonates est principalement constitué de :

- troubles digestifs : douleurs abdominales, dyspepsies, diarrhées ou constipations ;
- dysphagies, brûlures rétrosternales, douleurs à la déglutition, œsophagites, érosions et sténoses motivant des précautions pour avaler les comprimés avec une quantité d'eau suffisante et en position assise ou debout. Un risque de cancer de l'œsophage est évoqué ;
- ulcères gastriques, duodénaux, ou intestinaux ;

- stomatites, ulcérations buccales si le comprimé séjourne dans la bouche ;
- hypocalcémies et hypophosphatémies ;
- douleurs ostéomusculaires ;
- ostéonécroses des mâchoires ;
- sclérites et uvéites, neuropathies optiques ;
- insuffisances rénales particulièrement après administration intraveineuse ;
- fractures atypiques de l'extrémité proximale de la diaphyse fémorale d'apparence caractéristique avec un épaississement cortical à la radiographie. Les fractures sont précédées de douleurs aux cuisses ; elles sont souvent bilatérales, consécutives à des traumatismes minimes ;
- fibrillations auriculaires, semble-t-il, avec certains diphosphonates par voie intraveineuse notamment ;
- syndromes pseudogrippaux avec les formes intraveineuses ;
- etc.

20-2-4-3

Médicaments qui diminuent l'absorption des diphosphonates

Les diphosphonates sont peu absorbés après prise par voie orale.

L'absorption est diminuée par de nombreux médicaments, particulièrement ceux contenant de l'aluminium, du calcium, du fer, du magnésium, dont les antiacides, les compléments alimentaires contenant des minéraux, et certains laxatifs osmotiques.



Mesure à prendre. Mieux vaut informer les patients de prendre le diphosphonate dans un estomac vide, le matin, au moins une demi-heure avant absorption des premiers aliments, boissons ou médicaments.

20-2-4-4

Médicaments néphrotoxiques : surdose de diphosphonates

De très nombreux médicaments ont des effets sur la fonction rénale qui exposent à une diminution de l'élimination rénale des diphosphonates. Ils exposent à une augmentation des effets dose-dépendants, particulièrement l'hypocalcémie.

Parmi les plus utilisés, les diurétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les sartans et l'*aliskirène* exposent à une insuffisance rénale fonctionnelle.

D'autres exposent à une insuffisance rénale organique.

+ Lire la fiche P4 "Rein et médicaments en bref"

20-2-4-5

Addition d'effets hypocalcémiant

Les diphosphonates exposent à une hypocalcémie. L'association avec un autre médicament ayant cet effet majore le risque.

Les médicaments hypocalcémisants sont principalement :

- les diphosphonates ;
- les diurétiques de l'anse : le *furosémide*, le *bumétanide*, le *pirétanide* ;
- des antibiotiques : les aminosides, l'*acide fusidique* ;
- des cytotoxiques : la *dactinomycine*, le *cisplatine*, la *capécitabine* ;
- un antitumoral inhibiteur de tyrosine kinases : le *vandétanib* ;
- des antitumoraux anticorps monoclonaux : le *cétuximab*, le *panitumumab*, l'*alemtuzumab*, le *rituximab* ;
- un antiparasitaire : la *pentamidine* ;
- un antiviral : le *foscarnet* ;
- les laxatifs à base de *phosphate de sodium* ;
- le charbon activé ;
- les benzoates ;
- etc.

20-2-4-6

Addition de risques de neuropathie optique

Les diphosphonates exposent à des neuropathies optiques. Leur association avec un autre médicament ayant cet effet majeure le risque.

Les médicaments qui exposent aux neuropathies optiques sont surtout :

- des anticancéreux : le *paclitaxel*, le *docétaxel*, le *cisplatine*, le *fluorouracil*, la *vincristine*, le *bortézomib* ;
- des immunodépresseurs anti-TNF-alpha : l'*étanercept*, l'*infliximab*, l'*adalimumab*, le *golimumab*, le *certolizumab* ;
- des anti-infectieux : le *chloramphénicol*, le *sulfaméthoxazole*, le *linézolide*, le *voriconazole*, la *quinine*, l'*éthambutol*, l'*isoniazide*, la *streptomycine*, l'*interféron alfa* (pégylé ou non), la *didanosine* ;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ;
- un médicament cardiovasculaire : l'*amiodarone* ;
- les diphosphonates ;
- un médicament à effet dit antabuse : le *disulfirame* ;
- un rétinoïde : l'*isotrétinoïne* ;
- un inducteur de l'ovulation : le *clomifène* ;
- un antiépileptique : la *vigabatrine* ;
- des médicaments des troubles de l'érection : le *sildénafil*, le *tadalafil*, le *vardénafil*, l'*avanafil* ;
- etc.

Il en est de même pour l'alcool en prise chronique.

20-2-4-7

Addition de risques de fibrillation auriculaire

Des données issues d'essais cliniques font suspecter une augmentation de la fréquence des fibrillations auriculaires chez les patients recevant un diphosphonate intraveineux. Le diphosphonate pourrait s'opposer aux effets des antiarythmiques

utilisés dans les fibrillations auriculaires. Leur association avec un autre médicament ayant cet effet majeure le risque.

Les médicaments qui exposent à des fibrillations auriculaires sont principalement :

- la *lévothyroxine* et autres hormones thyroïdiennes ;
- les triptans ;
- un inhibiteur de la synthèse des androgènes : l'*abiratéron* ;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ;
- les bêta-2 stimulants : de courte durée d'action tels que le *salbutamol*, la *terbutaline* et le *fénotérol* ; et ceux d'action prolongée tels que le *salmétérol*, le *formotérol*, l'*indacatérol* ; et aussi le *bambutérol* et la *rito-drine* ;
- un psychotrope amphétaminique : la *bupropion* (alias *amfébutamone*) ;
- des médicaments de l'ostéoporose : les diphosphonates.

Le *cannabis* expose à des fibrillations auriculaires.

+ Lire la fiche E2g "Fibrillations auriculaires médicamenteuses en bref"

20-2-4-8

Addition de risques d'ostéonécrose de la mâchoire

Les diphosphonates exposent à des ostéonécroses de la mâchoire. Leur association avec un autre médicament ayant cet effet majeure le risque.

Les médicaments qui exposent à des ostéonécroses de la mâchoire sont principalement :

- un antitumoral avec un effet anti-VEGF (facteur de croissance endothéliale vasculaire) : le *bévacizumab* ;
- des antitumoraux inhibiteurs de tyrosine kinases avec un effet anti-VEGF (facteur de croissance endothéliale vasculaire), notamment le *sunitinib*, le *sorafénib* ;
- les corticoïdes ;
- les diphosphonates ;
- un médicament utilisé dans l'ostéoporose : le *dénosumab* ;
- etc.

20-2-4-9

Addition de risques d'ulcère gastroduodéal

Les diphosphonates exposent à des ulcères gastroduodéaux. L'association avec un autre médicament ayant cet effet majeure ce risque.

Les médicaments qui exposent à des ulcères gastroduodéaux sont principalement :

- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ;
- les diphosphonates ;
- l'*acide nicotinique* ;
- les anticholinestérasiques ;
- un myorelaxant, utilisé aussi dans l'alcoolodépendance : le *baclofène* ;

– et probablement les mucolytiques.

Il en est de même pour le tabac et l'alcool.

La réalité d'un risque accru d'ulcérations gastroduodéales avec les corticoïdes a été discutée ; s'il existe, ce risque est faible, et le risque d'hémorragie digestive haute lié aux corticoïdes est faible aussi.

20-2-4-10

Effets de l'estramustine augmentés

L'*acide clodronique* augmente les concentrations plasmatiques d'*estramustine*.

+ Lire la section 1-5-11 "Patients sous estramustine"

20-2-5

Patientes sous raloxifène, bazédoxifène ou lasofoxifène

Le *raloxifène* est un agoniste/antagoniste des récepteurs estrogéniques, qui ne soulage pas les symptômes de la ménopause. Le *raloxifène* a les effets des estrogènes sur l'os et le système cardiovasculaire, sans les effets stimulants sur l'endomètre et les seins.

Chez des femmes ménopausées ayant une densité osseuse basse, le *raloxifène* a réduit de moitié environ la fréquence des fractures vertébrales asymptomatiques diagnostiquées par radiographie : soit environ 2 fractures vertébrales asymptomatiques évitées pour 100 patientes traitées durant 3 ans à 4 ans.

Le *raloxifène* réduit le risque fracturaire vertébral en prévention secondaire. Le risque de fractures non vertébrales n'est pas modifié.

Les bénéfices éventuels du *raloxifène* en prévention primaire ne sont pas solidement étayés.

Le *bazédoxifène* et le *lasofoxifène* sont d'autres agonistes-antagonistes des récepteurs estrogéniques qui n'apportent pas de progrès par rapport au *raloxifène*.

20-2-5-1



Éléments du métabolisme du : raloxifène, bazédoxifène, lasofoxifène

Le *raloxifène* est métabolisé au niveau du foie principalement par conjugaison. La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 27 heures. Il est éliminé dans les selles.

Le *lasofoxifène* est métabolisé par les isoenzymes CYP 3A4 et CYP 2D6 du cytochrome P450 et par glucuronocouplage, ce qui fait prévoir des interactions d'ordre pharmacocinétique mal connues du fait du faible recul d'utilisation.

Le *bazédoxifène* est glucuronocouplé.

20-2 ■ Patients ayant une ostéoporose

20-2-5-2



Profil d'effets indésirables du : raloxifène, bazédoxifène, lasofoxiène

Le profil d'effets indésirables du *raloxifène* est principalement constitué de :

- bouffées de chaleurs ;
- thromboses veineuses et effets indésirables cardiovasculaires semblables à ceux de l'hormonothérapie substitutive de la ménopause ;
- prises de poids ;
- œdèmes périphériques ;
- crampes des membres inférieurs ;
- dépressions ;
- hypertriglycéridémies, hyperglycémies ;
- etc.

Les profils d'effets indésirables du *bazédoxifène* et du *lasofoxiène* sont moins bien connus que celui du *raloxifène*.

20-2-5-3

Addition de risques de thrombose

Le *raloxifène*, le *lasofoxiène* et le *bazédoxifène* augmentent le risque de thrombose. Le associer avec un autre médicament ayant cet effet augmente le risque.

- Les médicaments qui augmentent le risque de thrombose sont principalement :
- des traitements hormonaux : les contraceptifs hormonaux, en particulier les contraceptifs estroprogestatifs oraux contenant un progestatif dit de 3^e génération tel que le *désogestrel* ou le *gestodène*, la *drospirénone* et les dispositifs transdermiques contenant de la *norelgestromine* par comparaison aux contraceptifs oraux dits de 2^e génération ; l'hormonothérapie substitutive de la ménopause dont la *tibolone* ; le *danazol* ; certains antiestrogènes tels que le *raloxifène*, le *bazédoxifène*, le *lasofoxiène*, le *tamoxifène*, le *torémifène* et le *fulvestrant* ; les inhibiteurs de l'aromatase : l'*exémestane*, le *létrozole* et l'*anastrozole* ; le *diéthylstilbestrol* ;
 - les cytotoxiques, le *thalidomide*, le *lénaïdomide*, le *pomalidomide* ;
 - un inhibiteur de tyrosine kinases : le *ponatinib* ;
 - les époétines d'autant plus qu'il y a un excès de correction de l'anémie ;
 - les neuroleptiques ;
 - le *ranélate de strontium* ;
 - des immunodépresseurs : le *sirolimus*, l'*évérolimus*.

➔ Lire la fiche E2c "Thromboses et embolies médicamenteuses en bref"

20-2-5-4

Effets des antivitamine K augmentés

Le *raloxifène* augmente le risque hémorragique des antivitamine K.



Mesure à prendre. Mieux vaut surveiller l'INR de près lors de l'association du *raloxifène* avec un anti-vitamine K.

20-2-5-5

Addition de risques de prise de poids

Le *raloxifène* expose à des prises de poids. L'association avec un autre médicament ayant cet effet majeure le risque.

Les médicaments qui exposent aux prises de poids sont surtout :

- des hypoglycémifiants : l'*insuline*, les glitazones, et dans une moindre mesure les sulfamides hypoglycémifiants ;
- les neuroleptiques, notamment certains neuroleptiques dits atypiques ;
- les antidépresseurs, la *duloxétine* ;
- les benzodiazépines ;
- un "stabilisant" de l'humeur : le *lithium* ;
- des antiépileptiques dont l'*acide valproïque*, la *gabapentine*, la *prégabaline*, le *lévétiracétam*, la *rétigabine* ;
- le *piracétam* ;
- certains antihistaminiques H1 : la *cyproheptadine*, le *pizotifène*, le *kétotifène*, la *flunarizine*, la *cinnarizine* ;
- un antagoniste de l'hormone de croissance : le *pegvisomant* ;
- les corticoïdes ;
- le *raloxifène*, la *progestérone*, la *cyprotérone*, le *mégesterol*, la *tibolone*, le *danazol*, les agonistes et antagonistes de la gonadotrophine, le *diéthylstilbestrol* ;
- pour rappel, un dérivé de l'ergot de seigle utilisé dans la migraine, le *méthysergide* ;
- etc.

Divers médicaments exposent aux prises de poids par rétention d'eau et de sodium.

Les principaux médicaments qui causent ou aggravent une rétention d'eau et de sodium sont :

- des inhibiteurs calciques surtout du groupe des dihydropyridines : l'*amlodipine*, la *félodipine*, l'*isradipine*, la *lacidipine*, la *lercanidipine*, la *manidipine*, la *nicardipine*, la *nifédipine*, la *nimodipine*, la *nitrendipine* par leur effet vasodilatateur ;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont l'*aspirine* à forte dose par leur effet rénal ;
- les opioïdes ;
- des minéralocorticoïdes et des glucocorticoïdes à forte dose, le *tétracosactide*, un analogue de la corticotrophine hormone hypophysaire qui stimule les sécrétions surrénaliennes ;
- des hypoglycémifiants : la *pioglitazone*, et pour rappel la *rosiglitazone* ;
- les estrogènes et les progestatifs ;
- des antiestrogènes : le *tamoxifène*, le *torémifène* ;
- des antiandrogènes : le *flutamide*, le *bicalutamide*, le *nilutamide* ;
- un inhibiteur de la synthèse des androgènes : l'*abiratérone*.

D'autre part, certains médicaments contiennent des quantités de sodium dont il faut tenir compte dans le régime hyposodé, notamment les formes effervescentes. Par exemple, un comprimé d'Efferalgan[®] 500 mg (à base de *paracétamol*) contient 412 mg de sodium, un sachet de Spagulax[®] poudre effervescente (à base d'*ispaghul*) contient 120 mg de sodium.

➔ Lire la fiche E22b "Œdèmes et rétentions hydrosodées médicamenteuses en bref"

➔ Lire le chapitre 13-1 "Patients obèses"

20-2-5-6

Addition de risques de dépression

Le *raloxifène* expose à des dépressions. L'associer avec un autre médicament ayant cet effet augmente le risque.

Les principaux médicaments qui exposent aux dépressions ou à des idées suicidaires sont surtout :

- des médicaments utilisés en neuropsychiatrie : le *piracétam* ; les antiépileptiques ; les neuroleptiques ; le *baclofène* ; la *tétrabénazine* ; la *rasagiline*, la *sélégiline* ; les anticholinestérasiques tels que le *donépézil*, la *rivastigmine*, la *galantamine* ; l'*indoramine*, la *flunarizine* ; la *varénicline* ; l'*atomoxétine* ; l'*interféron bêta* ;
- des rétinoïdes : l'*isotrétinoïne*, l'*alitrétinoïne* ;
- les corticoïdes ;
- un médicament utilisé dans l'asthme : le *montélukast* ;
- un médicament de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) : le *roflumilast* ;
- des médicaments du maintien de l'abstinence alcoolique : l'*acamprosate*, la *nal-trexone* ;
- des médicaments anti-infectieux : les fluoroquinolones ; l'*interféron alfa* (pégylé ou non), la *ribavirine*, l'*enfuvirtide*, l'*éfavirenz*, la *rilpivirine*, et d'autres antirétroviraux ; la *méfloquine* ; la *cyclosérine*.

Des comportements suicidaires ont été rapportés, notamment avec l'*oséltamivir*, le *méthylphénidate*.

Les antidépresseurs, y compris ceux utilisés dans des indications non psychiatriques tels que la *duloxétine*, exposent à des idées suicidaires notamment chez les enfants, les adolescents et les adultes jeunes.

➔ Lire le chapitre 19-3 "Patients déprimés"

20-2-5-7

Addition de risques de crampes

Le *raloxifène*, le *bazédoxifène* et le *lasofoxiène* exposent à des crampes. Leur association avec un autre médicament ayant cet effet majeure ce risque.

Les médicaments qui exposent aux crampes par perturbation hydroélectrolytique sont :

- les diurétiques, notamment les thiazidiques et apparentés, et les diurétiques de l'anse, du fait de l'hyponatémie ;
- des laxatifs ;
- les corticoïdes.

Certains médicaments qui provoquent des crampes exposent à des rhabdomyolyses.

➔ Lire la fiche E12d "Rhabdomyolyses médicamenteuses en bref"

➔ Lire la fiche E12c "Crampes médicamenteuses en bref"

20-2-5-8

Augmentation du besoin en lévothyroxine

Le *raloxifène* augmente les besoins en *lévothyroxine*, et une augmentation des doses est parfois justifiée par les résultats du dosage de la TSH.

20-2-6**Patients sous *tériparatide* ou hormone parathyroïdienne recombinante**

Le *tériparatide*, obtenu par biotechnique, reproduit la séquence des 34 acides aminés N terminaux de l'hormone parathyroïdienne.

Il n'apporte pas de bénéfice démontré en prévention primaire des fractures.

Chez les femmes ménopausées qui ont une ostéoporose sévère, le *tériparatide* et l'hormone parathyroïdienne recombinante ont une efficacité modeste, seulement en prévention des récurrences des fractures vertébrales asymptomatiques.

Chez les femmes ménopausées qui ont une ostéoporose sévère, ils n'ont pas d'efficacité prouvée en prévention des récurrences de fractures non vertébrales, notamment du col du fémur.

20-2-6-1

**Éléments du métabolisme de : *tériparatide*, hormone parathyroïdienne****recombinante**

Le *tériparatide* et l'hormone parathyroïdienne recombinante sont administrés par voie sous-cutanée. La demi-vie d'élimination plasmatique est d'une heure environ après injection sous-cutanée, ce qui reflète surtout le temps d'absorption à partir du site d'injection car une fois dans le plasma, la demi-vie d'élimination est courte.

On ne connaît pas le métabolisme du *tériparatide*. Il semble que l'hormone parathyroïdienne recombinante soit métabolisée au niveau du foie et éliminée par le rein.

20-2-6-2

**Profil d'effets indésirables de : *tériparatide*, hormone parathyroïdienne****recombinante**

Le profil d'effets indésirables du *tériparatide* et de l'hormone parathyroïdienne recombinante est principalement constitué de :

- troubles digestifs dont des nausées, des reflux gastro-œsophagiens, des hémorroïdes ;
- sensations vertigineuses ;
- syncopes secondaires à des hypotensions orthostatiques notamment en début de traitement ;

- hypercalcémies ;
- hyperuricémies ;
- lithiase rénale ;
- dépressions ;
- anaphylaxies avec le *tériparatide* ;
- goût métallique ;
- etc.

Des ostéosarcomes observés chez des rats font craindre un risque de tumeurs osseuses dans l'espèce humaine.

Il s'agit de peptides, ce qui fait prévoir un risque d'hypersensibilité.

20-2-6-3

Addition d'effets hypercalcémiant

Le *tériparatide* et l'hormone parathyroïdienne recombinante exposent à des hypercalcémies. L'association avec un autre médicament ayant cet effet majeure le risque.

Les médicaments hypercalcémiants sont principalement :

- des médicaments qui augmentent le taux d'hormone parathyroïdienne :
 - un peptide analogue de l'hormone parathyroïdienne, le *tériparatide* et l'hormone parathyroïdienne recombinante ;
 - un "stabilisant" de l'humeur : le *lithium* ;
 - des médicaments qui augmentent l'absorption intestinale du calcium :
 - la *vitamine D* et ses dérivés : le *calcipotriol*, le *calcitriol*, le *tacalcitol* ;
 - des médicaments qui apportent du calcium :
 - le *calcium* ;
 - les antiacides à base de *carbonate de calcium* ;
 - une résine échangeuse d'ions : le *polystyrène sulfonate de calcium* ;
 - des médicaments qui diminuent la phosphatémie :
 - des chélateurs du phosphore : le *lanthane* (carbonate), l'*acétate de calcium* ;
 - des médicaments qui augmentent la résorption osseuse :
 - la *vitamine A* et les rétinoïdes ;
 - des médicaments qui diminuent l'élimination urinaire du calcium :
 - les diurétiques thiazidiques et apparentés : ils diminuent l'élimination urinaire du calcium et provoquent des hypercalcémies sans hypercalciurie et sans exposer aux calculs calciques.
- + Lire la fiche B5 "Hypercalcémies médicamenteuses en bref"**

20-2-6-4

Aggravation des troubles du rythme cardiaque liés à la digoxine

Le *tériparatide* a un effet hypercalcémiant. L'hypercalcémie augmente la toxicité cardiaque de la *digoxine*.

20-2-6-5

Addition d'effets hyperuricémiants

Le *tériparatide* expose à des hyperuricémies. L'association avec un autre médicament ayant cet effet majeure le risque.

Les médicaments hyperuricémiants sont principalement :

- les cytotoxiques, du fait de la lyse des cellules tumorales ;
- un médicament utilisé dans l'angor : l'*ivabradine* ;
- un inhibiteur de la rénine : l'*aliskirène* ;
- la *vitamine B3*, alias *vitamine PP* : l'*acide nicotinique* ;
- les diurétiques de l'anse tels que le *furosémide*, le *bumétanide*, le *pirétanide* ; les diurétiques thiazidiques tels que l'*hydrochlorothiazide* ; le *triamtérène* ;
- un antiagrégant plaquettaire : le *ticagrélor* ;
- l'hormone parathyroïdienne et un peptide analogue de l'hormone parathyroïdienne, le *tériparatide* ;
- des antituberculeux : l'*éthambutol*, le *pyrazinamide* ;
- des antirétroviraux : le *ritonavir*, le *lopinavir*, la *didanosine* ;
- un antifongique : l'*amphotéricine B* ;
- un chélateur : l'*acide édétique* ;
- un hyperglycémiant : le *diazoxide* ;
- des immunodépresseurs : la *ciclosporine* et le *tacrolimus* ;
- les enzymes pancréatiques ;
- l'*aspirine*, même à faible dose, et autres salicylés ;
- un bronchodilatateur : la *théophylline* ;
- un antiparkinsonien : la *lévodopa* ;
- les facteurs de croissance granulocytaire ;
- etc.

+ Lire la fiche B1 "Hyperuricémies médicamenteuses en bref"

20-2-6-6

Addition de risques de calculs urinaires

Le *tériparatide* expose à des lithiases rénales calciques. L'association avec un autre médicament ayant cet effet majeure le risque.

Certains médicaments exposent à la formation de calculs de calcium (oxalate de calcium le plus souvent ou phosphate de calcium) en modifiant la composition des urines. Ce sont notamment :

- des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, qui augmentent le pH de l'urine et exposent à la précipitation du phosphate de calcium, tels que l'*acétazolamide*, le *dorzolamide*, le *topiramate*, le *zonamide* ;
- la *vitamine C* à forte dose (oxalate de calcium) ;
- les médicaments hypercalcémiants ou qui augmentent l'excrétion rénale du calcium.

Les médicaments hypercalcémiants sont principalement :

- des médicaments qui augmentent le taux d'hormone parathyroïdienne :

20-2 ■ Patients ayant une ostéoporose

- un peptide analogue de l'hormone parathyroïdienne, le *tériparatide* et l'hormone parathyroïdienne recombinante ;
- un "stabilisant" de l'humeur : le *lithium* ;
- des médicaments qui augmentent l'absorption intestinale du calcium :
 - la *vitamine D* et ses dérivés : le *calcipotriol*, le *calcitriol*, le *tacalcitol* ;
- des médicaments qui apportent du calcium :
 - le *calcium* ;
 - les antiacides à base de *carbonate de calcium* ;
 - une résine échangeuse d'ions : le *polystyrène sulfonate de calcium* ;
- des médicaments qui diminuent la phosphatémie :
 - des chélateurs du phosphore : le *lanthane* (carbonate), l'*acétate de calcium* ;
- des médicaments qui augmentent la résorption osseuse :
 - la *vitamine A* et les rétinoïdes ;
- des médicaments qui diminuent l'élimination urinaire du calcium :
 - les diurétiques thiazidiques et apparentés : ils diminuent l'élimination urinaire du calcium et provoquent des hypercalcémies sans hypercalciurie et sans exposer aux calculs calciques.

+ Lire la fiche B5 "Hypercalcémies médicamenteuses en bref"

Des médicaments exposent à la formation de calculs d'acide urique : ce sont les uricosuriques tels que le *probenécide*, et les médicaments qui causent des hyperuricémies. La *méthionine* diminue le pH urinaire (acidification des urines) et augmente le risque de calcul d'acide urique ou cystinique.

Les médicaments hyperuricémiants sont principalement :

- les cytotoxiques, du fait de la lyse des cellules tumorales ;
- un médicament utilisé dans l'angor : l'*ivabradine* ;
- un inhibiteur de la rénine : l'*aliskirène* ;
- la vitamine B3, alias vitamine PP : l'*acide nicotinique* ;
- les diurétiques de l'anse tels que le *furosémide*, le *bumétanide*, le *pirétanide* ; les diurétiques thiazidiques tels que l'*hydrochlorothiazide* ; le *triamtèrene* ;
- un antiagrégant plaquettaire : le *ticagrélor* ;
- l'hormone parathyroïdienne et un peptide analogue de l'hormone parathyroïdienne, le *tériparatide* ;
- des antituberculeux : l'*éthambutol*, le *pyrazinamide* ;
- des antirétroviraux : le *ritonavir*, le *lopinavir*, la *didanosine* ;
- un antifongique : l'*amphotéricine B* ;
- un chélateur : l'*acide édétique* ;
- un hyperglycémiant : le *diazoxide* ;
- des immunodépresseurs : la *ciclosporine* et le *tacrolimus* ;
- les enzymes pancréatiques ;
- l'*aspirine*, même à faible dose, et autres salicylés ;
- un bronchodilatateur : la *théophylline* ;
- un antiparkinsonien : la *lévodopa* ;

- les facteurs de croissance granulocytaire ;
- etc.

+ Lire la fiche B1 "Hyperuricémies médicamenteuses en bref"

Des médicaments entrent eux-mêmes dans la composition de calculs urinaires. Ce sont principalement : l'*atazanavir*, l'*indinavir*, la *rilpivirine*, la *sulfadiazine*, le *triamtèrene*, des antiacides, l'*allopurinol*, la *ceftriaxone*, la *vétigabine*, le *felbamate*, la *guaïfénésine*, les métabolites du *sulindac*, etc.

Les médicaments qui entraînent une cristallurie sont principalement :

- des antiviraux : l'*aciclovir*, le *valaciclovir*, le *darunavir* ;
- des antibiotiques : les sulfamides notamment la *sulfadiazine* et le *sulfaméthoxazole* ; la *ciprofloxacine* ;
- le *méthotrexate* ;
- des inhibiteurs de la protéase du HIV : l'*indinavir* et l'*atazanavir* ;
- les fortes doses de vitamine C, l'*orlistat* entraînent des dépôts d'oxalate dans les reins ;
- les préparations coliques à base de phosphate de sodium entraînent des dépôts de calcium dans les reins.

+ Lire la fiche E22d "Lithiases urinaires médicamenteuses en bref"

20-2-6-7

Médicaments néphrotoxiques : surdose de tériparatide ou de l'hormone parathyroïdienne

De très nombreux médicaments ont des effets sur la fonction rénale qui exposent vraisemblablement à une diminution de l'élimination rénale du *tériparatide* et de l'hormone parathyroïdienne recombinante.

Parmi les plus utilisés, les diurétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les sartans et l'*aliskirène* exposent à une insuffisance rénale fonctionnelle.

D'autres médicaments exposent à une insuffisance rénale organique.

+ Lire la fiche P4 "Rein et médicaments en bref"

20-2-6-8

Addition de risques de reflux gastro-œsophagien

Le *tériparatide* expose à des reflux gastro-œsophagiens. L'associer avec un médicament ayant cet effet majore le risque.

Les médicaments qui causent ou aggravent le reflux gastro-œsophagien sont principalement :

- un bronchodilatateur : la *théophylline* ;
- les inhibiteurs calciques ;
- les dérivés nitrés ;
- un inhibiteur de la rénine : l'*aliskirène* ;
- un médicament du sevrage tabagique : la *nicotine* ;
- des hypoglycémiantes : l'*exénatide*, le *liraglutide*, le *lixisénatide* ;

- un peptide analogue de l'hormone parathyroïdienne : le *tériparatide* ;
- les substances ayant un effet atropinique ;
- etc.

L'alcool aussi expose aux reflux gastro-œsophagiens.

+ Lire le chapitre 6-1 "Patients ayant un reflux gastro-œsophagien"

20-2-7

Patients sous strontium

Le *strontium* est un cation proche du calcium. Son éventuel intérêt en prévention primaire des fractures n'est pas démontré.

Chez les femmes ménopausées qui ont une ostéoporose sévère, le *strontium* a une efficacité modeste mais prouvée en prévention des récurrences des fractures vertébrales, symptomatiques ou asymptomatiques. En prévention des récurrences de fractures non vertébrales, notamment des fractures du col du fémur ou du poignet, il n'a pas d'efficacité établie.

La balance bénéfices-risques du *strontium* est défavorable.

20-2-7-1



Éléments du métabolisme du strontium

Le *strontium* a une biodisponibilité d'environ 25 % après une prise orale. Le calcium et la nourriture diminuent cette biodisponibilité.

Le *strontium* n'est pas métabolisé. Il est éliminé par le rein et dans les selles. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 60 heures.

20-2-7-2



Profil d'effets indésirables du strontium

Le profil d'effets indésirables du *strontium* est principalement constitué de :

- troubles digestifs ;
- atteintes musculaires et augmentations de l'activité créatine kinase, crampes ;
- confusions et hallucinations, troubles de la conscience, troubles de la mémoire et convulsions notamment chez des patients âgés ou insuffisants rénaux ;
- thromboses veineuses et embolies pulmonaires, infarctus du myocarde, excès de morts d'origine cardiovasculaire ;
- hypersensibilités : éruptions cutanées dont des syndromes de Lyell, fièvres, hyperleucocytoses, adénopathies, atteintes hépatiques, pulmonaires ou rénales, bronchospasmes ;
- à forte dose, le *strontium* trouble la minéralisation osseuse faisant craindre des fractures pathologiques ;
- etc.

20-2-7-3

Médicaments qui diminuent l'absorption du strontium

Le *strontium* est peu absorbé après prise par voie orale. L'absorption est diminuée par de nombreux médicaments, particulièrement ceux contenant de l'aluminium, du calcium, du magnésium, dont les antiacides, les compléments alimentaires contenant des minéraux.

20-2-7-4

Médicaments dont l'absorption digestive est diminuée par le strontium

Le risque de formation de complexes avec le *strontium* fait craindre une diminution de l'absorption digestive de nombreux médicaments, dont les cyclines et des fluoroquinolones.



Mesure à prendre. Mieux vaut informer les patients et espacer les prises de *strontium* et de ces médicaments d'au moins 2 heures.

20-2-7-5

Addition de risques de thrombose

Le *strontium* expose à des thromboses. L'associer avec un autre médicament ayant cet effet majore le risque.

Les médicaments qui augmentent le risque de thrombose sont principalement :

- des traitements hormonaux : les contraceptifs hormonaux, en particulier les contraceptifs estroprogestatifs oraux contenant un progestatif dit de 3^e génération tel que le *désogestrel* ou le *gestodène*, la *drospirénone* et les dispositifs transdermiques contenant de la *norelgestromine* par comparaison aux contraceptifs oraux dits de 2^e génération ; l'hormonothérapie substitutive de la ménopause dont la *tibolone* ; le *danazol* ; certains antiestrogènes tels que le *raloxifène*, le *bazédoxifène*, le *lasofoxifène*, le *tamoxifène*, le *torémifène* et le *fulvestrant* ; les inhibiteurs de l'aromatase : l'*exémestane*, le *létrazole* et l'*anastrozole* ; le *diéthylstilbestrol* ;
- les cytotoxiques, le *thalidomide*, le *lénalidomide*, le *pomalidomide* ;
- un inhibiteur de tyrosine kinases : le *ponatinib* ;
- les époétines d'autant plus qu'il y a un excès de correction de l'anémie ;
- les neuroleptiques ;
- le *ranélate de strontium* ;
- des immunodépresseurs : le *sirolimus*, l'*évérolimus*.

+ Lire la fiche E2c "Thromboses et embolies médicamenteuses en bref"

20-2-7-6

Addition de risques d'atteinte musculaire

Le *strontium* expose à des atteintes musculaires. L'association de *strontium* avec un autre médicament ayant cet effet majore le risque.

Les médicaments qui exposent aux atteintes musculaires sont principalement : les médicaments qui exposent aux rhabdomyolyses (c'est-à-dire aux destructions des cellules musculaires), ou à des myopathies, ou aux crampes, ou qui bloquent la plaque neuromusculaire, où l'influx nerveux stimule le muscle. Certains médicaments se trouvent dans plusieurs de ces groupes.

Les médicaments qui exposent aux rhabdomyolyses sont principalement :

- des hypolipémiants : les statines avec un effet dose-dépendant, les fibrates, l'*ézétimibe*, l'*acide nicotinique* ;
- les neuroleptiques ; notamment lors d'un syndrome malin, mais aussi parfois de manière isolée ;
- un anesthésique : le *propofol* ;
- un curarisant dépolarisant utilisé en anesthésie : le *suxaméthonium* ;
- un anticancéreux : la *trabectedine*, le *lénalidomide* ;
- des antitumoraux inhibiteurs de tyrosine kinases avec un effet anti-VEGF (facteur de croissance endothéliale vasculaire), notamment le *sunitinib* ;
- d'autres antitumoraux inhibiteurs de tyrosine kinases : l'*imatinib*, le *dasatinib*.

Un coma ou des convulsions prolongées se compliquent parfois de rhabdomyolyses, d'où un risque avec les médicaments qui y exposent, tels que les benzodiazépines, les opioïdes, la *théophylline*, etc.

Une consommation élevée d'alcool est un facteur d'atteinte musculaire chez les patients prenant une statine.

Les médicaments qui exposent aux crampes par perturbation hydroélectrolytique sont :

- les diurétiques, notamment les thiazidiques et apparentés, et les diurétiques de l'anse, du fait de l'hyponatrémie ;
- des laxatifs ;
- les corticoïdes.

Certains médicaments qui provoquent des crampes exposent à des rhabdomyolyses.

+ Lire la fiche E12d "Rhabdomyolyses médicamenteuses en bref"

+ Lire la fiche E12c "Crampes médicamenteuses en bref"

Myopathies. Les médicaments qui exposent à des myopathies sont principalement :

- un médicament utilisé dans la goutte : le *colchicine* ;
- des immunodépresseurs faibles ayant un effet antipaludique : l'*hydroxychloroquine*, la *chloroquine* ;
- les corticoïdes ;
- un immunodépresseur : la *ciclosporine* ;

- des rétinoïdes : l'*isotrétinoïne*, l'*acitrétine* ;
- des antibiotiques : la *daptomycine*, la *rifampicine*, le *linézolide* ;
- un antiviral : la *telbivudine* ;
- un antiparkinsonien : la *sélégiline* ;
- les inhibiteurs de la pompe à protons ;
- un antithyroïdien : le *carbimazole* ;
- un "stabilisant" de l'humeur : le *lithium* ;
- un médicament cardiovasculaire : l'*amiodarone* ;
- etc.

Blocage neuromusculaire. Certains médicaments entraînent un blocage de la plaque neuromusculaire. Ce sont principalement :

- les curarisants tels que le *suxaméthonium*, le *rocuronium* ;
- les inhibiteurs calciques ;
- les antibiotiques aminosides, la *polymyxine* ;
- les sels de magnésium ;
- des antiarythmiques : la *propafénone*, la *cibenzoline* ; la *quinidine* et l'*hydroquinidine* ;
- la *toxine botulique* ;
- etc.

20-2-7-7

Addition d'effets convulsivants

Le *strontium* est parfois à l'origine de convulsions.

Toute personne bien portante peut convulser dans certaines circonstances. La susceptibilité individuelle est variable. Le seuil de convulsion dépend de facteurs endogènes (notamment génétiques) et exogènes, tels que la fièvre, ou de nombreux médicaments. L'addition de facteurs qui abaissent le seuil de convulsion peut aboutir à une crise convulsive. Les patients ayant des antécédents épileptiques ont un seuil de convulsion bas.

Les médicaments qui diminuent le seuil de convulsion sont principalement des psychotropes. D'autres médicaments qui ont des effets indésirables neurologiques centraux sont impliqués aussi.

Les médicaments qui abaissent le seuil de convulsion sont principalement :

- les neuroleptiques ;
- la plupart des antihistaminiques H1 sédatifs tels que la *chlorphénamine* et la *dexchlorphéniramine* (un de ses isomères) ;
- les antidépresseurs imipraminiques et les antidépresseurs inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) ; les antidépresseurs inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine ; la *vortioxétine* ; les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (la *venlafaxine*, le *milnacipran*, la *duloxétine*) et aussi la *miansérine*, la *mirtazapine* ;
- un anxiolytique : la *buspirone* ;
- un "stabilisant" de l'humeur : le *lithium* ;
- les sympathomimétiques ;

+ Lire la fiche M2 "Les sympathomimétiques en bref"

20-2 ■ Patients ayant une ostéoporose

- un amphétaminique : le *méthylphénidate* ;
- les opioïdes, tout particulièrement le *tramadol*, et pour rappel le *dextropropoxyphène* ;
- des médicaments utilisés dans la maladie d'Alzheimer : les anticholinestérasiques (le *donépézil*, la *galantamine*, la *rivastigmine*) et la *mémantine* ;
- les atropiniques ;

+ Lire la fiche M1 "Le syndrome atropinique en bref"

- un antalgique : le *néfopam* ;
- des antispastiques : le *baclofène* (utilisé aussi dans l'alcoolodépendance), la *fampridine* ;
- des médicaments du sevrage tabagique : la *bupropionne* (alias *amfébutamone*), la *varénicline*, la *nicotine* en surdose ;
- des antimigraineux : les triptans, des dérivés de l'ergot de seigle vasoconstricteurs tels que l'*ergotamine*, etc. ;
- certains antiépileptiques aggravent ou causent parfois des crises convulsives ;
- un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline utilisé dans les hyperactivités avec déficit de l'attention : l'*atomoxétine*.

Un sevrage brusque de benzodiazépine expose à des convulsions.

D'autres médicaments aux effets indésirables neurologiques centraux sont aussi impliqués :

- des antipaludiques : la *méfloquine*, la *quinine* et rarement le *proguanil* ;
- des immunodépresseurs faibles ayant une activité antipaludique : la *chloroquine*, l'*hydroxychloroquine* ;
- des dérivés terpéniques : le *camphre*, l'*eucalyptol*, le *menthol*, le *niaouli* en particulier chez les jeunes enfants ;
- des antibiotiques : les quinolones, les bêta-lactamines à fortes doses, les carbapénèmes ;
- un antirétroviral : l'*éfavirenz* ;
- les interférons ;
- des antifongiques : l'*amphotéricine B*, la *flucytosine* ;
- des antiviraux : l'*aciclovir*, le *valaciclovir* ;
- des bronchodilatateurs : la *théophylline* et l'*aminophylline* ;
- certains anticancéreux tels que le *busulfan*, le *chlorambucil*, la *chlorméthine*, le *cisplatine*, l'*hydroxycarbamide* (alias *hydroxyurée*), l'*ifosfamide*, le *méthotrexate*, le *paclitaxel*, la *procarbazine* ;
- des cytotoxiques vinca-alcoïdes : la *vinblastine*, la *vincristine*, la *vindésine* ;
- des cytotoxiques alkylants : la *carmustine*, la *dacarbazine* ;
- un antiandrogène : l'*enzalutamide* ;
- des antiémétiques : les sétrons ;
- des immunodépresseurs tels que la *ciclosporine* et le *tacrolimus* ;
- les anesthésiques locaux ;
- des vasodilatateurs : le *naftidrofuryl*, et pour rappel le *buflomédil* ;
- les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 : le *sildénafil*, le *tadalafil*, le *vardénafil* ;
- un antiarythmique : le *flécaïnide* ;
- des antihypertenseurs : l'*aliskirène*, un

inhibiteur de la rénine ; la *moxonidine*, la *clonidine* ;

- un antifibrinolytique : l'*acide tranexamique* ;
- des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels que l'*indométacine* ;
- les corticoïdes ;
- un diphosphonate : l'*acide pamidronique* ;
- des produits de contraste tels que le *gadopentétate de méglumine*, etc.

L'alcool abaisse le seuil de convulsion, de même que son sevrage brusque.

Les convulsions sont parfois causées par une hyponatrémie.

+ Lire la fiche B4 "Hyponatrémies médicamenteuses en bref"

Les convulsions sont parfois causées par une réaction dite antabuse.

+ Lire la fiche M4 "Effet dit antabuse en bref"

+ Lire la fiche E12a "Médicaments qui abaissent le seuil de convulsion en bref"

20-2-8

Patientes sous hormonothérapie substitutive de la ménopause

L'hormonothérapie substitutive de la ménopause a une efficacité très modeste, de l'ordre de 3 fractures évitées pour 1 000 femmes traitées quelques années en prévention primaire, à mettre en balance avec les effets indésirables cardiovasculaires et les cancers du sein.

Dans l'essai WHI, chez des femmes ménopausées en prévention de l'ostéoporose, sans dépistage par ostéodensitométrie, le traitement estroprogestatif pendant 5 ans a évité 5 fractures de hanches chaque année pour 10 000 femmes traitées.

+ Lire le chapitre 8-2 "Patientes ménopausées"

20-2-9

Patients sous calcitonine

La *calcitonine* n'a pas d'efficacité démontrée dans l'ostéoporose.

Elle est cancérigène.

20-2-10

Patients sous dénosumab

Le *dénosumab* est un anticorps monoclonal humain qui inhibe une cytokine dénommée Rankl (Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand). Cette cytokine stimule la formation, l'activité et la différenciation des ostéoclastes. Elle stimule aussi la maturation et la différenciation des lymphocytes B et T. Ce mécanisme fait prévoir que le *dénosumab* diminue la résorption osseuse et a un effet immunodépresseur.

L'efficacité du *dénosumab* en prévention des fractures est probablement inférieure à celle de l'*acide alendronique*, trop faible en regard des risques établis ou potentiels pour justifier son utilisation.

Le *dénosumab* a une balance bénéfices-risques défavorable.

20-2-10-1



Éléments du métabolisme du dénosumab

Le *dénosumab* est de nature protéique. Il est dégradé en des peptides plus petits et des acides aminés.

20-2-10-2



Profil d'effets indésirables du dénosumab

Le profil d'effets indésirables du *dénosumab* est encore mal connu du fait du faible recul d'utilisation. Il en est de même pour ses interactions médicamenteuses. Le profil d'effets indésirables du *dénosumab* est principalement constitué de :

- douleurs dorsales, douleurs musculosquelettiques ;
- troubles digestifs, dont des constipations ;
- hypercholestérolémies ;
- cystites infectieuses ;
- infections profondes : endocardites ;
- infections cutanées ;
- cancers ;
- hypersensibilités ;
- pancréatites ;
- hypocalcémies, rares ;
- ostéonécroses de la mâchoire ;
- vraisemblablement, à long terme : troubles osseux, fractures atypiques et retards de consolidation de fractures ;
- cataractes ;
- troubles cardiovasculaires tels que angors et fibrillations auriculaires, et peut-être, à long terme, augmentations du risque cardiovasculaire ;
- etc.

20-2-10-3

Addition d'effets immunodépresseurs

Le *dénosumab* a un effet immunodépresseur. L'association avec un autre médicament ayant cet effet majore le risque.

Les effets indésirables communs des immunodépresseurs sont liés à leurs effets sur le système immunitaire.

Ils exposent à des infections. Ils s'opposent à l'effet des anti-infectieux. Ils exposent à une augmentation de la fréquence des cancers.

Les médicaments qui ont un effet immunodépresseur sont surtout :

- les anticancéreux cytotoxiques ;
- d'autres anticancéreux : le *thalidomide*, le *lénalidomide*, le *pomalidomide* ;
- des immunodépresseurs utilisés contre les rejets de greffe : la *ciclosporine*, le *tacrolimus*, l'*azathioprine*, l'*acide mycophénolique*, le *sirolimus*, l'*évérolimus*, les *immunoglobulines antilymphocytes*, le *basiliximab*, le *daclizumab*, le *bélatacept*, le *muromonab-CD3* ;
- les corticoïdes ;
- un médicament utilisé dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) : le *roflumilast* ;
- un médicament utilisé dans la fibrose pulmonaire : la *pirfénidone* ;
- les anti-TNF alpha : l'*étanercept*, l'*infiximab*, l'*adalimumab*, le *golimumab*, le *certolizumab* ;
- d'autres antirhumatismaux ou médicaments du psoriasis : le *léflunomide*, l'*ana-kinra*, le *méthotrexate*, l'*abatacept*, le *rituximab*, le *tocilizumab*, l'*ustékinumab* ;
- des immunodépresseurs utilisés dans la sclérose en plaques : le *fingolimod*, le *térféflunomide*, le *natalizumab* ;
- un immunodépresseur utilisé dans les colites inflammatoires : le *védoлизumab* ;
- un immunodépresseur utilisé dans le lupus érythémateux disséminé : le *bélimumab* ;
- un immunodépresseur utilisé dans le syndrome hémolytique et urémique : l'*éculizumab* ;
- des anticorps anti-interleukine 1 : le *cana-kinumab* et le *rilonacept* ;
- etc.

D'autres médicaments ont un effet immunodépresseur moins intense :

- un médicament utilisé dans l'ostéoporose : le *dénosumab* ;
- des hypoglycémisants : la *sitagliptine*, la *vildagliptine*, la *saxagliptine*, la *linagliptine*, avec lesquelles des augmentations d'infections sont apparues dans les essais cliniques ;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ;
- des immunodépresseurs faibles ayant une activité antipaludique : l'*hydroxychloroquine*, la *chloroquine* ;
- etc.

Les médicaments qui exposent aux agranulocytoses, exposent par ce mécanisme à une immunodépression.

+ Lire le chapitre 10-1 "Patients greffés"

+ Lire le chapitre 20-1 "Patients ayant une polyarthrite rhumatoïde"

20-2-10-4

Addition de risques d'ostéonécrose de la mâchoire

Le *dénosumab* expose à des ostéonécroses de la mâchoire. L'association avec un autre médicament ayant cet effet majore le risque.

Les médicaments qui exposent à des ostéonécroses de la mâchoire sont principalement :

- un antitumoral avec un effet anti-VEGF (facteur de croissance endothéliale vasculaire) : le *bévacizumab* ;
- des antitumoraux inhibiteurs de tyrosine kinases avec un effet anti-VEGF (facteur de croissance endothéliale vasculaire), notamment le *sunitinib*, le *sorafénib* ;
- les corticoïdes ;
- les diphosphonates ;
- un médicament utilisé dans l'ostéoporose : le *dénosumab* ;
- etc.

20-2-10-5

Addition d'effets hypocalcémisants

Le *dénosumab* expose à des hypocalcémies. L'association avec un autre médicament ayant cet effet majore le risque.

Les médicaments hypocalcémisants sont principalement :

- les diphosphonates ;
- les diurétiques de l'anse : le *furosémide*, le *bumétanide*, le *pirétanide* ;
- des antibiotiques : les aminosides, l'*acide fusidique* ;
- des cytotoxiques : la *dactinomycine*, le *cisplatine*, la *capécitabine* ;
- un antitumoral inhibiteur de tyrosine kinases : le *vandétanib* ;
- des antitumoraux anticorps monoclonaux : le *cétuximab*, le *panitumumab*, l'*alemtuzumab*, le *rituximab* ;
- un antiparasitaire : la *pentamidine* ;
- un antiviral : le *foscarnet* ;
- les laxatifs à base de *phosphate de sodium* ;
- le charbon activé ;
- les benzoates ;
- etc.

20-2-10-6

Addition de risques de cataracte

Le *dénosumab* expose à des cataractes. L'association avec un autre médicament ayant cet effet majore ce risque.

Les médicaments qui causent ou aggravent des cataractes sont principalement :

- les corticoïdes surtout en cas d'utilisation prolongée, que ce soit par voie générale, par voie ophtalmique ou en injection intravitréenne, par voie cutanée lors de l'application régulière d'un dermocorticoïde sur les paupières, ou à fortes doses par inhalation ;
- des médicaments utilisés en ophtalmologie : en injection intravitréenne tels que le *pégaptanib*, le *ranibizumab*, le *fomivirsén*,

le *silicone* ; en collyre tel que la *pilocarpine* pendant une longue période ;

- des médicaments utilisés notamment en cancérologie : le *busulfan*, la *mitomycine*, le *mitotane*, le *méthoxsalène* lors de la puvathérapie, la *palifermine*, le *bexarotène* ;
- un antiestrogène : le *tamoxifène* ;
- un médicament de l'ostéoporose : le *dénosumab* ;
- des neuroleptiques : la *chlorpromazine*, la *quétiapine* ;
- des antiépileptiques : la *phénytoïne*, la *carbamazépine*, le *diazépam*.

2016 + Lire la fiche E15a "Cataractes médicamenteuses en bref"

Synthèse élaborée collectivement par la Rédaction, sans aucun conflit d'intérêts ©Prescrire