

# CORTICOSTÉROÏDES ET TISSU OSSEUX

J. Y. REGINSTER<sup>(1)</sup>, M. P. LECART<sup>(2)</sup>, M. FONTAINE<sup>(3)</sup>, R. DEROISY<sup>(1)</sup>,  
P. FRANCHIMONT<sup>(4)</sup>

Résumé

Les corticostéroïdes sont des agents thérapeutiques dont l'utilisation se révèle indispensable dans un large éventail de situations pathologiques. Dès lors qu'elles sont administrées à doses supraphysiologiques, ces hormones développent une activité anti-inflammatoire, immunosuppressive et permettent de contribuer au contrôle d'une certaine prolifération tumorale. A côté de ce rôle hautement bénéfique, tout excès de corticostéroïdes, qu'il provienne d'une administration exogène ou d'un dysfonctionnement endogène se traduisant par une production accrue, comme dans le syndrome de Cushing, engendre la survenue d'un cortège d'effets secondaires variés.

Ces effets secondaires limitent fortement l'utilisation large de cette classe de composés en thérapeutique quotidienne.

Au niveau osseux, l'excès de corticostéroïdes se traduit par l'apparition rapide d'ostéopénie (définie par l'existence d'une quantité réduite d'os par unité de volume), facteur causal d'une augmentation de la fréquence des épisodes fracturaires. Le développement d'une ostéoporose cortisonique est indubitablement corrélée à un processus multifactoriel comprenant des interactions entre les corticostéroïdes et les cellules osseuses mais aussi reflétant des altérations de synthèse, de développement et de fonctionnement d'organes-cibles situés à distance de la matrice osseuse.

L'histomorphométrie quantitative permet de mieux comprendre les mécanismes cellulaires impliqués dans la genèse de l'ostéoporose cortisonique et de ce fait, des solutions pharmacologiques peuvent être proposées pour prévenir, endiguer ou corriger les manifestations squelettiques reliées à l'excès de corticostéroïdes.

Mode d'action des corticostéroïdes

Au niveau cellulaire, le mode d'action des corticostéroïdes suit le même schéma classique des hormones stéroïdiennes (fig. 1).

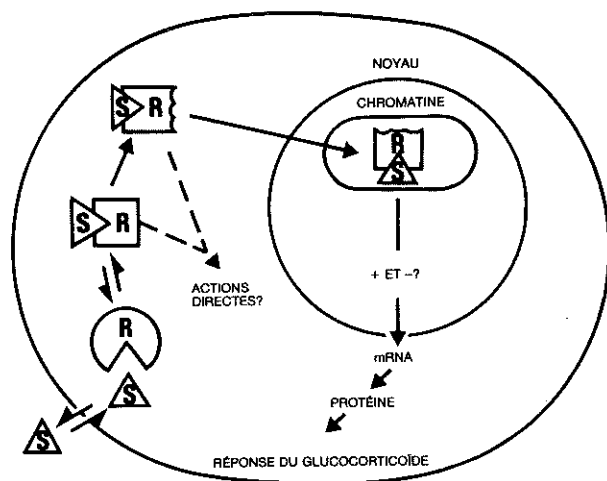


FIG. 1. Mode d'action intracellulaire des glucocorticoïdes.

Les stéroïdes diffusent librement à travers la membrane cellulaire. La première étape de leur action consiste en leur rencontre avec un récepteur spécifique, soit dans le cytoplasme, soit à l'intérieur du noyau. La liaison de l'hormone avec son récepteur entraîne une redistribution tridimensionnelle du complexe ainsi formé induisant le démasquage d'une entité capable de s'accoupler à une séquence de DNA. Cette séquence du DNA, spécifique du complexe

(<sup>1</sup>) Maître de Conférences, (<sup>2</sup>) Assistant, (<sup>3</sup>) Attaché scientifique, (<sup>4</sup>) Professeur, Université de Liège, Service de Rhumatologie et Médecine physique, Unité d'Exploration du Métabolisme osseux.

corticostéroïde-récepteur est voisine, au niveau de la chromatine, des gènes visés par l'action de la molécule stéroïdienne (gènes cibles). La fixation du complexe corticostéroïde-récepteur à cette zone entraîne une modification de la vitesse de transcription des gènes cibles, augmentation ou diminution, et se solde par une production altérée de RNA messenger. Le RNA messenger se répand dans le cytoplasme où son information est alors traduite sous la forme de protéines spécifiques. Les modifications de la synthèse de ces protéines, en relation avec l'altération du message en provenance du noyau cellulaire, reflètent l'action métabolique des corticostéroïdes. Cette séquence générale du mode d'action intracellulaire des hormones stéroïdiennes est connue depuis plusieurs années mais la détermination de la structure précise des récepteurs spécifiques et des sites de fixation sur le DNA est beaucoup plus récente.

Le récepteur intracellulaire spécifique des corticostéroïdes est une protéine d'un poids moléculaire de 94.000 daltons. Trois zones distinctes ont été individualisées le long des 777 acides aminés de ce récepteur (fig. 2). La région N-terminale est considérée comme portant

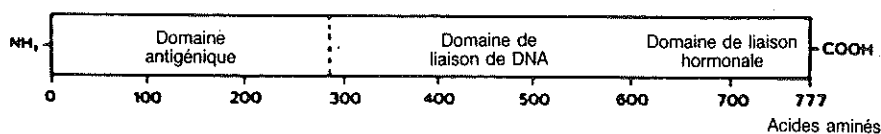


FIG. 2. Structure du récepteur intracellulaire spécifique des corticostéroïdes.

la majorité des déterminants antigéniques du récepteur mais joue également un rôle non négligeable dans la haute affinité du récepteur à se lier au DNA. La région médiane, comprise entre les acides aminés 426 et 505, riche en arginine, cystéine et lysine, est responsable de la liaison au DNA, probablement par le biais d'une interaction avec le zinc. Une modification de la séquence des acides aminés de cette région perturbe la liaison du complexe corticostéroïde-récepteur au DNA mais n'altère pas la fixation de l'hormone stéroïdienne au récepteur. Cette dernière propriété est le fait de la partie C-terminale du récepteur. Les récepteurs aux corticostéroïdes font partie d'une vaste famille de protéines possédant la propriété de se fixer au DNA; parmi celles-ci se retrouvent les récepteurs aux œstrogènes, progestatifs, minéralocorticoïdes, hormones thyroïdiennes... Ces différentes protéines présentent généralement une certaine similarité de la région N-terminale, une grande ressemblance de la région impliquée dans la liaison au DNA mais de nombreuses disparités dans la zone de couplage à l'hormone spécifique.

#### Corticostéroïdes et cellules osseuses

Des récepteurs spécifiques aux corticostéroïdes ont été mis en évidence dans les cellules ostéoblastes-like. Il se pourrait également qu'ils puissent se retrouver dans certaines cellules précurseurs de la lignée ostéoclastique. L'histomorphométrie quantitative permet de préciser le profil de l'ostéoporose cortisonique ainsi que les mécanismes cellulaires en cause dans sa pathogenèse.

Le commun dénominateur de tous les travaux concernant l'ostéoporose cortisonique est la description d'une valeur effondrée du volume trabéculaire osseux (quantité d'os présent au niveau spongieux par unité de volume). Cette diminution est telle, qu'une valeur de volume trabéculaire osseux inférieure à 11 % est fréquemment décrite, cette valeur de 11 % étant considérée comme un indice-pivot sous lequel surviennent les fractures vertébrales spontanées (seuil fracturaire) (fig. 3).

L'administration de doses supraphysiologiques de corticostéroïdes peut se traduire par une perte très rapide d'os spongieux atteignant 25 à 30 % en quelques mois. Par la suite, la vitesse de perte de masse osseuse trabéculaire semble se ralentir après le 6<sup>e</sup> mois d'exposition aux corticostéroïdes. Si le site de prédilection des fractures reliées aux corticostéroïdes correspond principalement aux os à dominante trabéculaire, l'os cortical n'est pas totalement épargné, mais son amincissement serait lié à un élargissement de la cavité médullaire plutôt qu'à un accroissement de la porosité endocorticale.

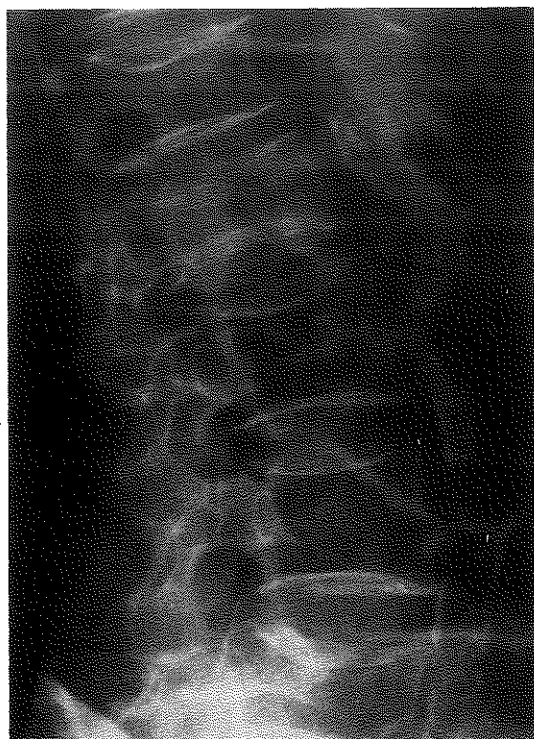


FIG. 3. Tassement vertébral fracturaire induit par la corticothérapie.

L'ostéoporose cortisonique s'accompagne d'une augmentation des paramètres histomorphométriques reflétant la résorption osseuse (fig. 4), en particulier les surfaces de résorption ostéoclastique et le nombre des ostéoclastes. L'association de ces données histologiques statiques, des mesures des paramètres biochimiques reflétant le turnover osseux et des travaux étudiant la cinétique calcique supporte l'hypothèse d'une augmentation de la résorption osseuse dans l'ostéoporose cortisonique.



FIG. 4. Ostéoclaste creusant une lacune d'ostéorésorption dans le tissu osseux trabéculaire.

Toutefois, comme l'adjonction de corticostéroïdes à des modèles expérimentaux de cultures d'ostéoclastes aboutit à une inhibition plutôt qu'à une stimulation, l'augmentation de la résorption osseuse rencontrée dans l'ostéoporose cortisonique semble être, plutôt qu'une action directe des corticostéroïdes sur les ostéoclastes, médiée par une augmentation des taux circulants de parathormone. L'élévation des taux de parathormone reflète l'inhibition exercée par les corticostéroïdes sur l'absorption intestinale du calcium combinée à l'effet hypercalciurique connu des corticostéroïdes. L'augmentation de la résorption ostéoclastique engendrée par les corticostéroïdes disparaît d'ailleurs après parathyroïdectomie.

Les corticostéroïdes exercent un effet inhibiteur direct sur la formation osseuse (fig. 5).

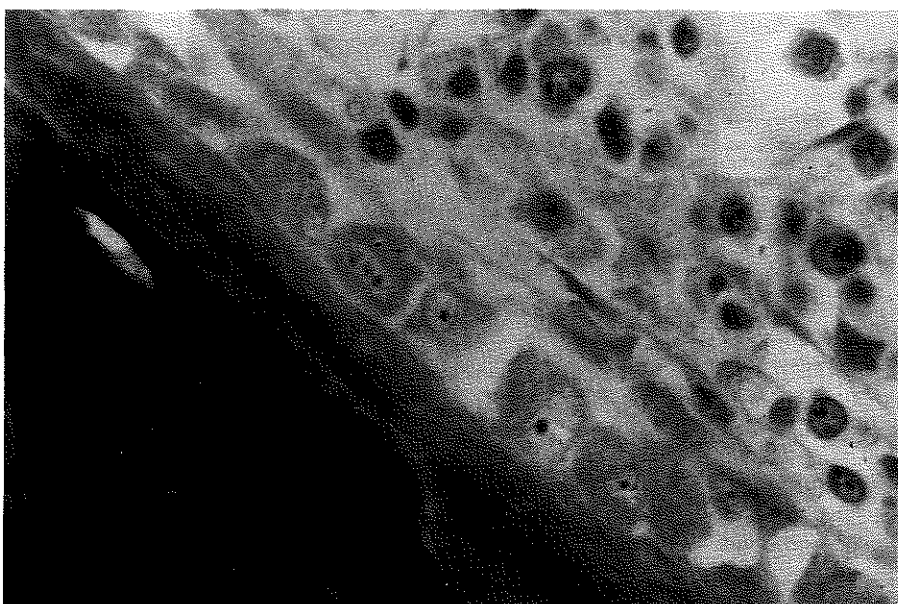


FIG. 5. Ostéoblaste sécrétant une matrice ostéoïde secondairement calcifiée au niveau d'une lamelle d'os trabéculaire.

Dans chaque unité multicellulaire de remodelage osseux, la durée d'activité des ostéoblastes est réduite, ce qui se traduit par une diminution de près de 30 % de la quantité de tissu ostéoïde nouvellement synthétisé par les ostéoblastes dans les lacunes de résorption creusées antérieurement par les ostéoclastes. Les corticostéroïdes, dans un premier temps, stimulent la production de collagène par les ostéoblastes, mais cet effet est transitoire et suivi d'une nette inhibition reflétant à la fois une diminution de la synthèse de RNA et de protéines ainsi qu'une suppression de la prolifération des cellules précurseurs des ostéoblastes. La mesure des taux circulants d'ostéocalcine, protéine osseuse non collagénique reflétant le turnover osseux et plus spécifiquement la formation ostéoblastique, confirme chez les patients recevant des corticostéroïdes exogènes une sidération de l'ostéof ormation traduite par une corrélation négative entre les valeurs sériques de l'ostéocalcine et la posologie quotidienne de corticostéroïdes. Les corticostéroïdes modifient également la sensibilité des cellules osseuses aux hormones calciotropes circulantes. Après un bref épisode de sidération, l'adjonction de corticostéroïdes à des cultures de cellules osseuses augmente sensiblement le nombre de récepteurs cellulaires à la 1-25 (OH) 2 Vit D. Les corticostéroïdes modifient également l'équilibre adénylate cyclase-phosphodiesterase dans le sens d'une production accrue d'adénosine monophosphate cyclique (c-AMP) en réponse à l'exposition à la parathormone. La c-AMP étant le médiateur cellulaire de l'action de la parathormone, les corticostéroïdes semblent potentialiser l'action de cette dernière hormone. L'augmentation des récepteurs

à la 1-25 (OH) 2 Vit D et la potentialisation de l'action de la parathormone, hormone stimulant puissamment l'ostéorésorption, sont des mécanismes pouvant également expliquer l'hyperperrésorption osseuse rencontrée lors des hypercorticismes.

#### Glucocorticoïdes et hormones calcitropes

L'augmentation de la résorption osseuse décrite dans les états d'hypercorticisme est un phénomène multifactoriel dont un des éléments prépondérants est une augmentation de la sécrétion de parathormone. Un effet direct positif des corticostéroïdes sur la sécrétion parathyroïdienne a été bien démontré tant chez le sujet normal que chez le sujet traité au long cours par corticostéroïdes.

D'autre part, un certain degré d'hyperparathyroïdie réactionnelle accompagne l'hypocalcémie relative qui résulte à la fois de l'effet hypercalciurique des corticostéroïdes et de leur tendance à inhiber la captation intestinale de Ca. Le mécanisme d'action des corticostéroïdes sur le transport du calcium et du phosphate à travers la membrane intestinale reste controversé. Il est possible que les corticostéroïdes altèrent la sécrétion ou le métabolisme de la vitamine D, par exemple en accélérant la clairance métabolique de la 1-25 (OH) 2 Vit D3 ou en permettant l'accumulation de métabolites inactifs de la 1-25 (OH) 2 Vit D3. La plupart des études s'accordant à relever des taux normaux ou accrus de 25 (OH) Vit D mais des valeurs relativement basses de 1-25 (OH) 2 Vit D sous corticostéroïdes, il est plausible que les corticostéroïdes puissent avoir un effet néfaste sur l'hydroxylation rénale en position 1 alpha de la 25 (OH) Vit D.

Toutefois, un effet direct des corticostéroïdes sur la muqueuse intestinale est certain, mais pas forcément unique.

Les corticostéroïdes induisent la production d'une protéine antiphospholipase A2. Cette synthèse protéique perturbe la structure lipidique des membranes cellulaires et modifie le cycle des phospholipides en conduisant à une diminution de la production de prostaglandines et d'acide arachidonique, substances connues pour exercer un effet favorisant la pénétration du calcium intracellulaire. Deux éléments, l'altération de la membrane empêchant l'accès des hormones circulantes à leurs récepteurs cellulaires d'une part, et, d'autre part, la chute des taux de prostaglandines et d'acide arachidonique et de ce fait la diminution de leur effet favorisant le flux entrant de calcium, s'additionnent pour provoquer une moindre pénétration du calcium à travers la bordure en brosse de l'entérocyte.

Des récepteurs aux corticostéroïdes ont été démontrés au niveau de l'intestin grêle du rat et les corticostéroïdes ont la propriété d'inhiber complètement la captation de la 1-25 (OH) 2 Vit D à ce niveau. Les corticostéroïdes peuvent également modifier la synthèse par l'entérocyte de protéines spécifiques ou moduler l'effet catalyseur de certaines enzymes intracellulaires. Enfin, l'effet délétère des corticostéroïdes sur le transport cellulaire actif du calcium et du phosphore au niveau intestinal peut également, du moins en partie, expliquer leur action sur les échanges transmembranaires d'autres substances comme le sodium, l'eau ou le glucose.

Un autre mécanisme, expliquant l'hyperperrésorption osseuse de l'ostéoporose cortisonique, quoique moins bien documenté, réside dans le freinage de la sécrétion d'ACTH et dans la mise au repos des surrénales. Par ceci, la corticothérapie diminue aussi la sécrétion d'androgènes qui servent de précurseurs aux œstrogènes que peut synthétiser le tissu adipeux. Dans le cas de la femme ménopausée, cet effet pourrait les priver de leur dernière source d'œstrogènes, qui exercent un rôle protecteur antiostéoclastique sur l'os.

Enfin, les patients traités par corticostéroïdes présentent dans les premiers mois de traitement une chute importante des taux circulants de thyrocalcitonine, hormone qui inhibe spécifiquement la résorption ostéoclastique. Cette chute est reliée à l'effet direct des corticostéroïdes sur la sécrétion et/ou le métabolisme de cette hormone plutôt qu'un phénomène réactionnel aux autres perturbations phosphocalciques.

#### Prévention et traitement de l'ostéoporose cortisonique

L'ostéoporose cortisonique est un phénomène pathologique directement relié à la dose de stéroïdes reçus par le patient. La logique requiert donc l'utilisation de la posologie la plus basse possible. Le recours à des formes topiques est une alternative particulièrement séduisante. Lors de thérapeutiques orales ou parentérales, le seuil de toxicité osseuse des corti-

costéroïdes semble se situer aux alentours d'une posologie quotidienne de 7 mg de prednisolone ou d'une dose équivalente d'un autre dérivé (tableau I).

TABLEAU I. *Equivalence des corticostéroïdes.*

Durée d'action	Pouvoir anti-inflammatoire	Équivalence (dose en mg)
<i>Courte :</i>		
Cortisone	0,8	25
Cortisol	1	20
<i>Moyenne :</i>		
Prednisone	3,5	5
Prednisolone	4	5
Méthylprednisolone	5	4
Triamcinolone	5	4
<i>Prolongée :</i>		
Bétaméthasone	25	0,75
Dexaméthasone	25	0,75

Quelques études préliminaires évoquent la possibilité qu'un nouveau dérivé, le déflazacort, puisse avoir un moindre effet inhibiteur de la captation intestinale du calcium, sur la riposte parathyroïdienne qui s'ensuit et de ce fait sur l'hyperrésorption ostéoclastique, principalement au niveau trabéculaire; quelques études contrôlées au long cours devraient permettre de mieux éclairer les potentialités de ce dérivé, tant sur le plan anti-inflammatoire qu'au point de vue osseux.

Le problème majeur de la prévention de l'ostéoporose cortisonique est d'endiguer la survenue des processus d'hyperparathyroïdie réactionnelle et d'hyperrésorption ostéoclastique subséquente.

De ce fait, il convient dès l'instauration d'une corticothérapie au long cours, d'envisager comme mesure prophylactique, la prescription d'une supplémentation calcique potentialisée par une forme active de la vitamine D.

L'administration de calcium associé à la 1 (OH) Vit D3 a largement fait ses preuves tant pour contrecarrer l'effet inhibiteur des corticostéroïdes sur l'absorption intestinale calcique que pour maintenir une balance calcique positive lors des corticothérapies prolongées ou empêcher la survenue des manifestations d'hyperrésorption ostéoclastique. L'association de cette thérapeutique préventive à un dérivé progestatif, comme le lynestrérol, permet même d'enregistrer un gain de masse osseuse sous corticothérapie. Un diurétique d'épargne calcique thiazidique ou une réduction des apports sodés associés au traitement précité contrôlent l'hypercalciurie décrite sous corticostéroïdes. Cette option thérapeutique, en plus de positiver le bilan calcique, réduit le taux des lithiases urinaires dont la fréquence est accrue sous corticostéroïdes.

Les médications inhibitrices de la résorption osseuse comme la thyrocalcitonine ou les diphosphonates, en contrôlant l'hyperactivité ostéoclastique réduisent une cause majeure de déperdition osseuse et certains résultats font état d'un gain de masse squelettique chez les patients traités par cortisone et recevant ce type de thérapeutique. Comme dans l'ostéoporose commune, les diphosphonates n'exerçant pas d'effet inhibiteur sur la minéralisation sont à conseiller plutôt que l'EHDP (Didronel®) dont on connaît la propension à provoquer une ostéomalacie iatrogène.

Les substances visant à stimuler l'ostéof ormation peuvent non seulement prévenir la perte osseuse de l'hypercorticisme mais également restaurer un capital squelettique satisfaisant lorsque le stade d'ostéoporose fracturaire a été atteint.

Les dérivés anabolisants et l'association fluor-calcium-vitamine D possèdent les mêmes propriétés de stimulation ostéoblastique que dans l'ostéoporose commune. Le décanoate de nandrolone présente l'intérêt d'une action trophique bipolaire non seulement sur l'os mais

également sur le muscle, autre tissu cible des effets secondaires des corticostéroïdes. L'effet virilisant et les rares altérations hépatiques rencontrées lors de l'utilisation de ce type de substance ne doivent pas être perdus de vue.

Le fluor reste le plus puissant stimulateur de la formation du tissu ostéoïde trabéculaire mais les nombreuses questions qui restent soulevées dans l'ostéoporose postménopausique sur son innocuité corticale, sur la qualité de l'os nouvellement formé et sur la fréquence importante d'effets secondaires rencontrés lors de son utilisation se posent de la même manière dans l'ostéoporose cortisonique.

## Bibliographie

1. ADAMS, J. S., WALH, T. O., LUKERT, B. P. — Effects of hydrochlorothiazide and dietary sodium restriction on calcium metabolism in corticosteroid treated patients. *Metabolism*, 1981, 30, 217-221.
2. ADINOFF, A. D., HOLLISTER, J. R. — Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. *New Engl. J. Med.*, 1983, 309, 265-268.
3. ALS, O. S., GOTTFREDSSEN, A., CHRISTIANSEN, C. — The effects of glucocorticoids on bone mass in rheumatoid arthritis patients. Influence of menopausal state. *Arth. and Rheum.*, 1986, 29, 693-694.
4. ARRIZA, J. L. — Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA. *Science*, 1987, 237, 268-275.
5. AVIOLI, L. V., BIRGE, S. J., LEE, S. W. — Effects of prednisone on vitamin D metabolism in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1968, 28, 1341-1346.
6. AVIOLI, L. V., GENNARI, C., IMBIBO, B. — Glucocorticoid effects and their biological consequences. *Advanc. exp. Med. Biol.*, 1984, 171, 419.
7. BAYLINK, D. J. — Glucocorticoid induced osteoporosis. *New Engl. J. Med.*, 1983, 309, 306-308.
8. BLACKWELL, G. J., CARNUCCIO, R., DI ROSA, R., FLOWER, M., PARENTE, R. J., PERSICO, P. — Macrocortin : a polypeptide causing the anti-phospholipase effect of glucocorticoids. *Nature*, 1980, 287, 147-149.
9. BONUCCI, E., DEARDEN, L. C., MOSIER, H. D. Jr. — Effects of glucocorticoid treatment on the ultrastructure of cartilage and bone. *Advanc. exp. Med. Biol.*, 1984, 171, 269-278.
10. BRAUN, J. J., BIRKENHAGER-FRENKEL, D. H., BIETVELD, A. H., JUTTMAN, J. R., VISSER, T. J., BIRKENHAGER, J. C. — Influence of 1-alpha-(OH)D3 administration on bone and bone mineral metabolism in patients on chronic glucocorticoid treatment : a double blind controlled study. *Clin. Endocr.*, 1983, 19, 265-273.
11. BRESSOT, C., MEUNIER, P. J., CHAPUY, M. C., LEJEUNE, E., DARBY, A. J. — Histomorphometric profile, pathophysiology and reversibility of corticosteroid-induced osteoporosis. *Metab. Bone Dis. relat. Res.*, 1979, 1, 303-311.
12. CANIGLIA, A., NUTI, R., LORE, F., VATTIMO, A. — Pathophysiology of the adverse effect of glucoactive corticosteroids on calcium metabolism in man. *J. Steroid. Biochem.*, 1981, 15, 153-161.
13. CHAN, S. D. H., CHIU, D. K. H., ATKINS, D. — Mechanism of the regulation of the 1-alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 receptor in the rat jejunum by glucocorticoids. *J. Endocr.*, 1984, 103, 295-300.
14. CHEN, T. L., FELDMAN, D. — Glucocorticoid potentiation of the adenosine 3',5'-monophosphate response to parathyroid hormone in cultured rat bone cells. *Endocrinology*, 1978, 102, 589-596.
15. CHESNEY, R. W., MAZEZ, R. B., HAMSTRA, A. J., DE LUCA, H. F., O'REAGAN, S. — Reduction of serum 1,25-dihydroxyvitamin D3 in children receiving glucocorticoids. *Lancet*, 1978, II, 1123-1125.
16. COLETTE, C., MONIER, L., PARES HERBUTE, N., BLOTMAN, F., MIROUZE, J. — Calcium absorption in corticoid treated subjects effects on a single oral dose of calcitriol. *Hormone metab. Res.*, 1987, 19, 335-338.
17. CURTISS, P. H., CLARK, W. S., HERNDON, C. H. — Vertebral fractures resulting from prolonged cortisone and corticotropin therapy. *J. amer. med. Ass.*, 1954, 156, 467-502.
18. DEMPSTER, D. W., ARLLOT, M. A., MEUNIER, P. J. — Mean wall thickness and formation periods of trabecular bone packets in corticosteroid-induced osteoporosis. *Calcif. Tiss. Int.*, 1983, 35, 410-417.
19. FOX, J., CARE, A. D., MARSHAL, D. H. — Reversal of betamethasone-induced inhibition of intestinal calcium absorption by 1-alpha-hydroxycholecalciferol. *J. Endocr.*, 1978, 78, 187-194.
20. GALLAGHER, J. C., AARON, J., HORSMA, A., WILKINSON, R., NORDIN, B. E. C. — Corticosteroid osteoporosis. *Clin. Endocr. Metab.*, 1973, 2, 355-368.
21. GENNARI, C., IMBIBO, B., MONTAGNANI, M., BERNINI, M., NARDI, P., AVIOLI, L. V. — Effects of prednisone and deflazacort on mineral metabolism and parathyroid hormone activity in humans. *Calcif. Tiss. Int.*, 1984, 36, 245-252.
22. GENNARI, C. — Glucocorticoids and bone, in *Bone and mineral research* 3, W. A. PECK, ed. Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam, 1985, 213-231.
23. GENNARI, C., CIVITELLI, R. — Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Clin. Rheum. Dis.*, 1986, 12, 637-654.
24. GIGUERE, V. — Identification of a new class of steroid hormone receptors. *Nature*, 1988, 331, 91-94.
25. GOULDING, A., MCINTOSH, J. — Effects of NaCl on calcium balance, parathyroid function and hydroxyproline excretion in prednisolone-treated rats consuming low calcium diet. *J. Nutr.*, 1986, 116, 1037-1044.
26. GRAF, H., STUMMVOLL, H. K., KOVARIK, J., BERGMANN, H., WOLF, A. — Effect of 1-alpha hydroxylated vitamin D on steroid induced calcium malabsorption. *Proc. europ. Dial. Transplant. Ass.*, 1980, 17, 736-740.
27. GUNTHER, H. L., FELIX, R., FLEISCH, H. — Comparative study of deflazacort, a new synthetic corticosteroid, and dexamethasone on the synthesis of collagen in different rat bone cell populations and rabbit articular chondrocytes. *Calcif. Tissue Int.*, 1984, 36, 145-152.
28. GUSTAFSSON, J. A. — Biochemistry, molecular biology and physiology of the glucocorticoid receptor. *Endocr. Rev.*, 1987, 8, 185-234.

29. HAHN, T. J. — Corticosteroid-induced osteopenia. *Arch. intern. Med.*, 1978, 138, 882-885.
30. HYLANDER, E., JARNUM, S. — 1-alpha-hydroxyvitamine D3 in intestinal calcium malabsorption. *Scand. J. Gastroent.*, 1980, 15, 443-448.
31. IMBIBO, B., TUZI, T., PORZINO, F., SCHIAVETTI, L. — Clinical equivalence of a new glucocorticoid, deflazacort and prednisone in rheumatoid arthritis and SLE patients. *Advanc. exp. Med. Biol.*, 1984, 171, 234-256.
32. JEE, W. S. S., PARK, H. Z., ROBERTS, W. E., KENNER, G. H. — Corticosteroid and bone. *Amer. J. Anat.*, 1970, 129, 477-480.
33. JOWSEY, J., RIGGS, B. L. — Bone formation in hypercortisolism. *Acta endocrinol.*, 1970, 63, 21-28.
34. KIMBERG, D. V., BAERG, R. D., GERSHON, E., GRAUDUSIUS, R. T. — Effect of cortisone treatment on the active transport of calcium by the small intestine. *J. clin. Invest.*, 1971, 50, 1309-1321.
35. LINDGREN, U., LINDHOLM, S., SARBY, B. — Short-term effects of 1-alpha-hydroxy-vitamin D3 in patients on corticosteroid treatment and in patients with senile osteoporosis. *Acta med. scand.*, 1978, 204, 89-92.
36. LO CASCIO, V., ADAMI, S., AVIOLI, L. V. — Suppressive effect of chronic glucocorticoid treatment on circulating calcitonin in man. *Calcif. Tissue Int.*, 1982, 34, 309-310.
37. LO CASCIO, V., BONUCCI, E., IMBIBO, B., BALLANTI, P., TARTAROTTI, D., GALVANINI, G., FUCELLA, L., ADAMI, S. — Bone loss after glucocorticoid therapy. *Calcif. Tissue Int.*, 1984, 36, 435-438.
38. LUKERT, B. P., ADAMS, J. S. — Calcium and phosphorus homeostasis in man : effect of corticosteroids. *Arch. intern. Med.*, 1976, 136, 1249-1253.
39. LUKERT, B. P., HIGGINS, J. C., STOSKOPF, M. M. — Serum osteocalcin is increased in patients with hyperthyroidism and decreased in patients receiving glucocorticoids. *J. clin. Endocr. Metab.*, 1986, 62, 1056-1058.
40. LUND, B., ANDERSEN, R. B., FRIIS, T., HJORTH, L., JORGENSEN, F. S., NORMAN, A. W., SORENSEN, O. H. — Effect of 1-alpha-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on intestine and bone in glucocorticoid-treated patients. *Clin. Endocr.*, 1977, 7, 177-181.
41. MATSUMOTO, T., FONTAINE, O., RASMUSSEN, H. — Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on phospholipid metabolism in chick duodenal mucosa cell. *J. biol. Chem.*, 1981, 256, 3354-3360.
42. MIESFELD, R. — Genetic complementation of a glucocorticoid receptor deficiency by expression of clone receptor cDNA. *Cell.*, 1986, 46, 389-399.
43. NEED, A. G. — Corticosteroids and osteoporosis. *Aust. NZ. J. Med.*, 1987, 17, 267-272.
44. NORDIN, B. E. C. — The systemic side effects of steroid therapy. *Brit. J. Derm.*, 1960, 72, 40-47.
45. PECK, W. A. — The effects of glucocorticoids on bone cell metabolism and function. *Advanc. exp. Med. Biol.*, 1984, 171, 111-119.
46. PECK, W. A., BRANDT, J., MILLER, I. — Hydrocortisone induced inhibition of protein synthesis and uridine incorporation in isolated bone cells in vitro. *Proc. nat. Acad. Sci. (USA)*, 1967, 57, 1599-1606.
47. PRESSLEY, L., FUNDER, J. W. — Glucocorticoid and mineral-corticoid receptors in gut mucosa. *Endocrinology*, 1975, 97, 588-596.
48. RAISZ, L. G. — Effect of corticosteroids on calcium metabolism. *Prog. biochem. Pharmacol.*, 1980, 17, 212-219.
49. RAISZ, L. G., TRUMMEL, C. L., WERNER, J. A., SIMMONS, H. — Effect of glucocorticoids on bone resorption in tissue culture. *Endocrinology*, 1972, 90, 961-967.
50. REID, D. M., NICOLL, J. J., SMITH, M. A., HIGGINS, B., TOTHILL, P., NUKI, G. — Corticosteroids and bone mass in asthma : comparisons with rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. *Brit. med. J.*, 1986, 293, 1463-1466.
51. REID, I. R., IBBERTSON, H. K. — Calcium supplements in the prevention of steroid-induced osteoporosis. *Amer. J. clin. Nutr.*, 1986, 44, 287-290.
52. REID, I. R., KING, A. R., ALEXANDER, C. J., IBBERTSON, H. K. — Prevention of steroid-induced osteoporosis with (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1, 1-bisphosphonate (APD). *Lancet*, 1988, 1, 143-146.
53. REJOU, F., DUMAS, R., BELON, C., MEUNIER, P. J., EDOUARD, C. — Fluoride treatment in corticosteroid induced osteoporosis. *Arch. Dis. Childh.*, 1986, 61, 1230-1231.
54. RICKERS, H., DEDING, A., CHRISTIANSEN, C., RODBRO, P. — Mineral loss in cortical and trabecular bone during high-dose prednisolone treatment. *Calcif. Tissue Int.*, 1984, 36, 269-273.
55. RINGE, J. D., WELZEL, D. — Salmon calcitonin in the therapy of corticoid-induced osteoporosis. *Europ. J. clin. Pharmacol.*, 1987, 33, 35-39.
56. RINGOLD, G. M. — Steroid hormone regulation of gene expression. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1985, 25, 529-566.
57. SAMBROOK, P. N., EISMAN, J. A., YEATES, M. G., POCOCK, N. A., EBERL, S., CHAMPION, G. D. — Osteoporosis in rheumatoid arthritis : safety of low dose corticosteroids. *Ann. rheum. Dis.*, 1986, 45, 950-953.
58. SEEMAN, E., WAGNER, H. W., OFFORD, K. P., KUMAR, R., JOHNSON, W. J., RIGGS, B. L. — Differential effects of endocrine dysfunction on the axial and the appendicular skeleton. *J. clin. Invest.*, 1982, 69, 1302-1320.
59. SJODEN, G. O. J., LINDGREN, J. U., DELUCA, H. F. — The effect of 1-alpha-hydroxyvitamine D2 on calcium metabolism in glucocorticoid-treated rats. *Bone*, 1985, 6, 231-234.
60. SKIBSTED, A. O., CHRISTIANSEN, C., HELLESEN, C. — Prevalence of decrease bone mass in rheumatoid arthritis. Relation to anti-inflammatory treatment. *Clin. Rheum.*, 1984, 3, 201-208.
61. SLATER, J. D. H., HEFFRON, P. V., VERNET, A., NABARRO, J. D. N. — Clinical and metabolic effects of dexamethasone. *Lancet*, 1959, 1, 173-177.
62. SPANOS, E., COLSTON, K. W., MCINTYRE, I. — Effects of glucocorticoids on vitamin D metabolism. *FEBS Lett.*, 1977, 75, 73-76.
63. SUZUKI, Y., ICHIKAWA, Y., SAITO, E., HOMMA, M. — Importance of increased urinary calcium excretion in the development of secondary hyperparathyroidism of patients under glucocorticoid therapy. *Metabolism*, 1983, 32, 151-156.

64. THOMPSON, J. S., PALMIERI, G. M. A., ELIEL, L. P., CRAWFORD, R. L. — The effect of porcine calcitonin on osteoporosis induced by adrenal cortical steroids. *J. Bone J. Surg.*, 1972, 54, 1490-1500.
65. VERSTRAETEN, A., DEQUEKER, J. — Vertebral and peripheral bone mineral content and fracture incidence in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis : effects of low dose corticosteroids. *Ann. rheum. Dis.*, 1986, 45, 852-857.
66. YAMAMOTO, K. R. — Steroid receptor regulated transcription of specific genes and gene networks. *Ann. Rev. Genet.*, 1985, 19, 209-252.
67. YOSHIKAWA, T., SATO, B., MATSUMOTO, K., ONO, K. — Steroids receptors in osteoblasts. *Clin. Orthop. rel. Res.*, 1980, 148, 297-303.

\*

\* \*

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au D<sup>r</sup> J. Y. Reginster, Service de Rhumatologie et Médecine physique, Unité d'Exploration du Métabolisme osseux, Policliniques Brull, Quai G. Kurth, 45, 4020 Liège.