



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Recommandations

Actualisation 2014 des recommandations sur la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortico-induite[☆]



Karine Briot^{a,*}, Bernard Cortet^b, Christian Roux^a, Laurence Fardet^c, Vered Abitbol^e, Justine Bacchetta^d, Daniel Buchon^f, Françoise Debiais^g, Pascal Guggenbuhl^h, Michel Larocheⁱ, Érik Legrand^j, Éric Lespessailles^k, Christian Marcelli^l, Georges Weryha^m, Thierry Thomasⁿ

^a Epidemiology and Biostatistics Unit, Sorbonne Paris Cité Research Center, and Department of Rheumatology, Cochin Hospital, 75014 Paris, France

^b EA 4490, service de rhumatologie, CHU de Lille, 59037 Lille, France

^c Service de médecine interne, hôpital Saint-Antoine, 75012 Paris, France

^d Service de gastroentérologie, hôpital Cochin, 75014 Paris, France

^e Service de néphrologie, rhumatologie, dermatologie pédiatrique, groupement hospitalier Est, hôpital Femme-Mère-Enfant, 69500 Bron, France

^f Cabinet de médecine générale, 19170 Bugeat, France

^g Service de rhumatologie, CHU de Poitiers, 2, rue de la Milétrie, 86021 Poitiers, France

^h Inserm UMR U991, service de rhumatologie, université de Rennes, CHU de Rennes, 16, boulevard de Bulgarie, 35033 Rennes, France

ⁱ Service de rhumatologie, CHU de Toulouse, 31059 Toulouse, France

^j Service de rhumatologie, CHU d'Angers, 49100 Angers, France

^k Service de rhumatologie, CHR d'Orléans, 45067 Orléans, France

^l Service de rhumatologie, hôpital Côte-de-Nacre, CHU, 14033 Caen, France

^m Service d'endocrinologie, CHU de Nancy, 54000 Nancy, France

ⁿ Inserm U1059, service de rhumatologie, CHU de Saint-Étienne, 42055 Saint-Étienne, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 16 octobre 2014

Mots clés :

Glucocorticoïdes
 Recommandations
 Ostéoporose
 Fracture
 Bisphosphonates
 Térparatide

RÉSUMÉ

Sous l'égide de la section Os de la Société française de rhumatologie (SFR) et du Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO) en collaboration avec des sociétés savantes (collège national des généralistes enseignants généralistes, Société nationale française de gastroentérologie, Société nationale française de médecine interne, Société de néphrologie) les recommandations sur la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortico-induite publiées en 2003 par la Haute Autorité de santé (HAS) ont été actualisées. Un groupe de travail représentatif des spécialités médicales intervenant dans la prise en charge de ces patientes a élaboré ces recommandations à partir d'une analyse systématique de la littérature selon la méthode HAS. Ces recommandations sont destinées à tous les médecins amenés à prendre en charge des patients allant débiter ou recevant une prise prolongée de glucocorticoïdes (durée ≥ 3 mois) quelles que soient la dose et la maladie. Chez les femmes ménopausées et les hommes après 50 ans, les situations à haut risque de fracture justifiant d'un traitement sont antécédent personnel de fracture par fragilité osseuse après 50 ans ou T score bas ($\leq -2,5$ à au moins un site) ou âge ≥ 70 ans ou corticothérapie prolongée à fortes doses ($\geq 7,5$ mg/j d'équivalent prednisone pour une durée supérieure à 3 mois). Dans tous les cas, peuvent être prescrits les bisphosphonates ; le térparatide peut être prescrit en première intention chez des patients à risque élevé de fracture mais n'est remboursé s'il existe au moins deux fractures vertébrales prévalentes. Chez les femmes non ménopausées et les hommes de moins de 50 ans, le risque de fracture est plus faible et la décision thérapeutique est individuelle. Ces recommandations ont pour but de clarifier la prise en charge pharmacologique de l'ostéoporose cortico-induite pour les médecins.

© 2014 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

DOI de l'article original : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2014.10.001>.

[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* avec le DOI ci-dessus.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : karine.briot@cch.aphp.fr (K. Briot).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rhum.2014.07.009>

1169-8330/© 2014 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

L'exposition aux glucocorticoïdes (GC) dans la population générale est très large, de l'ordre de 1%, jusqu'à 4,5% chez les femmes après la ménopause [1–4]. Les causes les plus

fréquentes d'une corticothérapie prolongée sont les affections rhumatologiques (polyarthrite rhumatoïde [PR], pseudopolyarthrite rhizomélique [PPR], connectivites), pneumologiques (asthme et broncho-pneumopathies obstructives [BPCO]), les maladies chroniques inflammatoires de l'intestin (MICI) [3]. Les données concernant 4,5 millions de patients britanniques adultes enregistrés dans la base de données The Health Improvement Network (THIN) sur une période de 20 ans ont montré que la prévalence annuelle d'utilisation de la corticothérapie avait augmenté de 30 % mais avec des évolutions différentes suivant la pathologie chronique sous-jacente [3]. L'utilisation des glucocorticoïdes a diminué dans la population souffrant d'asthme, de BPCO, de maladie de Crohn, est restée stable chez les patients avec RCH et a augmenté chez les patients ayant une PR ou PPR [3]. En revanche, la prise en compte des seules nouvelles prescriptions prolongées de GC montre que leur prévalence a diminué chez les patients avec une PR, suggérant ainsi une modification des pratiques au cours du temps liée à l'arrivée de nouvelles molécules comme les traitements biologiques [3].

L'ostéoporose cortisonique est la plus fréquente des ostéoporoses secondaires et la première cause d'ostéoporose chez l'adulte jeune [5]. Malgré la mise à disposition de moyens thérapeutiques efficaces, une minorité de patients reçoit une prévention adaptée par traitement anti-ostéoporotique de l'ostéoporose cortico-induite. Paradoxalement, ce sont les facteurs de risque associés d'ostéoporose (nombre élevé de maladies sous-jacentes et de traitements concomitants) justifiant logiquement une telle prévention qui sont en réalité les facteurs les plus associés à l'absence de prévention [6–10]. Il a cependant été rapporté une augmentation de la fréquence de prescription des bisphosphonates chez les patients recevant une corticothérapie prolongée (54 % versus 38 %, $p = 0,001$) aux Pays-Bas entre 2001 et 2005, comme au Danemark chez les sujets ayant une BPCO [10,11]. Des données françaises montrent qu'en 2007 seules 30 % des femmes ménopausées ayant une PR et recevant une corticothérapie prolongée par voie orale à une dose $\geq 7,5$ mg/j d'équivalent prednisone recevaient des bisphosphonates. Ces chiffres n'ont pas évolué entre 2007 et 2010 [12]. Il n'existe pas de données françaises sur la fréquence et l'évolution des prescriptions de bisphosphonates dans les autres maladies inflammatoires.

2. Objectifs et méthodes

Ces recommandations sont destinées à tous les médecins amenés à prendre en charge des patients pour prévention et traitement de l'ostéoporose liés à une prise prolongée (durée ≥ 3 mois) de GC quelles que soient la dose et la maladie. Les études récentes montrent que la corticothérapie à visée substitutive n'est pas associée à une perte osseuse [13].

Le cadre de ces recommandations est d'exposer les principes du traitement médicamenteux de cette ostéoporose prenant en compte les indications actuelles, l'efficacité et la tolérance de ces traitements, et de proposer une stratégie thérapeutique adaptée aux différentes situations cliniques. Leur objectif est d'améliorer la prise en charge de ces patients, pour limiter les conséquences fracturaires de l'ostéoporose cortico-induite. Le contenu de ces recommandations a été discuté, rédigé et validé en conformité avec la méthode HAS, écrites par un chargé de projet et un comité scientifique, discutées et relues par un comité de lecture pluridisciplinaire. Lorsque les données de la littérature étaient insuffisantes ou incomplètes, les recommandations ont été basées sur un accord professionnel prenant en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts. Les recommandations récentes publiées sous l'égide de l'American College of Rheumatology (ACR) et l'International Osteoporosis Foundation (IOF) et de l'European Calcified Tissue Society

(ECTS) [14,15] ont été analysées et discutées lors de l'élaboration de ces accords professionnels. Les recommandations présentées dans ce manuscrit ne peuvent pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, les protocoles de soins hospitaliers, etc. Elles ne revendiquent pas l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, et elles ne se substituent pas à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

Les sociétés savantes qui ont participé à la relecture sont les suivantes : collège national des généralistes enseignants généralistes, groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses, Société nationale française de gastroentérologie, Société nationale française de médecine interne, Société de néphrologie, Société française de rhumatologie.

3. Conséquences osseuses de la corticothérapie

3.1. Physiopathologie de l'atteinte osseuse

Les GC utilisés à dose pharmacologique ont des effets osseux négatifs directs et indirects [16–18] (Fig. 1). Ils agissent en effet directement sur le métabolisme des cellules des différentes lignées osseuses. Ils ont également des effets osseux indirects à travers divers mécanismes, notamment : la diminution de l'absorption intestinale du calcium, l'augmentation de l'excrétion urinaire du calcium, un hypogonadisme induit et une atteinte musculaire (myopathie cortisonique) ayant pour conséquence une augmentation du risque de chutes [17]. La résultante principale en est l'inhibition de la formation osseuse combinée à une élévation découplée de la résorption osseuse. Ces effets surviennent de surcroît sur un tissu osseux dont le remodelage est déjà altéré par la maladie inflammatoire sous-jacente pour laquelle les GC sont prescrits. L'inflammation chronique est aussi une cause d'augmentation de la résorption osseuse et de perte osseuse. L'altération rapide de la solidité osseuse lors du début d'un traitement par GC s'explique ainsi par la diminution importante de la formation osseuse dans un contexte de remodelage préalablement altéré avec augmentation de la résorption.

3.2. Perte osseuse liée à l'usage des GC

La perte osseuse induite par les GC est observée dès les 6 premiers mois de traitement. Une méta-analyse de 56 études transversales et de 10 études longitudinales publiée en 2002 a montré que la perte osseuse dans l'année suivant l'initiation du traitement est de 2 à 3 % autant au niveau du rachis lombaire que du fémur [19]. Cette perte osseuse est confirmée par les analyses des groupes placebo des essais thérapeutiques publiées à la même époque [20,21]. L'amplitude de la perte osseuse dépend de la dose et de la durée du traitement cortisonique [22,23]. Elle est variable au sein d'une population et aucun critère densitométrique, biologique ou clinique ne permet de prédire pour un individu donné la survenue et l'amplitude de la perte osseuse. Dans cette méta-analyse, les indications les plus fréquentes des GC étaient les maladies rhumatologiques (67 %), puis les BPCO (16 %) [19]. Il faut souligner que ces données ont plus de 10 ans ; il existe peu d'études sur l'évolution de la densité minérale osseuse (DMO) chez des patients ayant un rhumatisme inflammatoire traité de manière plus efficace par traitement biologique. Ces études montrent l'absence de perte osseuse chez des patients atteints de PR, traités par faibles doses de GC et recevant des traitements de fond de la maladie [24,25] dans un contexte de contrôle optimal de l'inflammation.

3.3. Risque de fracture associé à l'usage des GC

Des études transversales et longitudinales ont montré une augmentation du risque de fracture de 30 à 50 % chez les sujets recevant

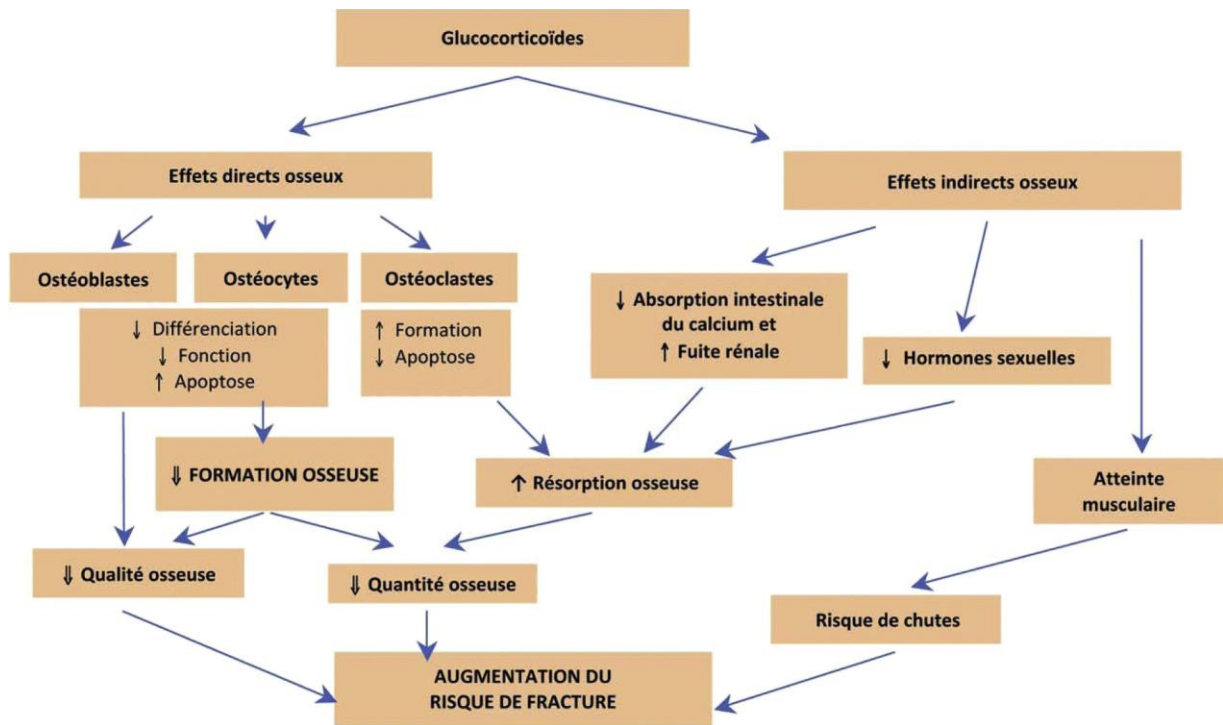


Fig. 1. Physiopathologie de l'ostéoporose cortisonique.

une corticothérapie au long cours [26,27]. Dans ces études, le risque fracturaire est dose-dépendant avec un risque augmenté pour de faibles doses mais surtout au-delà de 7,5 mg d'équivalent prednisone par jour. Ces fractures apparaissent dès 3 à 6 mois de traitement et leur fréquence diminue dès le 3^e mois après l'arrêt du traitement cortisonique selon une large étude de population [26,27]. L'utilisation récente (de moins de 12 mois) et prolongée (supérieure 90 jours) est associée à une diminution de la DMO au col fémoral et à une augmentation du risque de fracture majeure (5,4% vs 7,7%, RR 1,25, IC95% 1,07–1,45, $p=0,004$) et de hanche (1,1% vs 1,8%, RR 1,61, IC95% 1,18–2,20, $p=0,003$), indépendamment de la valeur de la DMO. Dans cette étude [28], l'utilisation de courte durée (≤ 90 jours) ou ancienne des GC (≥ 12 mois) n'était pas associée à une augmentation du risque de fracture [28]. La réalisation systématique de radiographies du rachis dorsal et lombaire chez des femmes ménopausées recevant une corticothérapie au long cours et ne souffrant pas de rachialgies montre que la prévalence de fractures vertébrales (FV) est plus élevée que la prévalence attendue et qu'elle n'est pas seulement expliquée par la dose quotidienne et la durée de la corticothérapie [29]. L'effet antalgique de la corticothérapie pourrait expliquer la plus grande fréquence de fractures vertébrales passées inaperçues. Cette augmentation du risque de fractures vertébrales s'observe, quelle que soit la maladie chronique, en particulier chez les sujets atteints de maladies pulmonaires chroniques (BPCO, asthme). Dans cette population, les conséquences des fractures vertébrales à l'origine d'une cyphose thoracique et d'un syndrome restrictif pulmonaire sont particulièrement sévères.

3.4. Influence de la voie d'administration

Selon les données de la littérature, les GC locaux, administrés par voie nasale et transcutanée n'augmentent pas ou peu le risque de fracture. L'augmentation du risque de fracture chez les patients recevant des GC inhalés est le plus souvent liée à la maladie sous-jacente (donc à l'inflammation) et aux prises conjointes de GC oraux mais il semble exister une augmentation discrète du risque de

fracture pour les GC inhalés pour une dose quotidienne $\geq 7,5$ mg d'équivalent prednisone [30]. Les données sur les conséquences osseuses des GC administrés par voie intraveineuse à forte dose pendant des périodes courtes sont contradictoires et ne permettent pas de conclure.

3.5. Limites des données

Les patients inclus dans les études sont surtout des patients avec rhumatismes inflammatoires et maladies respiratoires (asthme et BPCO); d'autres pathologies inflammatoires chroniques comme les MICI (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) sont peu représentées dans les études cliniques. Le lien entre la dose cumulée de GC et le risque de fracture n'est pas clairement montré dans la littérature, probablement à cause des difficultés à calculer la dose cumulée de GC, qui peut être faussée du fait de l'automédication des patients et de biais de mémorisation. L'ensemble des études épidémiologiques ne parviennent pas à dissocier le rôle propre de l'inflammation osseuse de celui des GC. Il y a peu de données récentes en dehors de la PR portant sur le risque de perte osseuse et de fracture chez les sujets recevant des traitements biologiques associées à une corticothérapie par voie générale. Les traitements biologiques (anti-TNF α) ont un effet favorable sur le gain de DMO mais il n'y a pas de preuve d'un effet anti-fracturaire [31,32].

4. Facteurs de risque de fracture chez les sujets recevant une corticothérapie prolongée

4.1. Antécédent personnel de fracture

L'antécédent de fracture périphérique est le facteur de risque le plus important de fracture vertébrale au cours de la PR [33]. Comme indiqué précédemment, la fréquence des fractures vertébrales prévalentes est sous-estimée car elles sont peu symptomatiques probablement du fait de l'effet antalgique de la corticothérapie.

4.2. Facteurs de risque de fracture liés aux caractéristiques des patients

Au-delà de la corticothérapie, certaines des caractéristiques des patients peuvent aussi constituer des facteurs de risque de fracture, notamment l'âge, les facteurs de risque de chute, les traitements et les pathologies associées et l'état de la maladie sous-jacente quel que soit le sexe, de même que la survenue de la ménopause et la durée de la carence hormonale chez les femmes. Ainsi, les femmes qui reçoivent une corticothérapie prolongée ont un risque de fracture vertébrale 26 fois plus élevé entre 60 à 80 ans comparé à la tranche d'âge 18–31 ans après ajustement sur la consommation d'alcool et de tabac, la dose initiale et cumulée de GC [34]. En revanche, le risque de fracture chez les femmes avant la ménopause et les hommes avant 50 ans est faible [35]. En effet, si les données épidémiologiques montrent une augmentation du risque par rapport à la population générale de même âge quelle que soit la dose utilisée [26], celle-ci reste faible dans ces groupes et l'analyse des essais évaluant l'efficacité de l'etidronate, du risédronate et de l'alendronate dans le traitement de l'ostéoporose cortico-induite ne trouve qu'une seule fracture chez les 157 femmes nonménopausées des différents groupes placebo [20,21,36,37]. Il faut cependant préciser que dans cette population, les femmes incluses avaient un faible risque avec une DMO normale à l'inclusion, et ces données ne peuvent donc s'appliquer à toutes les situations, particulièrement celles où existe déjà une insuffisance osseuse. Il faut souligner que les malades ayant une maladie inflammatoire chronique justifiant d'une corticothérapie combinent souvent plusieurs facteurs de risque indépendants de fracture [38]. C'est le cas par exemple des malades atteints de PR qui ont fréquemment en plus de leur maladie et de la corticothérapie, un indice de masse corporelle bas et une augmentation du risque de chute [39].

4.3. Valeurs de densité minérale osseuse

Les résultats de la densitométrie osseuse sont d'interprétation plus difficile dans l'évaluation de l'ostéoporose cortisonique que dans le contexte de l'ostéoporose post-ménopausique. En effet, l'incidence des fractures est plus élevée que ne le voudrait la DMO ou la variation de celle-ci [40]. De surcroît et contrairement aux études faites dans l'ostéoporose post-ménopausique, les études thérapeutiques dans l'ostéoporose cortisonique ont été réalisées chez des patients sélectionnés sur la prise de la corticothérapie et non sur la valeur de densité osseuse.

4.4. Score FRAX® et ostéoporose cortico-induite

Le score FRAX® a été proposé par l'OMS en 2008 pour la quantification du risque absolu de fractures majeures à dix ans chez les sujets de plus de 40 ans (<http://www.sheffield.ac.uk/FRAX>) [41]. Une « méga-analyse » de 12 cohortes internationales a permis l'analyse des facteurs de risque et de leur valeur prédictive, chez 60 000 sujets environ. La corticothérapie prolongée de plus de 3 mois est l'un des facteurs de risque retenus dans l'élaboration de ce score. Les autres facteurs de risque retenus sont l'âge, l'indice de masse corporelle, l'antécédent personnel de fracture, l'antécédent parental de fracture de l'extrémité supérieure du fémur, le tabagisme actif, les corticoïdes, la PR, les autres causes d'ostéoporose secondaire, la consommation excessive d'alcool et la densité osseuse du col fémoral. Le résultat est une probabilité à dix ans de fracture de l'extrémité supérieure du fémur et des fractures dites « majeures », regroupant celles de l'extrémité supérieure du fémur, de l'humérus, du poignet ainsi que les fractures vertébrales cliniques. Il est possible de calculer le FRAX sur internet. Les limites du FRAX® sont nombreuses en particulier l'absence de prise en compte de la dose, de la durée, de la période d'administration

des GC et du site de mesure de la densité osseuse pris en compte (col fémoral alors que le retentissement de la corticothérapie est plus conséquent au rachis qu'au col fémoral).

L'actualisation des recommandations internationales de l'ACR en 2010 et la proposition de l'IOF/ECTS en 2012 incluent le FRAX® dans les stratégies thérapeutiques [14,15]. Il a été proposé d'ajuster la valeur du FRAX® sur la dose quotidienne de GC [42,43] lorsque celle-ci est < 2,5 mg/jour ou > 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone.

5. Recommandations de stratégies thérapeutiques pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortico-induite

5.1. Évaluation du risque de fracture chez les sujets recevant ou devant recevoir une corticothérapie prolongée

Compte tenu d'une perte osseuse et d'un risque de fracture rapidement augmentés après le début de la corticothérapie, une première évaluation du risque de fracture est recommandée chez tous les patients débutant une corticothérapie par voie orale pour une durée prévisionnelle de plus de 3 mois et chez les patients recevant déjà une corticothérapie par voie orale (si cette évaluation n'a pas eu lieu en début de traitement) (Grade A). Cette évaluation est recommandée quelle que soit la dose de GC (Grade A). L'identification des sujets à risque de fracture repose sur une évaluation multifactorielle tenant compte des caractéristiques du patient, de la maladie inflammatoire et du traitement par GC.

5.1.1. Recherche d'un antécédent personnel de fracture

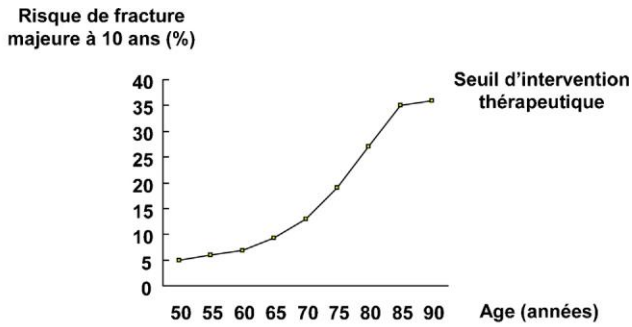
La recherche d'un antécédent personnel de fracture de faible traumatisme est un élément essentiel dans l'évaluation du risque de fracture car c'est le principal facteur de risque de nouvelle fracture (Grade A). Les radiographies du rachis ne doivent pas être faites de façon systématique et sont indiquées en cas de perte de taille ≥ 4 cm par rapport à la taille rapportée à l'âge de 20 ans ou ≥ 2 cm par rapport à une taille mesurée au cours du suivi, ou en cas de rachialgies. Les appareils d'absorptiométrie biphotonique à rayons-X permettent une évaluation morphologique à la recherche de fractures vertébrales ou VFA (Vertebral Fracture Assessment). Compte tenu du niveau d'irradiation très faible, cette évaluation peut être réalisée systématiquement à l'introduction du traitement ou chez les patients recevant déjà une corticothérapie $\geq 7,5$ mg/j depuis plus de 3 mois [44] (Grade B).

5.1.2. Mesure de la densité minérale osseuse

Une mesure de la DMO est recommandée chez tous les patients débutant une corticothérapie orale ou recevant déjà une corticothérapie par voie orale de plus de 3 mois (si l'évaluation initiale n'a pas été faite), quelle que soit la dose (Accord professionnel). Cette mesure est remboursée lorsqu'une corticothérapie est prescrite pour une durée prévisionnelle d'au moins trois mois consécutifs, à une dose $\geq 7,5$ mg/jour d'équivalent prednisone. Chez les adultes jeunes, le T score peut être utilisé à la place du Z score car à cet âge, la valeur du T score est équivalente à celle du Z score. Chez les malades sous corticothérapie prolongée, la mesure de la DMO est insuffisante pour prédire le risque de fracture et la diminution de la densité osseuse seule n'est habituellement pas suffisante pour décider de la mise en route d'un traitement [40].

5.1.3. Calcul du FRAX®

Le calcul du FRAX® n'est pas utile chez les sujets pour lesquels l'indication de prescription d'un traitement anti-ostéoporotique est évidente (Accord professionnel). L'usage du FRAX n'est pas validé pour les sujets de moins de 40 ans. Son usage n'est donc pas recommandé chez les femmes non ménopausées et chez les hommes âgés de moins de 50 ans (Grade A). Le calcul du FRAX® ajusté est utile dans les autres situations (Accord professionnel). En l'absence de



Age	50	55	60	65	70	75	80	85	90
Risque de fracture (%)	5	6	6,9	9,3	13	19	27	35	36

Fig. 2. Seuil d'intervention (traitement pharmacologique) en fonction de la valeur du FRAX® pour fracture majeure de l'ostéoporose selon l'âge pour la France [45].

Tableau 1

Règles générales pour la prise en charge de l'ostéoporose cortico-induite.

Recommandations	Niveau de preuve
Recherche de la dose de corticoïdes la plus faible	C
Privilégier les traitements d'épargne cortisonique	C
Prendre en compte les autres modes d'administration de la corticothérapie (topiques, formes inhalées)	C
Assurer des apports calciques (alimentation) et en vitamine D suffisants	C
Promouvoir une activité physique régulière	C
Promouvoir un arrêt du tabagisme et une diminution de la consommation excessive d'alcool	C
Prévenir le risque de chutes chez le sujet âgé	A

seuil d'intervention validé dans l'ostéoporose cortico-induite, il est proposé d'utiliser comme seuil la valeur de risque calculé chez des femmes de même âge ayant déjà fait une fracture (Fig. 2) (Accord professionnel).

5.1.4. Mesure des marqueurs de remodelage osseux

Il n'y a pas de preuve de l'intérêt de doser les marqueurs du remodelage osseux (résorption et formation osseuse) dans l'ostéoporose cortico-induite. Leur usage dans la prédiction du risque de fracture n'est pas recommandé (Grade A).

5.2. Prérequis thérapeutiques

5.2.1. Mesures générales

Ces mesures sont indispensables (Tableau 1). La meilleure prévention est l'usage de la dose minimale efficace de GC (Accord professionnel) :

- évaluer à chaque consultation, la dose de GC utilisée ;
- envisager tous les moyens d'épargne cortisonique, notamment l'administration locale de GC (injections intra-articulaires, voie inhalée ...);
- prescrire des traitements de fond efficaces pour contrôler l'inflammation et l'évolution de la maladie sous-jacente ;
- éliminer les autres facteurs de risque d'ostéoporose identifiés, incluant d'autres causes d'ostéopathies fragilisantes ;
- prévenir le risque de chutes : la mise en place de mesures de prévention des chutes chez les sujets âgés ((ergonomie du lieu de vie, programmes d'activité physique, correction visuelle, adaptation d'un traitement hypotenseur ou hypnotique, ...) est efficace pour prévenir les chutes et le risque de fracture (Grade A) [46].

5.2.2. Apports en calcium

L'administration de calcium et vitamine D sur les bases physiopathologiques est largement réalisée lors de la prescription de GC, mais son bénéfice n'est pas établi. En effet, l'observation des groupes placebo des grands essais thérapeutiques, dans lesquels les patients reçoivent des doses physiologiques de calcium et vitamine D, montre que la perte osseuse et les fractures ne sont pas prévenues dans ces groupes [20,21,36,37]. Les apports en calcium recommandés par le Programme National Nutrition Santé (PNNS) sont de 800–1200 grammes. Pour couvrir ces besoins, il faut consommer 4 produits laitiers par jour (yaourts, fromages frais, laits fermentés, fromages, lait...). Par ailleurs, l'association d'une incidence accrue des événements cardiovasculaires avec la supplémentation calcique chez les femmes âgées a été suggérée [47–49]. Elle a été rapportée essentiellement chez les sujets dont l'apport calcique alimentaire spontané était déjà suffisant [50], mais elle n'est pas confirmée [51]. Compenser les carences alimentaires en calcium réduit les facteurs de risque ajoutés de perte osseuse. Les apports doivent être évalués par une enquête alimentaire (Annexe 1 ; voir le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article). La prescription systématique d'une supplémentation médicamenteuse de calcium n'est pas recommandée (Grade A).

5.2.3. Apports en vitamine D

Face à une situation de fragilité osseuse potentielle liée à la maladie inflammatoire sous-jacente et à l'utilisation des GC [52], le dosage du taux sérique de vitamine D (25 OH vitamine D) est indiqué (Grade A). Il est recommandé d'obtenir une concentration sérique optimale de 25 OH vitamine D. Ce seuil optimal est de 30 ng/mL (75 nmol/L) [52] basé sur les résultats d'études biologiques et cliniques non spécifiques à l'ostéoporose cortico-induite (Grade A). Compte tenu de cet objectif thérapeutique [52], il est recommandé de répéter une fois le dosage de 25 OH vitamine D pour adapter les schémas d'attaque et d'entretien de la supplémentation (Grade B).

En cas d'insuffisance ou de carence vitaminique D, il est recommandé de prescrire un traitement « d'attaque » qui permettra d'obtenir un taux de 25-(OH)-vitamine D au-dessus de la valeur cible de 30 ng/mL (Grade A).

Il est proposé le schéma posologique suivant [52] : si carence en 25-(OH)-vitamine D (< 10 ng/mL) : 4 prises de 100 000 UI espacées de 15 jours ; si insuffisance en 25-(OH)-vitamine D entre 10 et 20 ng/mL : 3 prises de 100 000 UI espacées de 15 jours ; si insuffisance en 25-(OH)-vitamine D entre 20 et 30 ng/mL : 2 prises de 100 000 UI espacées de 15 jours. La posologie de traitement d'entretien est de 800 à 1200 UI/jour (ou aux doses équivalentes de 100 000 UI tous les 2 à 3 mois). Les posologies fortes (500 000 ou 600 000 UI, une à deux fois par an) ne sont pas recommandées dans l'état actuel des connaissances [53] (Grade A). Les dérivés dihydroxylés de la vitamine D ne sont pas recommandés compte tenu, en particulier, du risque d'augmentation de la calciurie (Grade A).

5.3. Traitement des femmes ménopausées et des hommes de plus de 50 ans

Une stratégie individuelle est proposée pour la prévention de la perte osseuse et du risque de fracture. Les traitements anti-ostéoporotiques ont montré leur efficacité pour prévenir la perte osseuse et diminuer le risque de fracture vertébrale avec des niveaux de preuve différents (Tableau 2) [54–60]. Il n'y a pas d'efficacité démontrée sur la réduction du risque de fractures non vertébrales. Les mêmes recommandations peuvent être appliquées à l'homme de plus de 50 ans et à la femme après la ménopause car il a été démontré que le rapport coût/efficacité des interventions dans l'ostéoporose cortico-induite chez l'homme de plus de 50 ans

Tableau 2

Principales études concernant l'efficacité des traitements anti-ostéoporotiques dans l'ostéoporose cortico-induite.

Traitement	Comparateur (Comp)	Patients (n)	Type d'étude	Durée	Variations de la DMO (%)						Fractures vertébrales		
					Rachis lombaire			Hanche (col fémoral ou hanche totale)			Trt	Comp	p ou RR (IC 95 %)
					Trt	Comp	p	Trt	Comp	p			
Étidronate [54]	PBO	117	Prev	1 an	+0,3	-2,79	0,004	-1,28	-2,59	0,2	4/59 (7%)	5/58 (9%)	NS
Étidronate [55]	PBO	141	Prev	1 an	+0,61	-3,23	0,02	+0,19	-1,67	0,63	5/57 (9%)	10/65 (11,5%)	0,6 (0,2–1,6), NS
Risédrone [20]	PBO	224	Prev	1 an	+0,6	-2,8	<0,001	+0,8	-3,1	<0,001	3/53 (5,7%)	9/52 (17,3%)	0,072
Risédrone [21]	PBO	290	Trt	1 an	+2,9	+0,4	<0,001	+1,8	-0,3	<0,001	3/60 (5%)	9/60 (15%)	0,042
Risédrone [56]	PBO	518	Prev + Trt	1 an	+1,9	-1	<0,05	+1,3	-1,5	<0,05	6/111 (5,4%)	18/111 (16,2%)	0,01
Alendronate [31]	PBO	477	Prev	1 an	+2,9	-0,4	<0,001	+1,0	-1,2	<0,01	8/268 (2,9%)	8/135 (5,9%)	0,6 (0,1–4,4), NS
Alendronate [32]	PBO	477	Trt	2 ans	+3,9	-0,8	<0,05	+0,6	-2,9	<0,05	1/143 (0,7%)	4/159 (6,8%)	0,026
Acide zolédronique [57]	Risédrone	545	Trt	1 an	+4,1	+2,7	0,0001	+0,4	+1,5	<0,0001	3/833	5/833	NS
Acide zolédronique [57]	Risédrone	288	Prev	1 an	+2,6	+2,0	<0,0001	-0,03	+1,3	<0,0001	-	-	-
Acide zolédronique [58]	Risédrone	Données chez 265 hommes	Trt + Prev	1	Trt			Trt			-	-	-
					+4,7	+3,3	0,0024	+1,8	0,2				
					Prev			Prev					
					+2,5	-0,2	0,0232	+1,1	-0,4		-	-	-
Tériparatide [59]	Alendronate	428	Trt	1,5 ans	7,2	3,4	<0,001	3,8	2,4	0,005	1/165 (0,6%)	10/165 (6%)	0,04
Tériparatide [60]	Alendronate	428	Trt	3 ans	11	5,3	<0,001	6,3	3,4	<0,001	3/173 (1,7%)	13/169 (7,7%)	0,007

PBO : placebo ; Prev : prévention ; Trt : traitement ; DMO : densité minérale osseuse ; RR : risque relatif.

Tableau 3
AMM et conditions de remboursement des traitements de l'ostéoporose cortisonique.

Specialités	Indications AMM	Indications remboursables
ACTONEL® 5 mg, comprimé (risédronate)	Maintien ou augmentation de la masse osseuse chez les femmes ménopausées, nécessitant une corticothérapie (supérieure à 3 mois), par voie générale à des doses supérieures ou égales à 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone	Idem AMM
DIDRONEL® 400 mg, comprimé (étidronate)	Prévention de la perte osseuse chez les patients nécessitant une corticothérapie prolongée supérieure à 3 mois par voie générale et à dose supérieure à 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone	Non remboursé
FOSAMAX® 5 mg, comprimé (alendronate)	Prévention de la perte osseuse chez les patients nécessitant une corticothérapie prolongée supérieure à 3 mois par voie générale et à dose supérieure à 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone	Non remboursé Forme non disponible en France
ACLASTA 5 mg en intraveineuse (acide zolédronique)	Traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fracture	Idem AMM
FORSTEO 20 µg injection sous-cutanée (tériparatide)	Traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture recevant une corticothérapie au long cours par voie générale	Remboursé à partir de 2 fractures vertébrales pour une durée maximale de 18 mois

L'étidronate 400 mg et l'alendronate 5 mg ne sont plus distribués en France.

est similaire à celui des femmes ménopausées pour un risque de fracture équivalent [61,62].

5.3.1. Indications d'un traitement anti-ostéoporotique

Chez les femmes ménopausées et les hommes après 50 ans, il est recommandé de considérer comme à haut risque de fracture justifiant d'un traitement, les situations suivantes (Grade B) (Fig. 3) :

- antécédent personnel de fracture par fragilité osseuse après 50 ans ;
- T score bas à l'un des 2 sites lombaire ou fémoral : $\leq -2,5$;
- âge ≥ 70 ans : le risque de fracture d'une femme de 70 ans débutant une corticothérapie est équivalent à celui d'une femme de 70 ans ayant déjà fait une fracture (selon le score FRAX®) ;
- corticothérapie prolongée à fortes doses ($\geq 7,5$ mg/j d'équivalent prednisone pour une durée supérieure à 3 mois). Ce seuil de 7,5 mg/j d'équivalent prednisone est justifié par la plupart des essais cliniques ayant défini cette valeur comme critère d'inclusion et par les données épidémiologiques montrant un risque relatif de fracture vertébrale passant de 2,6 pour une dose entre 2,5 à 7,5 mg/j à 5,2 pour une dose $> 7,5$ mg/j [26] (Tableau 3).

Dans les autres cas, il est recommandé de prendre en compte la valeur du FRAX® ajusté sur la dose de GC et si besoin de demander l'avis d'un spécialiste de maladies osseuses (Fig. 3) (Accord professionnel) En l'absence d'indication d'un traitement anti-ostéoporotique (bisphosphonates ou tériparatide), il est recommandé d'appliquer les mesures générales, et de faire un nouveau contrôle densitométrique un an plus tard, le délai pouvant être adapté en fonction de la valeur densitométrique initiale et de la dose de corticoïdes (Accord professionnel). En cas de perte osseuse significative (variation de la densité minérale osseuse $\geq 0,03$ g/cm²), un traitement anti-ostéoporotique peut être débuté (Accord professionnel).

5.3.2. Choix du traitement

Dans tous les cas, peuvent être prescrits les bisphosphonates suivants : acide zolédronique ou risédronate (Grade B) [20,21,36,37,56–58,63] (Tableaux 2 et 3). L'alendronate à la dose de l'AMM (5 mg/j) n'est pas disponible en France. Le tériparatide peut être prescrit en première intention chez des patients à risque élevé de fracture. Il est remboursé s'il existe au moins deux fractures vertébrales prévalentes au moment du diagnostic [59,60] (Grade A).

5.4. Traitement des femmes non ménopausées et des hommes de moins de 50 ans

Chez les femmes non ménopausées et les hommes de moins de 50 ans, le risque de fracture est plus faible et la décision

thérapeutique est complexe en raison du nombre limité de données sur l'efficacité des traitements anti-ostéoporotiques dans cette population et du risque possible de la prise d'un bisphosphonate sur une grossesse ultérieure chez les femmes (Fig. 3).

Comme dans l'ensemble des recommandations, un traitement est recommandé chez les sujets ayant une fragilité osseuse avérée : antécédent de fracture de faible traumatisme (Accord professionnel). Cette prescription est hors conditions d'AMM pour les bisphosphonates. Le tériparatide est remboursé dans les mêmes conditions que précédemment. En l'absence de fracture, le traitement ne peut être systématique. Il doit être évalué en fonction de la gravité de la pathologie sous-jacente, de la dose de corticoïdes, de la durée prévue du traitement et du résultat de la densitométrie osseuse (Accord professionnel). Chez la femme non ménopausée, la mise en route d'un traitement nécessite une contraception. En cas d'utilisation d'un bisphosphonate hors AMM, il faut privilégier les bisphosphonates qui ont un faible effet rémanent (risédronate) (Accord professionnel). Une grossesse est à déconseiller pendant le traitement et dans les 6 mois suivant l'arrêt du bisphosphonate.

5.5. Durée d'utilisation des traitements anti-ostéoporotiques

Les essais thérapeutiques sont de courte durée et ne permettent pas de connaître la durée optimale du traitement [20,21,31,32,56–60]. L'expérience clinique de l'utilisation des traitements dans l'ostéoporose cortisonique est de deux ans pour les bisphosphonates et de 36 mois pour le tériparatide (remboursement limité à une prescription de 18 mois et AMM limitée à 24 mois). La poursuite du traitement au-delà de cette période doit être réévaluée au cas par cas tous les deux ans (Accord professionnel). Chez les femmes ménopausées ayant débuté le traitement en raison d'une fracture par fragilité osseuse ou d'une ostéoporose densitométrique, la durée de la première séquence thérapeutique est de 3 à 5 ans respectant les règles d'interruption ou de poursuite du traitement anti-ostéoporotique proposées pour l'ostéoporose post-ménopausique [45]. L'indication du traitement anti-ostéoporotique au-delà de cinq ans doit être évaluée. Cette réévaluation ne signifie pas obligatoirement l'interruption du traitement.

6. Suivi des patients

6.1. Évaluation de l'adhésion au traitement

Les traitements de l'ostéoporose, comme ceux de toute maladie chronique, ne sont efficaces qu'en cas d'adhésion optimale. Plusieurs études ont montré la moindre efficacité des traitements en cas de mauvaise adhésion. Pour vérifier celle-ci, le suivi clinique peut être suffisant (Accord professionnel).

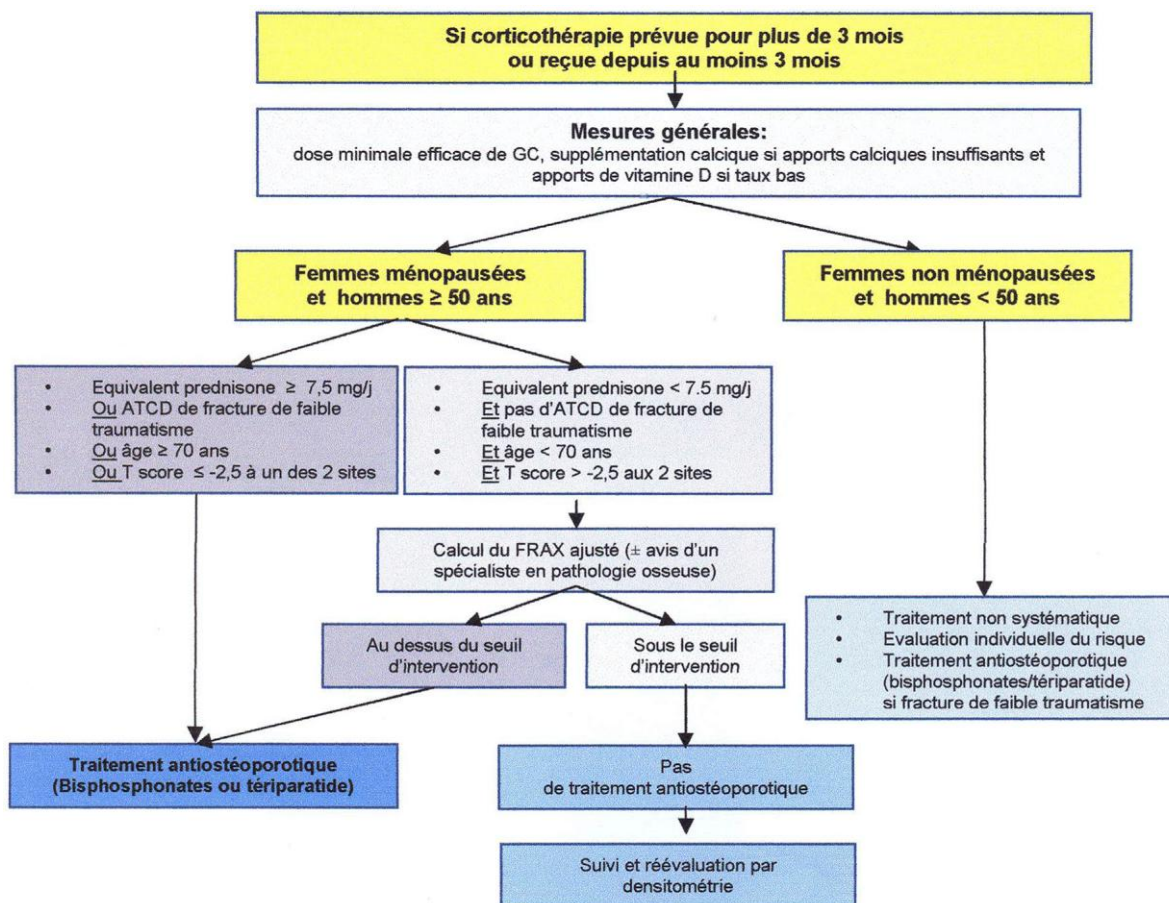


Fig. 3. Indications d'un traitement anti-ostéoporotique.

6.2. Place de la mesure de la DMO au cours du suivi

Compte tenu de la rapidité de survenue de la perte osseuse, il est recommandé une mesure annuelle de l'ostéodensitométrie pendant les 2 premières années en l'absence de traitement anti-ostéoporotique ou en fin de séquence thérapeutique. Par la suite, le rythme est à adapter à l'évolution de la DMO, à la dose de la corticothérapie et au contrôle de la maladie sous-jacente (Accord professionnel).

6.3. Place des marqueurs du remodelage osseux

Il n'y a pas de preuve de l'intérêt des marqueurs du remodelage osseux (formation et résorption osseuse) dans le suivi des traitements anti-ostéoporotiques de l'ostéoporose cortico-induite. Comme dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique ils peuvent être utilisés pour témoigner de l'effet pharmacologique des bisphosphonates et apprécier la bonne observance thérapeutique (Accord professionnel).

6.4. Autres méthodes de suivi des traitements

Les autres méthodes de suivi des traitements sont :

- la mesure de la taille : les fractures vertébrales sont responsables d'une diminution de la taille. La réduction de la taille (à mesurer une fois par an) est un témoin non spécifique de pathologie rachidienne [64,65] (Accord professionnel)
- l'évaluation morphologique du rachis (radiographie, recherche de fracture vertébrale par VFA) est indiquée s'il existe des

rachialgies ou une perte de taille ≥ 2 cm au cours du suivi (Accord professionnel).

6.5. Les critères d'arrêt des traitements

L'arrêt du traitement peut se discuter si tous les critères suivants sont présents (Accord professionnel) : pas de fracture sous traitement ET dose de prednisone $\leq 7,5$ mg/j ET pas de nouveaux facteurs de risque ET contrôle optimal de l'activité de la maladie ET DMO stable (pas de diminution de la densité minérale osseuse $\geq 0,03$ g/cm² à au moins un des 2 sites). Dans tous les cas, la décision d'arrêt repose sur l'évaluation individuelle du rapport bénéfice–risque.

6.6. Situation d'échec thérapeutique

En cas de perte osseuse significative (c'est-à-dire perte osseuse $\geq 0,03$ g/cm²) ou de survenue de fracture par fragilité osseuse chez un sujet recevant une corticothérapie prolongée et un traitement anti-ostéoporotique, il n'existe aucune étude permettant de recommander une rotation des traitements ou des combinaisons de traitements ; l'avis d'un spécialiste de pathologie osseuse est souhaitable (Accord professionnel).

7. Tolérance des traitements

Les essais cliniques dans l'ostéoporose cortico-induite ont été conduits sur des effectifs plus faibles et sur des durées plus courtes que ceux de l'ostéoporose post-ménopausique avec peu

de données chez les patients recevant des traitements prolongés. Le profil de tolérance des traitements (bisphosphonates et téraparotide) semble comparable à celui de l'ostéoporose post-ménopausique. Les patients traités par bisphosphonates doivent être informés du risque très faible d'ostéonécrose de la mâchoire et de fracture fémorale atypique. La corticothérapie est un facteur de risque d'ostéonécrose. Il est recommandé d'effectuer les éventuels soins dentaires nécessaires au début du traitement. Cependant, ces soins ne doivent pas retarder l'instauration du traitement par bisphosphonate chez les patients à risque élevé de fractures. Le suivi bucco-dentaire sous traitement est identique à celui recommandé dans la population générale, au minimum une fois par an. Il est possible d'effectuer des avulsions dentaires lorsqu'elles sont nécessaires, sous traitement antibiotique. La prise de bisphosphonate pour une ostéoporose n'est pas une contre-indication à la mise en place d'un implant dentaire ni à la chirurgie orale (recommandations de la Société française de stomatologie, chirurgie maxillo-faciale et chirurgie orale (<http://www.sfscmfco.fr>)). Une augmentation du risque de fracture fémorale atypique chez les sujets recevant une corticothérapie [66] et chez les sujets traités par bisphosphonates [67,68] a été rapportée avec une probable relation entre une durée prolongée de prise des bisphosphonates et le risque de fracture atypique. Ce type de fracture est le plus souvent précédé de prodromes à type de douleur de cuisse dans les semaines ou les mois qui précèdent la fracture. Les observations sont très rares. Ces éléments ne font pas reconsidérer la balance bénéfice–risque favorable des traitements chez les sujets à risque de fracture ostéoporotique, mais sont cependant à prendre en compte dans la discussion d'un traitement prolongé par bisphosphonates (chez les patients recevant une corticothérapie prolongée (Accord professionnel)).

Déclaration d'intérêts

K.B. : Interventions ponctuelles : honoraires en tant qu'expert ou orateur des laboratoires Amgen, Lilly, MSD, Novartis, Servier. Intérêts indirects : soutien financier pour des programmes de recherche ou investigateur des laboratoires Lilly.

B.C. : Interventions ponctuelles : honoraires en tant qu'expert ou orateur des laboratoires Amgen, Ferring, Lilly, Medtronic, MSD, Novartis, Roche diagnostic, Rottapharm, Servier. Intérêts indirects : soutien financier pour des programmes de recherche ou investigateur des laboratoires Amgen, Novartis, Servier.

C.R. : interventions ponctuelles honoraires en tant qu'expert ou orateur des laboratoires Amgen Lilly, MSD Roche Novartis Servier. Intérêts indirects : soutien financier à une association de recherche des laboratoires Bongrain, Amgen Lilly, MSD et Servier.

F.D. : interventions ponctuelles honoraires en tant qu'expert ou orateur des laboratoires Abbot, Amgen Lilly, MSD, Roche, Novartis, Servier. Intérêts indirects : soutien financier à une association de recherche des laboratoires Amgen, Lilly, Novartis.

P.G. : interventions ponctuelles : Amgen, Lilly, MSD, Novartis, Servier, Shire. Intérêts indirects (Études et versement association) : Amgen, MSD, Lilly.

E. Lespessailles : L. intervention ponctuelles : honoraires en tant qu'expert ou orateur des laboratoires Amgen, Danchi-Sankyo, GSK, Ipsen, Lilly, Novartis, Servier, Warner-Chilcott. Intérêt indirects : soutien financier d'une association de recherche des laboratoires Amgen, MSD, Servier.

C.M. : interventions ponctuelles : honoraires en tant qu'expert ou orateur des laboratoires Amgen, Lilly, Merck, Novartis. Intérêts indirects : soutien financier pour des programmes de recherche ou investigateur des laboratoires Amgen, Lilly, Abbvie et Pfizer.

T.T. : interventions ponctuelles : honoraires en tant qu'expert ou orateur de Amgen, BMS, Chugai/Roche, Génévrier, Gibaud,

GSK, Lilly, MSD, Novartis, Servier, UCB. Intérêts indirects : soutien financier pour des programmes de recherche ou investigateur de Amgen, Chugai/Roche, MSD, Novartis, Pfizer, Servier, UCB, Warner-Chilcott.

Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements

Les auteurs remercient le groupe de relecture composé de Breuil Véronique (rhumatologue, Nice), Chapurlat Roland (rhumatologue, Lyon), Escourrou Brigitte (médecin généraliste, Toulouse), Loïc Guillevin (médecine interne, Paris), Hebuterne Xavier (gastroentérologue, Nice), Joseph Jean-Philippe (médecin généraliste, Bordeaux), Levesque Hervé (médecine interne, Rouen), Reimund Jean-Marie (gastroentérologue, Caen).

Annexe 1. Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire (Annexes 1 et 2) accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <http://www.sciencedirect.com> et <http://dx.doi.org/10.1016/j.rhum.2014.07.009>.

Références

- [1] Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, et al. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *BMJ* 1996;313:344–6.
- [2] Soucy E, Bellamy N, Adachi JD, et al. A Canadian survey on the management of corticosteroid induced osteoporosis by rheumatologists. *J Rheumatol* 2000;27:1506–12.
- [3] Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in the UK over the past 20 years. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1982–90.
- [4] Díez-Pérez A, Hooven FH, Adachi JD, et al. Regional differences in treatment for osteoporosis. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Bone* 2011;49:493–8.
- [5] Kok C, Sambrook PN. Secondary osteoporosis in patients with an osteoporotic fracture. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:769–79.
- [6] Ramsey-Goldman R. Missed opportunities in physician management of glucocorticoid-induced osteoporosis? *Arthritis Rheum* 2002;46:3115–20.
- [7] Buckley LM, Marquez M, Hudson JO, et al. Variations in physicians' judgments about corticosteroid induced osteoporosis by physician specialty. *J Rheumatol* 1998;25:2195–202.
- [8] Guzman-Clark JR, Fang MA, Sehl ME, et al. Barriers in the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2007;57:140–6.
- [9] Solomon DH, Katz JN, Jacobs JP, et al. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: rates and predictors of care in an academic rheumatology practice. *Arthritis Rheum* 2002;46:3136–42.
- [10] Duyvendak M, Naunton M, Aththobari J, et al. Corticosteroid-induced osteoporosis prevention: longitudinal practice patterns in The Netherlands 2001–2005. *Osteoporos Int* 2007;18:1429–33.
- [11] Brask-Lindemann D, Eiken P, Eskildsen P, et al. Time trends for alendronate prescription practices in women with chronic obstructive pulmonary disease and women exposed to systemic glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2013;24:1891–7.
- [12] Wibaux C, Baudens G, Fiorentino-Devulder S, et al. Évolution de la prise en charge de l'ostéoporose cortisonique au sein du réseau rhumatisme inflammatoire chronique du Nord-Pas-de-Calais entre 2007 et 2010. *Rev Rhum* 2010;77:A86.
- [13] Koetz KR, Vents M, Diederich S, et al. Bone mineral density is not significantly reduced in adult patients on low-dose glucocorticoid replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:85–92, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-2036>.
- [14] Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1515–26.
- [15] Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012;23:2257–76.
- [16] Weinstein RS. Glucocorticoids, osteocytes, and skeletal fragility: the role of bone vascularity. *Bone* 2010;46:564–70.
- [17] Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007;18:1319–28.
- [18] Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012;41:595–611.

- [19] van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777–87.
- [20] Cohen S, Levy RM, Keller 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.
- [21] Reid DM, Hughes RA, Laan RF, 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.
- [22] Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB, et al. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1993;119:963–8.
- [23] McKenzie R, Reynolds JC, O'Fallon A, et al. Decreased bone mineral density during low dose glucocorticoid administration in a randomized, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2000;27:2222–6.
- [24] Vis M, Havaardsholm EA, Haugeberg G, et al. Evaluation of bone mineral density, bone metabolism, osteoprotegerin and receptor activator of the NfκappaB ligand serum levels during treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1495–9.
- [25] Wijnbrandts CA, Klaasen R, Dijkgraaf MG, et al. Bone mineral density in rheumatoid arthritis patients 1 year after adalimumab therapy: arrest of bone loss. *Ann Rheum Dis* 2009;68:373–6.
- [26] Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:993–1000.
- [27] Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004;19:893–9.
- [28] Majumdar SR, Morin SN, Lix LM, et al. Influence of recency and duration of glucocorticoid use on bone mineral density and risk of fractures: population-based cohort study. *Osteoporos Int* 2013;9:2493–8.
- [29] Angeli A, Guglielmi G, Dovi A, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone* 2006;39:253–9.
- [30] de Vries F, Pouwels S, Lammers JW, et al. Use of inhaled and oral glucocorticoids, severity of inflammatory disease and risk of hip/femur fracture: a population-based case-control study. *J Intern Med* 2007;261:170–7.
- [31] Kim SY, Schneeweiss S, Liu J, et al. Effects of disease-modifying antirheumatic drugs on nonvertebral fracture risk in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res* 2012;27:789–96.
- [32] Roussy JP, Bessette L, Bernattis S, et al. Biologic disease-modifying antirheumatic drugs and the risk of non-vertebral osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis aged 50 years and over. *Osteoporos Int* 2013;24:2483–92.
- [33] Ghazi M, Kolta S, Briot K, et al. Prevalence of vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis: revisiting the role of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2012;23:581–7.
- [34] Tatsuno I, Sugiyama T, Suzuki S, et al. Age dependence of early symptomatic vertebral fracture with high-dose glucocorticoid treatment for collagen vascular diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1671–7.
- [35] Van Staa TP, Geusens P, Pols HA, et al. A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients using oral glucocorticoids. *QJM* 2005;98:191–8.
- [36] Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1999;339:292–9.
- [37] Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, 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.
- [38] Thompson JM, Modin GW, Arnaud CD, et al. Not all postmenopausal women on chronic steroid and estrogen treatment are osteoporotic: predictors of bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 1997;61:377–81.
- [39] Van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, et al. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3104–12.
- [40] Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, et al. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48:3224–9.
- [41] Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX® and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008;19:385–97.
- [42] Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2011;22:809–16.
- [43] Leib ES, Saag KG, Adachi JD, et al. Official Positions for FRAX® clinical regarding glucocorticoids: the impact of the use of glucocorticoids on the estimate by FRAX® of the 10-year risk of fracture from Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX®. *J Clin Densitom* 2011;14:212–9.
- [44] Schousboe JT, Vokes T, Broy SB, et al. Vertebral Fracture Assessment: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom* 2008;11:92–108.
- [45] Briot K, Cortet B, Thomas T, et al. 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2012;79:304–13.
- [46] El-Khoury F, Cassou B, Charles MA, et al. The effect of fall prevention exercise programmes on fall induced injuries in community dwelling older adults: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2013;347:f6234.
- [47] Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ* 2008;336:262–6.
- [48] Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c691.
- [49] Pentti K, Tuppurainen MT, Honkanen R, et al. Use of calcium supplementation and the risk of coronary heart disease in 52–62-year-old women: the Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study. *Maturitas* 2009;63:73–8.
- [50] Bolland MJ, Grey A, Avenell A, et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d2040, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d2040>.
- [51] Lewis JR, Calver J, Zhu K, et al. Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. *J Bone Miner Res* 2011;26:35–41.
- [52] Benhamou CL, Souberbielle JC, Cortet B, et al. Pour le Groupe de Recherche et d'information sur les Ostéoporoses (GRIO). La vitamine D chez l'adulte: recommandations du GRIO. *Presse Med* 2011;40:673–82.
- [53] Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1815–22.
- [54] Roux C, Oriente P, Laan R, 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.
- [55] Adachi JD, Roux C, Pitt PI, et al. A pooled data analysis on the use of intermittent cyclical etidronate therapy for the prevention and treatment of corticosteroid induced bone loss. *J Rheumatol* 2000;27:2424–31.
- [56] Wallach S, Cohen S, Reid DM, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000;67:277–85.
- [57] Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1253–63.
- [58] Sambrook PN, Roux C, Devogelaer JP, et al. Bisphosphonates and glucocorticoid osteoporosis in men: results of a randomized controlled trial comparing zoledronic acid with risedronate. *Bone* 2012;50:289–95.
- [59] Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:2028–39.
- [60] Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009;60:3346–55.
- [61] Kanis JA, Stevenson M, McCloskey EV, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technol Assess* 2007;11:iii–v [ix–xi, 1–231].
- [62] Tosteson AN, Melton 3rd LJ, Dawson-Hughes B, et al. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective. *Osteoporos Int* 2008;19:437–47.
- [63] Homik J, Cranney A, Shea B, et al. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001347.
- [64] Briot K, Legrand E, Pouchain D, et al. Accuracy of patient-reported height loss and risk factors for height loss among postmenopausal women. *CMAJ* 2010;6:558–62.
- [65] Siminoski K, Warshawski RS, Jen H, et al. The accuracy of historical height loss for the detection of vertebral fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2006;17:290–6.
- [66] Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2013, <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1998> [In press].
- [67] Giusti A, Hamdy NA, Papapoulos SE. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy: a systematic review of case/case series studies. *Bone* 2010;47:169–80.
- [68] Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 2011;364:1728–37.