

Ostéoporose cortisonique: prévention et traitement

Steroidinduzierte Osteoporose: Vorbeugung und Behandlung

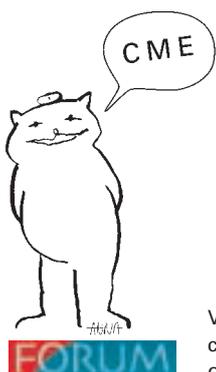
Andrea Trombetti, René Rizzoli

Quintessence

- L'ostéoporose et ses manifestations fracturaires sont des complications fréquentes et sévères de la corticothérapie.
- L'os trabéculaire est principalement concerné par une diminution de la formation et une accélération de la résorption osseuse.
- La prévention de l'ostéoporose cortisonique passe par des mesures générales telles qu'une supplémentation en calcium et en vitamine D, un apport protéique suffisant, un exercice physique régulier, et par des mesures spécifiques faisant appel aux substances utilisées dans l'ostéoporose primaire.
- Les bisphosphonates, par l'inhibition de l'ostéorésorption augmentent la densité minérale osseuse, réduisent l'incidence des fractures vertébrales, et s'imposent comme premier choix de traitement.

Quintessenz

- *Die Osteoporose und ihre Auswirkungen, vor allem Frakturen, sind häufige und schwerwiegende Komplikationen der Therapie mit Kortikosteroiden.*
- *Die Spongiosa ist in erster Linie von einer verminderter Neubildung und einem vermehrten Knochenabbau betroffen.*
- *Die Vorbeugung der steroidinduzierten Osteoporose umfasst einerseits allgemeine Massnahmen wie die Kalzium- und Vitamin-D-Einnahme, genügende Eiweisszufuhr und regelmässige körperliche Betätigung, andererseits eine gezielte Medikation wie für die primäre Osteoporose.*
- *Die Biphosphonate vermindern die Inzidenz von Wirbelfrakturen durch eine Hemmung der Knochenresorption und Vermehrung der Knochendichte; sie stellen damit die Therapie der ersten Wahl dar.*



Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 320 ou sur internet sous www.smf-cme.ch

CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 318 oder im Internet unter www.smf-cme.ch

Introduction

Parmi les effets indésirables associés à la prise de corticostéroïdes, l'ostéoporose et les fractures consécutives sont accompagnées d'une importante morbidité qui compromet la qualité de vie des patients, malgré la maîtrise de la maladie sous-jacente et l'amélioration du pronostic vital obtenues par les corticostéroïdes. Ces effets indésirables avaient été relevés par Harvey Cushing lui-même, dans sa première description d'un excès de corticostéroïdes endogènes. Par la suite, l'importance clinique de l'ostéoporose cortisonique a été largement reconnue, avec des prévalences de fracture ostéoporotique variant de 30 à 50%, en cas de corticostéroïdes pris à doses supra-physiologiques pour des périodes supérieures à 5 ans [1]. Il faut cependant relever que les maladies inflammatoires pour lesquelles les corticostéroïdes sont administrés peuvent elles-mêmes induire une perte de la masse osseuse. Ainsi, dans une étude entreprise chez des sujets de sexe masculin âgés, avec maladie pulmonaire chronique obstructive, la prévalence de déformation vertébrale était de 49% en l'absence de tout traitement corticostéroïdien, et atteignait 63% avec un traitement systémique chronique [2]. Dans une étude récente, nous avons montré que la majorité des patients en attente de greffe pulmonaire avait déjà une baisse de la densité minérale osseuse (84%), indépendamment de la prise de corticostéroïdes [3]. Ce genre d'observation implique qu'il faut prendre en considération l'état osseux pré-existant à l'introduction du traitement corticostéroïdien dans l'évaluation des effets délétères de l'immunosuppression.

Corticostéroïdes et densité minérale osseuse

L'os trabéculaire du squelette axial et de la partie proximale du fémur est tout particulièrement sensible à l'influence néfaste des corticostéroïdes. L'os cortical du squelette périphérique semble atteint de manière moins importante. Lorsque la densité minérale osseuse est mesurée au sein d'une population de patients sous traitement corticostéroïdien de longue durée, la diminution de cette densité minérale osseuse est corrélée avec les doses cumulatives et journalières de corticostéroïdes [4, 5]. Pour un individu isolé, la valeur prédictive est parfois très mauvaise et cette observation peut être mise en relation avec l'influence de la maladie de base, la présence de facteurs protecteurs (régime calcique et protéique, exercice physique et vitamine D), le degré d'immobilisation, l'interaction avec d'autres médicaments et finalement, une possible prédisposition génétique [6]. Ainsi, au cours d'une étude entreprise chez des patients avec polyarthrite rhumatoïde, de petites doses de méthotrexate,

qui par elles-mêmes n'influençaient pas l'évolution de la densité minérale osseuse, semblent avoir magnifié la perte osseuse sous corticostéroïdes [7]. On peut cependant invoquer que l'association des deux médicaments a été rendue nécessaire par une maladie inflammatoire plus sévère. Par ailleurs, la présence d'un polymorphisme allélique dans le gène codant pour le récepteur des glucocorticoïdes semble conférer à ces sujets une sensibilité accrue au traitement [8]. La perte osseuse survenant sous traitement de corticostéroïdes est particulièrement manifeste au cours des premiers mois de traitement. Au niveau de la colonne lombaire, cette perte peut s'élever de 4 à 8% au cours de la première année, perte bien supérieure aux 1 à 2% observés en post-ménopause. Les individus de sexe féminin, avant comme après la ménopause, et ceux de sexe masculin sont à risque d'ostéoporose sur prise de corticostéroïdes. Bien que la relation entre dose cumulative et sévérité soit bien établie, il est extrêmement difficile de prédire avec une probabilité acceptable la gravité de l'ostéoporose à partir de l'anamnèse thérapeutique, la dose et durée des corticostéroïdes pour un individu donné [5, 6]. Dans ces conditions, il est indiqué de recourir à une évaluation quantitative de la densité minérale osseuse chez tout patient sous corticostéroïdes, particulièrement au début du traitement, si celui-ci est prévu pour une durée supérieure à trois mois. En effet, la sévérité d'une atteinte osseuse va déterminer l'importance des mesures préventives ou thérapeutiques à envisager. Après arrêt de la corticothérapie, des données suggèrent un certain degré de réversibilité de l'atteinte osseuse [5].

Corticostéroïdes et fractures

Il apparaît maintenant clairement que les fractures associées à la prise de corticostéroïdes apparaissent à des niveaux de densité supérieurs à ceux rencontrés dans la population générale [5]. Ce fait pourrait être lié à la diminution de la masse minérale, à une perturbation de la microarchitecture, et éventuellement à des modifications du tissu osseux.

Le risque relatif (RR) de fracture associé à la prise de corticoïdes a été particulièrement bien documenté dans une étude récente issue de l'analyse de la base de donnée GPRD (General Practice Research Database). Il s'agit d'une vaste étude portant sur 244 235 patients traités par corticoïdes, le plus fréquemment pour des maladies pulmonaires (40%). Le RR de fracture vertébrale, de hanche et du poignet comparé au groupe contrôle est respectivement de 2,6 (2,31-2,92), 1,61 (1,47-1,76), et 1,09 (1,01-1,17). L'augmentation du risque est proportionnelle à la dose: ce risque est significativement augmenté même pour des doses inférieures à 2,5 mg par jour,

notamment au niveau vertébral [4]. Une telle relation avec une dose aussi faible pourrait refléter l'influence de la maladie sous-jacente, comme évoqué précédemment. L'augmentation du risque fracturaire s'observe déjà après le 3^e mois de traitement [5].

Cas particulier de la corticothérapie inhalée

L'impact osseux négatif de la corticothérapie inhalée a été longtemps débattu. Il a été récemment montré qu'il existe une relation inverse entre la dose cumulée de corticoïdes inhalés et la masse minérale mesurée par DXA. La population à l'étude avait un asthme peu sévère et plus de 80% des patients recevaient de la béclométhasone. L'impact est cependant relativement limité: un doublement de la dose de stéroïdes inhalés est associé à une diminution moyenne de 0,16 déviation standard au niveau lombaire et 0,14 au col fémoral [9]. A titre d'exemple, la différence de densité d'un patient prenant 200 µg par jour pendant 1 an et 2000 µg par jour pendant 7 ans est de 1 déviation standard en T-score.

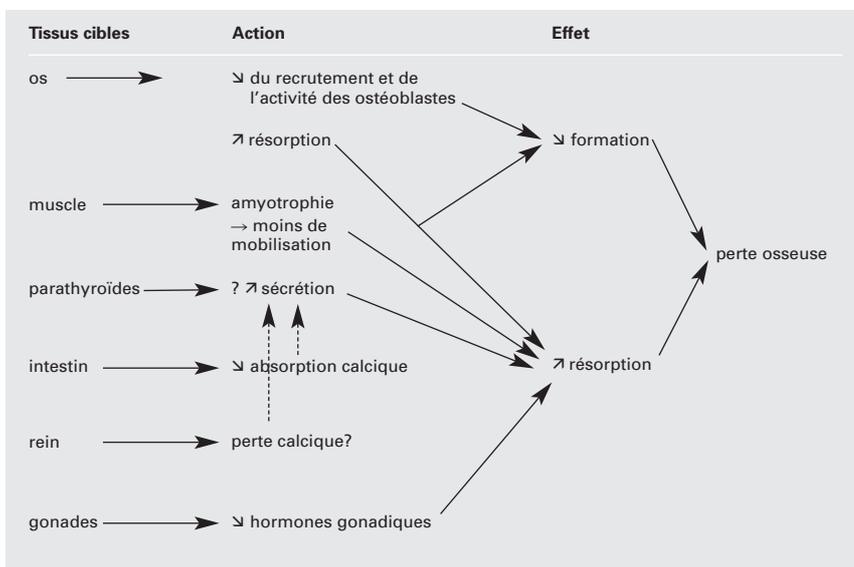
L'impact sur le taux de fracture a bien été étudié par van Staa et al [10], qui a utilisé la base de donnée GPRD. Le groupe recevant un traitement (170 818 patients) a été comparé à un groupe contrôle sain et un groupe d'asthmatiques ne recevant que des bronchodilatateurs. Le risque de fracture est significativement augmenté par rapport au groupe contrôle, mais non par rapport aux asthmatiques traités par d'autres moyens que les corticoïdes, suggérant l'intervention de la maladie pulmonaire dans la genèse du risque. Au total, les corticoïdes inhalés ont probablement des effets délétères osseux sous forme d'une baisse très modérée de la densité minérale os-

seuse. L'effet sur le risque fracturaire est faible et ne devrait pas faire renoncer à un contrôle de la maladie de base.

Pathogenèse de l'ostéoporose cortisonique (figure 1)

Dans les heures suivant l'introduction d'un traitement corticostéroïdien, on assiste à une diminution des taux circulants de l'ostéocalcine sérique, prise comme reflet de la formation osseuse. Cet effet s'ajoute donc à l'influence dépressive sur l'activité ostéoblastique de la maladie inflammatoire sous-jacente, par l'entremise de nombreuses cytokines inhibitrices de l'ostéof ormation. Les mécanismes cellulaires et moléculaires conduisant à l'inhibition de la formation osseuse sont imparfaitement connus. Il semble que les corticoïdes inhibent l'ostéoblastogenèse, peut-être en modulant l'expression des BMPs (Bone Morphogenetic Protein). Ils augmentent la production de PPAR γ 2, un facteur transcriptionnel favorisant la différenciation des cellules stromales en cellules adipeuses au détriment de la formation de cellules ostéoblastiques [11]. Ils favorisent l'apoptose des cellules ostéof ormatriques matures: ostéoblastes et ostéocytes [12]. Ils inhibent également la synthèse de la matrice protéique osseuse. Cet effet pourrait impliquer cbfa1, le facteur de transcription ostéoblastique [13]. En revanche, l'ostéorésorption n'est pas diminuée de manière proportionnelle, voire elle peut être légèrement augmentée, notamment au stade précoce du traitement, conduisant donc à un découplage entre les deux processus. L'effet initial sur la résorption osseuse pourrait être lié à une prolongation de la survie de l'ostéoclaste induite par les GC [14] et/ou une inhibition de la sécrétion d'ostéoprotégérine par les ostéoblastes ou les cellules stromales. L'ostéoprotégérine inhibe la différenciation et l'activité des ostéoclastes. Les corticostéroïdes modifient nombre d'autres systèmes, modifications qui vont résulter en des effets négatifs sur l'os de manière indirecte. Ainsi, la fonte musculaire sous dose élevée de corticostéroïdes peut contribuer au développement d'une composante d'immobilisation à l'ostéoporose. Une diminution de l'absorption intestinale du calcium a été rapportée. Quant à la fuite rénale du calcium, qui a été suggérée par différentes études, elle ne semble pas être systématiquement retrouvée avec des valeurs sortant de l'intervalle de référence. La diminution de l'absorption intestinale et de la rétention rénale pourrait contribuer à un bilan calcique négatif [1]. Une hyperparathyroïdie secondaire, avec, comme conséquence, une résorption osseuse accélérée, a été évoquée à plusieurs reprises. Cependant, une élévation de la concentration sérique d'hormone parathyroïdienne, à l'aide de dosages dits «de la molécule intacte» – qui sont

Figure 1.
Ostéoporose cortisonique.



peu sensibles à une diminution de la fonction rénale – n'a pas été retrouvée [15]. Une étude suggère que la dynamique de sécrétion de la parathormone est modifiée, avec diminution de la sécrétion tonique mais augmentation de la quantité de parathormone sécrétée de manière pulsatile [15]. Pour encore expliquer l'inhibition de la formation osseuse, il faut mentionner que la production locale et/ou hépatique de facteurs de croissance ostéostimulateurs, tels que l'IGF-1, le TGF- β ou le Hepatocyte Growth Factor [16], est diminuée par les corticostéroïdes. Du point de vue endocrinien, s'il n'existe pas d'altération significative du métabolisme de la vitamine D, un traitement corticostéroïdien conduit à une diminution de la testostéronémie de manière proportionnelle aux doses de corticoïdes ingérées [17].

Prévention de l'ostéoporose cortisonique

L'intensité des mesures préventives est déterminée par la sévérité de l'atteinte osseuse, évaluée par ostéodensitométrie ou par la présence d'un antécédent fracturaire à basse énergie. Une telle évaluation est à envisager chez tout patient sous corticothérapie chronique et au début d'un traitement pour autant qu'il soit prévu pour durer plus de trois mois.

Mesures générales

Pour atténuer les effets néfastes, directs et indirects, de la corticothérapie sur l'os, un supplément de calcium et de vitamine D est indiqué de manière systématique, pour compenser l'absorption intestinale du calcium diminuée [18]. Comme pour l'ostéoporose idiopathique, il convient d'encourager un exercice physique régulier, des apports protéinés suffisants et l'arrêt du tabac. Un traitement corticostéroïdien peut diminuer de plus de 50% les taux de testostérone chez l'individu de sexe masculin. Un traitement substitutif d'hormones masculines augmente la densité minérale osseuse lombaire d'environ 5% au cours d'une année [17].

Un traitement de corticostéroïdes 1 jour sur 2 ne semble pas être moins défavorable sur l'os qu'un traitement continu. Il se pourrait que le deflazacort (Calcort[®]) soit moins délétère sur l'os, mais son efficacité anti-inflammatoire ainsi que ses effets osseux par rapport à la prednisonne, ne sont pas établis avec certitude. Finalement, de par un effet de stimulation de réabsorption tubulaire du calcium, un diurétique de la classe des thiazides est à préférer à un diurétique de l'anse, en cas de besoin.

Mesures spécifiques

En présence d'un découplage formation/résorption, avec prédominance de la 2^e composante, il est logique d'envisager l'utilisation d'agents anti-ostéoclastiques spécifiques tels que les bisphosphonates. Ils préviennent la perte osseuse accélérée cortico-induite, et induisent même un gain osseux. Certains modifient également le risque de fractures vertébrales. Différentes substances, de mode d'administration et de posologies différentes, sont efficaces dans la prévention de l'ostéoporose cortisonique. Le pamidronate (Arédia[®]) peut se donner à raison de 90 mg intraveineux lors de l'instauration du traitement corticostéroïdien, puis de 30 mg tous les trois mois [19]. Il n'y a pas de données anti-fracturaires avec ce composé. L'étidronate (Didronel[®]) s'administre par voie orale de manière cyclique intermittente, à raison de 400 mg/j pendant deux semaines suivis d'un intervalle libre de dix semaines, au cours duquel du calcium est administré. Il s'agit là d'un cycle de trois mois à répéter. L'étidronate prévient la perte osseuse survenant sur des sites lombaires et trochantériens, mais pas au niveau du col fémoral ou du radius [20, 21]. Il existe une réduction de l'incidence de nouvelles fractures vertébrales, qui concerne surtout le sous-groupe de femmes après la ménopause. L'alendronate (Fosamax[®]), à la dose de 10 mg par jour, prévient la perte osseuse sous corticostéroïdes, voire augmente la densité minérale osseuse [22–24], effet qui s'accompagne d'une diminution de l'incidence des fractures vertébrales [24]. Il faut souligner cependant que le nombre d'événements fracturaires était faible et que les patients traités recevaient différentes doses d'alendronate. Comme pour l'étidronate, l'effet anti-fracturaire est plus manifeste chez les femmes après la ménopause. L'effet du risédronate (Actonel[®]) en prévention primaire (à l'initiation du stéroïde), et secondaire (lorsque celui-ci est en place depuis au moins six mois), a été particulièrement bien validé [25–27]. A la dose de 5 mg par jour, il maintient le niveau de densité ou permet un gain densitométrique significatif. En combinant les études «prévention» et «traitement» pour obtenir un pouvoir statistique suffisant, il a été montré que le risédronate prévient la survenue de fractures vertébrales de manière significative. Il diminue le risque de fracture d'environ 70% par rapport au groupe placebo (tableau 1 ). Actuellement, seul l'Actonel[®] est admis en Suisse pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortisonique.

La calcitonine administrée par voie nasale exerce un effet direct sur les ostéoclastes et prévient la perte osseuse sous corticostéroïdes. Cet effet bénéfique s'ajoute à celui d'une action antalgique centrale. Le recours au métabolite actif de la vitamine D, le calcitriol, a été préconisé. Dans une étude randomisée et contrôlée en cas

Tableau 1. Efficacité densitométrique comparée des bisphosphonates en prévention et traitement de l'ostéoporose cortisonique dans les principaux essais randomisés contrôlés versus placebo ou calcium-vitamine D.

| Etude [Réf.] | N | Groupe contrôle | Groupe traité | Durée | % changement lombaire | | Prévention des fractures vertébrales |
|-----------------------|-----|---|-------------------------------|---------|-----------------------|---------|--------------------------------------|
| | | | | | Contrôles | Traités | |
| Adachi JD et al. [20] | 141 | Calcium 500 mg/j | Etidronate cyclique | 12 mois | -3,2 | +0,6 | ns |
| Roux C et al. [21] | 117 | Calcium 500 mg/j | Etidronate cyclique | 12 mois | -2,8 | +0,3 | Non mesuré |
| Boutsen Y et al. [19] | 27 | Calcium 800 mg/j | Pamidronate IV (30 mg/3 mois) | 12 mois | -6,0 | +3,9 | ns |
| Cohen S et al. [26] | 153 | Calcium 500 mg/j | Risedronate 5 mg/j | 12 mois | -2,8 | +0,6 | ns |
| Wallach S et al. [27] | 518 | Calcium 500-1000 mg/j Vit D (400 UI/j) | Risedronate 5 mg/j | 12 mois | -1,0 | +1,9 | + (-70%) |
| Reid DM et al. [25] | 196 | Calcium 500-1000 mg/j Vit D (400 UI/j) | Risedronate 5 mg/j | 12 mois | +0,4 | +2,9 | + (-70%) |
| Saag KG et al. [23] | 316 | Placebo | Alendronate 10 mg/j | 12 mois | -0,4 | +2,9 | ns |
| Adachi JD et al. [24] | 145 | Calcium 800-1000 mg/j Vit D (250-500 UI/j) | Alendronate 10 mg/j | 24 mois | -0,8 | +3,9 | +* |

* En combinant les doses de 5 et 10 mg/j.

de traitement corticostéroïdien, une certaine prévention a été observée au niveau de la colonne lombaire, mais pas au niveau du fémur proximal [28]. De par la relative haute prévalence d'hypercalcémie/hypercalciurie à laquelle le calcitriol est associé, un tel traitement devrait être donné avec une très grande prudence.

En cas de corticothérapie chronique, une dépression marquée de la fonction ostéoblastique est observée. Dans ces conditions, un traitement stimulateur de l'ostéof ormation serait susceptible d'accroître la densité minérale osseuse. Dans l'ostéoporose cortisonique, comme en cas d'ostéoporose idiopathique, un tel stimulateur, le fluor, augmente de manière importante la densité minérale osseuse, sans que pour autant cela s'accompagne d'une réduction proportionnelle de l'incidence des fractures [29, 30]. Un traitement anabolique osseux prometteur dans cette indication pourrait être la parathormone. Une étude préliminaire randomisée et contrôlée, sur un groupe de femmes ménopausées substituées prenant des corticoïdes a montré son efficacité. La parathormone induit un gain osseux particulièrement marqué (9,8%) au niveau lombaire [31].

Parmi les différents traitements de l'ostéoporose cortisonique étudiés à ce jour, les bisphosphonates ont montré les effets les plus convaincants sur la densité minérale osseuse et l'incidence des fractures [32].

Recommandations de prise en charge [33, 34]

Deux séries recommandations de prise en charge ont été récemment éditées, l'une par l'American College of Rheumatology (ACR) [33]

et l'autre par le Royal College of Physicians du Royaume-Uni (tableau 2) [34].

Dans les recommandations américaines, deux situations sont distinguées: celle d'une corticothérapie à mettre en place (prévention primaire) et celle où la corticothérapie est déjà introduite depuis plus de 3 mois. La mesure de la densité minérale osseuse n'est conseillée qu'en prévention secondaire. Dans tous les cas, les mesures générales de prise en charge sont mises en place. Les bisphosphonates sont prescrits de manière systématique en prévention primaire pour toute personne sous 5 mg d'équivalent prednisone ou plus, pour plus de 3 mois. En prévention secondaire, seule situation où une mesure densitométrique est suggérée, un T-score à un site de mesure inférieur à -1,0 constitue une indication à traiter.

Dans les recommandations anglaises, il est conseillé une mesure de la densité minérale osseuse chez les patients âgés de moins de 65 ans ou sans antécédents de fracture à faible énergie. En dehors de ces conditions, la mesure est considérée comme non nécessaire, sauf si un monitoring est envisagé. Les mesures générales seront là aussi introduites dans tous les cas. Les bisphosphonates seront prescrits si le T-score est inférieur à -1,5, le sujet a plus de 65 ans ou s'il a déjà une fracture évoquant une ostéoporose. Il n'y a pas de recommandation officielle pour la prévention de l'ostéoporose liée à la prise de corticoïdes inhalés.

De par la possibilité de mieux cibler le traitement si l'on dispose d'une mesure de la densité minérale osseuse au départ, vu également la rapidité d'obtention d'un examen ostéodensitométrique, une évaluation quantitative de la densité minérale osseuse nous paraît indiquée au début

Tableau 2. Propositions pour la prévention de l'ostéoporose cortisonique selon l'ACR, la NOS (National Osteoporosis Society) et la proposition genevoise.

| | ACR | NOS | Attitude genevoise |
|--|---------|-------------|--------------------|
| Début traitement CS* | | | |
| Mesures générales | + | + | + |
| Prise en compte de la minéralométrie pour la mise en place d'un BP** | 0 | +*** | + |
| Seuil d'intervention en T-score avec les BP | | -1,5 | -1,5 |
| Dose CS | ≥5 mg/j | non précisé | ≥5 mg/j |
| Traitement chronique de CS | | | |
| Mesures générales | + | + | + |
| Prise en compte de la minéralométrie pour la mise en place d'un BP** | + | + | + |
| Seuil d'intervention en T-score | -1,0 | -1,5 | -1,5 |
| Dose CS | ≥5 mg/j | non précisé | ≥5 mg/j |

* Corticostéroïdes

** Bisphosphonates

*** Si ≤65 ans et pas d'antécédent de fractures ostéoporotiques

d'un traitement pour tout patient allant recevoir une dose supérieure à 5 mg/j de prednisone (tableau 2). L'impact négatif de l'affection pour laquelle une corticothérapie est envisagée et la nécessité du monitoring pour lequel un examen de référence est primordial sont d'autres arguments pour une telle mesure. Tout patient devrait recevoir un supplément de calcium et de vitamine D, un régime suffisant en protéines, et pratiquer un exercice physique régulier. En cas de densité minérale osseuse correspondant à un diagnostic d'ostéopénie (inférieure à -1,5 déviation standard, T-score), un traitement inhibiteur de la résorption osseuse sous forme de bisphosphonate peut être envisagé. Compte tenu

de la controverse récente sur les effets néfastes potentiels de l'hormonothérapie substitutive, il est difficile de soutenir un recours systématique à ce type de composés, sauf chez des femmes d'âge pré-ménopausique en aménorrhée [35]. La corticothérapie inhalée s'apparente à une corticothérapie à faible dose (<5 mg d'équivalent prednisone). Il n'y a pas à ce titre de prévention spécifique à envisager. En revanche, elle est à considérer comme un facteur de risque osseux, au même titre que l'asthme bronchique sévère. Une mesure de la densité minérale osseuse devrait être recommandée en cas de corticothérapie inhalée à forte dose. En cas d'ostéoporose documentée, un bisphosphonate est indiqué.

Références

- Reid IR. Glucocorticoid osteoporosis – mechanisms and management. *Eur J Endocrinol* 1997;137:209–17.
- McEvoy CE, Ensrud KE, Bender E, Genant HK, Yu W, Griffith JM, et al. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:704–9.
- Trombetti A, Gerbase MW, Spiliopoulos A, Slosman DO, Nicod LP, Rizzoli R. Bone mineral density in lung-transplant recipients before and after graft: prevention of lumbar spine post-transplantation-accelerated bone loss by pamidronate. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19:736–43.
- van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:993–1000.
- van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777–87.
- Rizzoli R, Slosman DO, Bonjour JP. Unpredictable deleterious effects of long term glucocorticoid therapy on lumbar spine and femoral neck bone mineral density. In: *Osteoporosis 1990*;1743–4. Christiansen C, Overgard K (eds), Osteopress, Copenhagen.
- Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Effects of low dose methotrexate on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;1489–94.
- Huizenga NATM, Koper JW, De Lange P, Pols HA, Stolk RP, Burger H, et al. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with an increased sensitivity to glucocorticoids in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:144–51.
- Wong CA, Walsh LJ, Smith CJ, Wisniewski AF, Lewis SA, Hubbard R, et al. Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma. *Lancet* 2000;355:1399–403.
- van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2001;16:581–8.
- Lecka-Czernik B, Gubrij I, Moerman EJ, Kajkenova O, Lipschitz DA, Manolagas SC, et al. Inhibition of Osf2/Cbfa1 expression and terminal osteoblast differentiation by PPAR-gamma2. *J Cell Biochem* 1999;74:357–71.
- Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 1998;102:274–82.
- Chang DJ, Ji C, Kim KK, Casinighino S, McCarthy TL, Centrella M. Reduction in transforming growth factor beta receptor I expression and transcription factor Cbfa1 on bone cells by glucocorticoid. *J Biol Chem* 1998;273:4892–6.
- Weinstein RS, Chen JR, Powers CC, Stewart SA, Landes RD, Bellido T, et al. Promotion of osteoclast survival and antagonism of bisphosphonate-induced osteoclast apoptosis by glucocorticoids. *J Clin Invest* 2002;109:1041–8.
- Rubin MR, Bilezikian JP. The role of parathyroid hormone in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis: a re-examination of the evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4033–41.
- Skrtec S, Ohlsson C. Cortisol decreases hepatocyte growth factor levels in human osteoblast-like cells. *Calcif Tissue Int* 2000;66:108–12.
- Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, Stapleton JP. Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men. *Arch Intern Med* 1996;156:1173–7.

- 18 Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1996;125:961-8.
- 19 Boutsens Y, Jamart J, Esselinckx W, Stoffel M, Devogelaer JP. Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intermittent intravenous pamidronate: A randomized trial. *Calc Tissue Int* 1997;61:266-71.
- 20 Adachi JD, Bensen WG, Brown J, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997;337:382-7.
- 21 Roux C, Oriente P, Laan R, Hughes RA, Ittner J, Goemaere S et al. Randomized trial of effect of cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1128-33.
- 22 Gonnelli S, Rottoli P, Cepollaro C, Pondrelli C, Cappiello V, Vagliasindi M, et al. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with alendronate in sarcoid patients. *Calcif Tissue Int* 1997;61:382-5.
- 23 Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:292-9.
- 24 Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001;44:202-11.
- 25 Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Eusebio RA, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. *J Bone Miner Res* 2000;15:1006-13.
- 26 Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999;42:2309-18.
- 27 Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000;67:277-85.
- 28 Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, Kempler S, Nguyen T, Pocock N, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis - A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med* 1993;328:1747-52.
- 29 Hauselmann HJ, Rizzoli R. A comprehensive review of treatments for menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003;14:2-12.
- 30 Rizzoli R, Chevalley T, Slosman DO, Bonjour JP. Sodium monofluorophosphate increases vertebral bone mineral density in patients with corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 1995;5:39-46.
- 31 Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest* 1998;102:1627-33.
- 32 Amin S, Lavalley MP, Simms RW, Felson DT. The comparative efficacy of drug therapies used for the management of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-regression. *J Bone Miner Res* 2002;17:1512-26.
- 33 Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1496-503.
- 34 Royal College of Physicians. Glucocorticoid-induced osteoporosis. A concise guide to prevention and treatment. London: RCP, 2003.
- 35 Lukert BP, Johnson BE, Robinson RG. Estrogen and progesterone replacement therapy reduces glucocorticoid-induced bone loss. *J Bone Miner Res* 1992;7:1063-9.

Correspondance:

Pr René Rizzoli

Service des Maladies Osseuses
Centre Collaborateur de l'OMS
pour la Prévention de
l'OstéoporoseDépartement de Réhabilitation
et GériatrieHôpitaux Universitaires
de Genève

CH-1211 Genève 14

Rene.Rizzoli@medecine.unige.ch