

Ostéoporoses d'origine médicamenteuse (hors cortisone).

Non corticosteroid Drug induced osteoporosis.

Faiza Lazrak, Latifa Tahiri, Fatima Zahra Abourazzak, Taoufik Harzy

Service de Rhumatologie, CHU Hassan II, Fès - Maroc.

Rev Mar Rhum 2014; 27: 10-5

Résumé

La recherche d'une étiologie est toujours une étape nécessaire lorsqu'il existe une ostéoporose fracturaire ou densitométrique. De nombreux médicaments peuvent être responsables d'une perte osseuse. La corticothérapie par voie générale, reste la cause la plus fréquente d'ostéoporose. Mais d'autres médicaments peuvent être impliqués dans cette perte osseuse, notamment les inhibiteurs de l'aromatase, les agonistes de la GnRH, les antiépileptiques, les antidépresseurs, et les inhibiteurs de la pompe à protons. D'autres études sont nécessaires pour confirmer l'implication des autres traitements.

Mots clés : Ostéoporose ; Médicaments, perte osseuse.

Abstract

The search for an etiology is always a necessary step when there is a fracture osteoporosis or densitometric. Many drugs may be responsible for bone loss. The corticosteroids, administered for long time, remains the most common cause of osteoporosis. However, other drugs may be implicated in bone loss, especially the aromatase inhibitors, GnRH agonists, antiepileptics, antidepressants and the inhibitors of proton pump. Further studies are needed to confirm the involvement of other treatments.

Key words : Osteoporosis; Drugs, Bone loss.

Différentes atteintes osseuses peuvent être induites par les médicaments notamment les ostéopathies déminéralisantes. Leur connaissance est essentielle pour la pratique rhumatologique puisqu'une exposition à ces médicaments doit être recherchée de façon systématique dans le cadre de bilan étiologique.

TRAITEMENTS HORMONOMODULATEURS

Les inhibiteurs de l'aromatase (IA)

a- Retentissement osseux des inhibiteurs de l'aromatase

Les IA empêchent la conversion des androgènes circulants en estrogènes dans les tissus périphériques chez les femmes ménopausées. On distingue les IA non stéroïdiens (anastrozole ou Arimidex®, létrozole ou Fémara®) et stéroïdien (exemestane ou Aromasine®). Les IA sont régulièrement prescrits dans le traitement du cancer du sein, soit en préménopause en association avec un traitement bloquant la sécrétion ovarienne, soit en post-ménopause pour diminuer fortement le taux d'œstradiol résiduel. Le plus souvent, ce traitement est administré

comme traitement adjuvant chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein hormono-dépendant, de ce fait, leur utilisation s'associe à une diminution des taux des estrogènes et à une augmentation de la résorption osseuse et du risque de fracture [1].

L'incidence des fractures pour les patientes ayant reçu ou pas du tamoxifène avant le traitement par IA est comparable pour l'anastrozole, le létrozole et l'exemestane : 21.6, 22.0 et 19.2 pour 1000 femme-années respectivement [2]. Les larges essais randomisés montrent que la perte osseuse est identique pour les 3 IA, de l'ordre de 6% à 5 ans : le risque de devenir ostéoporotique est donc faible pour une patiente ostéopénique ou inexistant pour une femme dont la DMO est normale [1, 3].

b- Prise en charge des patientes ayant un traitement par inhibiteurs de l'aromatase

Chez une patiente traitée par IA, il est donc important de rechercher l'ensemble des facteurs de risque de fracture qu'elle peut présenter et de réaliser un examen ostéodensitométrique. En plus des mesures hygiéno-

Ostéoporoses d'origine médicamenteuse (hors cortisone).

diététiques, avec notamment la correction d'éventuelles carences en calcium et vitamine D, un traitement par bisphosphonate sera discuté en fonction du risque individuel (fig. 1) [4].

Les analogues de la LH-RH

L'administration d'un analogue agoniste de la LH-RH entraîne une saturation des récepteurs hypophysaires de LH-RH, un blocage des sécrétions hypophysaires de LH et FSH et ainsi un arrêt de la sécrétion hormonale testiculaire ou ovarienne. Ces médicaments sont surtout prescrits chez l'homme au cours du cancer de prostate, ils peuvent également avoir certaines indications chez la femme, telles que : endométriose, fibrome utérin, cancer du sein en préménopause.

Les patients traités par Les analogues de la LH-RH ou orchidectomie présentent une perte osseuse à prédominance trabéculaire importante et rapide, et augmentant le risque de fracture de (19.6% vs 12.6%) par rapport au non traités [1, 5].

Une étude destinée à identifier les facteurs de risque de fracture chez les patients atteints d'un cancer de la prostate a montré que le traitement par analogue de LH-RH et la durée de ce traitement étaient les principaux facteurs déterminants, le risque de fracture étant équivalent à celui de la castration chirurgicale au delà de 9 doses d'analogue de la LH-RH [5]. La perte osseuse est maximale dans la 1ère année après le début des agonistes de la GnRH, ce qui justifie la nécessité d'une prévention précoce.

À côté des mesures hygiéno-diététiques, toujours nécessaires avec notamment la correction des carences fréquentes en calcium et vitamine D. Plusieurs recommandations émanant de différents pays conseillent en effet un traitement chez les patients ostéoporotiques (T score \leq -2.5) ou ostéopénique avec facteurs de risque soit par les biphosphonates ou une perfusion annuelle d'acide zolédronique de 4mg [6, 7]. Une surveillance de la DMO est conseillée en cas de DMO initiale normale de façon plus ou moins rapprochée en fonction des facteurs de risque.

TRAITEMENTS AGISSANT SUR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Les antiépileptiques

Le risque de fractures chez les patients épileptiques est 2 à 6 fois plus important que dans la population générale. L'augmentation du risque de fracture est liée non seulement aux crises d'épilepsie mais ces traitements peuvent également exercer un effet direct sur l'os.

L'augmentation du métabolisme de la vitamine D secondaire à l'activation du cytochrome P450 par les traitements inducteurs enzymatiques (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital) est le mécanisme essentiel de cette perte osseuse [9]. Les antiépileptiques non inducteurs enzymatiques peuvent également avoir un impact négatif sur l'os, les mécanismes évoqués impliquent une résistance à la parathormone, une inhibition de la sécrétion de calcitonine, un effet direct des antiépileptiques sur les ostéoblastes, une modification du métabolisme de la vitamine K et une inhibition de l'anhydrase carbonique [9]. Les données concernant l'impact osseux des nouveaux antiépileptiques (lamotrigine, topiramate, gabapentine) demeurent limitées. Dans l'étude prospective SOF (Study of Osteoporotic Fracture), la prise prolongée d'antiépileptiques pendant plus de 5 ans multiplie par 2 le risque de fracture du col du fémur chez les patientes âgées de plus de 65 ans [10].

Malgré l'absence de recommandations publiées, il est logique de réaliser un dosage de la calcémie, la phosphorémie et la 25(OH)-vitamine D sérique et de mesurer la DMO chez les épileptiques traités pendant plus de 5 ans. Les mesures préventives incluent le contrôle de l'épilepsie, une supplémentation en calcium et en vitamine D. Il n'existe pas d'études portant sur l'intérêt des bisphosphonates.

Les antidépresseurs

Différentes études objectivent le rôle majeur du système nerveux central dans la régulation du remodelage osseux. La dépression en elle-même s'accompagne d'une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) et d'une augmentation du risque de fracture liée à la physiopathologie de la maladie et au mode de vie. Ainsi l'utilisation prolongée d'antidépresseurs (tricycliques et les inhibiteurs de recapture de la sérotonine) peut être associée à une augmentation du risque de chutes et de fractures, en particulier périphérique.

Cinq études se sont intéressées aux effets directs des antidépresseurs sur la DMO, dans une population mixte, mais à prédominance féminine, Richards J.B. et al rapportent une diminution de 4 % de la DMO à la hanche après cinq ans de traitement par IRS [11, 12].

Des travaux expérimentaux menés chez l'animal confèrent à la sérotonine un rôle dans la régulation de la masse osseuse et le contrôle de la résistance osseuse.

Le suivi prospectif de 5 ans de 5008 femmes âgées de plus de 50 ans montre que le traitement par antidépresseurs IRS est associé à une augmentation du risque de fracture de hanche (RR = 2.2 ; IC95% = 1.4-3.5) avec un effet dose [12].

Ce risque est plus important pour les inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS) que pour les tricycliques mais décroît rapidement à l'arrêt du traitement.

Les neuroleptiques

Les neuroleptiques (NL) représentent une classe thérapeutique majeure dans la prise en charge de maladies psychiatriques sévères, longtemps réservés aux psychoses, telles que la schizophrénie. Les dernières décennies ont été marquées par une augmentation de leur prescription dans les pays développés, à tout âge, y compris chez l'enfant. À côté des NL dits typiques (phénothiazines, halopéridol, pimozide, cyamémazine), on a l'arrivée au milieu des années 1990 des NL atypiques (clozapine, olanzapine, rispéridone, quétiapine, ziprasidone) qui sont mieux tolérés. Ces NL agissent sur les neurones, principalement en bloquant la réception de la dopamine. Les NL dits « atypiques » agissent également sur la sérotonine qui stimule la sécrétion de prolactine.

L'analyse des données actuelles montre que la prise prolongée de neuroleptiques est significativement associée à une diminution de la DMO, avec augmentation du risque de chutes et de fractures [12]. L'hyperprolactinémie, la carence en hormones sexuelles associée et ses conséquences cliniques expliquent en grande partie cette diminution de la DMO.

La durée du traitement et le type de neuroleptique représentent les principaux facteurs déterminant cette diminution [13].

Le praticien doit être informé de l'augmentation du risque de fracture engendré par les NL et une évaluation de ce risque, incluant une DMO et une évaluation du risque de chute, est une question pertinente chez les sujets prenant ces traitements au long cours.

Le Lithium

La prise prolongée de lithium est associée à une augmentation du risque d'hyperparathyroïdie, avec une élévation du taux de parathormone observée dès 6 mois de traitement [14]. Néanmoins, il n'a pas été montré d'effet particulier lors d'une prise prolongée de lithium sur la densité osseuse à court (≤ 1 an) et long terme (≥ 3 ans). Deux études récentes cas-témoins suggèrent une possible diminution du risque de fracture chez les utilisateurs de lithium [15]. La prise de lithium ne doit pas être retenue comme une cause de densité osseuse basse.

LES INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTON

Certains résultats expérimentaux laissent à penser que

les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) diminuent la résorption osseuse, par une action directe sur l'activité ostéoclastique et la modification de l'acidité de l'environnement de l'ostéoclaste. L'hypothèse de l'éventuel effet de malabsorption du calcium n'est pas démontrée [16].

Les patients recevant des inhibiteurs de pompes à protons prolongés, notamment l'oméprazole, ont une augmentation du risque de fracture, en particulier de l'extrémité supérieure du fémur. L'effet des IPP sur l'os est dose-et durée-dépendant. Il est possible que ce risque soit lié à la pathologie sous-jacente motivant cette prise thérapeutique ou à des facteurs de risque associés, plus qu'au médicament lui-même [17]. Les personnes ayant besoin d'un IPP devraient recevoir la dose efficace la plus faible pendant la durée de traitement la plus courte possible. Une étude cas-témoins conduite à partir d'une base de données canadienne conclut à une augmentation significative du risque de fracture ostéoporotique chez les patients recevant des IPP pour une durée de traitement supérieure à 7 ans, le risque de fracture de hanche est significativement augmenté pour une durée d'exposition dépassant 5 ans [16]. Nous devons considérer la prise d'IPP au long cours comme un facteur de risque de fragilité osseuse, donc interroger systématiquement nos patients sur ce point, et recommander la prise de suppléments de calcium et de vitamine D chez ces patients. Mais il n'est pas justifié d'interrompre cette prescription pour ce risque potentiel.

LES HORMONES THYROÏDIENNES

Les traitements par hormones thyroïdiennes à visée suppressive dans les cancers thyroïdiens hormono-dépendants entraînent une perte osseuse prédominant au col fémoral, plus importante chez les femmes ménopausées ayant un taux sérique de TSH très bas. En revanche chez l'homme, l'effet ostéopéniant de cette hormonothérapie à dose suppressive serait moindre voire nul. Lorsque le traitement hormonal thyroïdien est administré à des doses purement substitutives entraînant un taux normal de TSH sérique, il n'y aurait pas de perte osseuse accrue, même si une diminution précoce et transitoire de la masse osseuse lombaire et fémorale a pu être observée [18].

LES ANTICOAGULANTS

L'Héparine

Le traitement prolongé par héparines non fractionnées particulièrement chez les femmes enceintes et chez les sujets âgés, peut entraîner une augmentation du risque de fracture et une diminution de la DMO mais il n'existe

Ostéoporoses d'origine médicamenteuse (hors cortisone).

pas d'études récentes. La prescription à long terme d'héparines de bas poids moléculaire ne semble pas modifier la DMO [19].

Le mécanisme physiopathologique de cette ostéoporose concernant 30 à 40 % des patients traités n'est pas totalement élucidé. In vitro, l'héparine pourrait augmenter la résorption ostéoclastique directement voire indirectement par l'intermédiaire de l'hormone parathyroïdienne, et serait associée une diminution de l'activité ostéoblastique [19].

Une surveillance osseuse paraît donc nécessaire lors des héparinothérapies prolongées durant la grossesse.

Les Antivitamine K

La vitamine K intervient dans la carboxylation de l'ostéocalcine, protéine non collagénique de la matrice osseuse et marqueur de l'ostéof ormation. Au cours d'études rétrospectives, une carence en vitamine K1 a été constatée au décours de fractures ostéoporotiques.

Cependant, la prise prolongée d'antivitamine (AVK) n'est pas associée à une augmentation du risque de fracture au cours de l'étude prospective SOF [20].

Les résultats d'une méta-analyse de 9 études n'ont pas montré de variation significative de densité minérale osseuse chez les femmes traitées au long cours par antivitamine K [21]. Ces résultats sont à confirmer.

LES ANTIRÉTROVIRAUX

La survenue d'ostéopathies fragilisantes avec fractures vertébraux au cours d'infections par le VIH traitées par des antiprotéases et des inhibiteurs de la transcriptase inverse a suscité très récemment des études du métabolisme osseux et de la densité minérale osseuse. L'origine de la diminution de la densité osseuse dépend de plusieurs facteurs: dénutrition et hypogonadisme associé, mais la responsabilité des antiprotéases n'a pas été clairement démontrée [22].

LE MÉTHOTREXATE

Une ostéopathie déminéralisante diffuse fracturaire liée au méthotrexate a été évoquée initialement chez les enfants leucémiques traités à fortes doses puis chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde ou de rhumatisme psoriasique traités au long cours par de petites doses hebdomadaires de méthotrexate. Aucune relation causale n'a pu être établie [20]. Par ailleurs, des études récentes prospectives confirment que le méthotrexate utilisé aux doses anti-inflammatoires de 5 à 25 mg/semaine n'entraîne pas de perte osseuse.

Un effet délétère du méthotrexate sur le remodelage osseux avait été suggéré seulement par des études expérimentales [20, 23].

LES DIURÉTIQUES

L'effet osseux des diurétiques et leurs conséquences sur le risque de fracture ostéoporotique a été largement étudié, principalement dans des études épidémiologiques. Les diurétiques de l'anse, en augmentant la calciurie et en modifiant le cycle nyctéméral de la parathormone, pourraient entraîner une perte osseuse modeste, mais sans qu'une augmentation du risque de fracture n'ait été démontrée dans les études prospectives [24].

Il est important de prendre en compte les facteurs confondants associés, notamment la maladie cardiovasculaire sous-jacente qui en elle-même augmente le risque de fracture ostéoporotique.

La plupart des études cas-témoins ou prospectives ont montré une diminution du risque de fracture chez les hommes ou les femmes ayant été traités par des diurétiques thiazidiques ou apparentés [25]. Cet effet pourrait passer par l'augmentation de la réabsorption rénale du calcium.

En revanche, aucune donnée de la littérature ne permet d'affirmer un bénéfice des diurétiques thiazidiques dans une population de patients ostéoporotiques traités au moins par une supplémentation vitamino-calcique [25].

LES ANTIDIABÉTIQUES ORAUX

Le diabète sucré induit des anomalies du métabolisme osseux d'origines multiples et les patients diabétiques ont un risque accru de fracture.

Parmi les traitements disponibles, seules les Thiazolidinédiones (TZD) : rosiglitazone et la pioglitazone ont un effet délétère sur le tissu osseux, diminuant les marqueurs de formation osseuse et aggravent le risque de fracture. Les TZD agissent en tant qu'agonistes du PPAR- γ (peroxisome proliferator activated receptor), un facteur de transcription nucléaire qui régule de nombreux processus, y compris l'action de l'insuline, la différenciation adipocytaire, le métabolisme lipidique, l'inflammation et l'athérosclérose. Il existe un ensemble de données montrant que les PPAR- γ s'expriment dans le tissu conjonctif de la moelle osseuse, précurseurs des ostéoblastes et des ostéoclastes.

Une vaste étude prospective a rapporté un risque de fracture deux fois plus élevé chez des femmes diabétiques traitées par rosiglitazone pendant 4 ans comparées à celles sous metformine.

La rosiglitazone induit une apoptose ostéoblastique et ostéocytaire, et diminue l'expression de la leptine par les adipocytes. De plus, les TZD pourraient induire une augmentation de la résorption ostéoclastique par une action directe sur les ostéoclastes [26].

Cette classe de médicaments est en voie de disparition et devrait être évitée chez toute patientes ayant déjà présenté une fracture ostéoporotique ou présentant un risque de fracture [26].

Il n'y a pas de recommandations pour prévenir cette perte osseuse mais il faut insister sur les mesures hygiéno-diététiques.

Le développement préclinique et clinique de nouvelles molécules pour le traitement du diabète devrait jouer un rôle actif bénéfique sur l'os sans souffrir d'effets secondaires en retour.

LES IMMUNOSUPPRESSEURS

Les agents immunosuppresseur ont permis un essor considérable dans le domaine de la transplantation en prévenant le rejet aigu des allogreffes.

Le rôle de ces immunosuppresseurs sur le métabolisme osseux n'a pas été clairement démontré [27]. Certains arguments expérimentaux et cliniques suggèrent que la Ciclosporine (CsA) induit une ostéopénie. Cependant, d'autres auteurs ont contesté ce rôle délétère de la CsA, suggérant même une diminution de la résorption osseuse dans un modèle animal et in vitro [28].

Le tacrolimus semble avoir moins d'effet sur l'os que celle induite par ciclosporine [29].

Le rôle synergique des autres immunosuppresseurs sur la perte osseuse est moins clairement démontré. La rapamycine, l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil ne semblent pas avoir de retentissement osseux délétère chez l'humain [30].

CONCLUSION

La recherche d'une affection ou de traitements pouvant être responsables d'une ostéoporose est importante. Le poids des différents traitements que nous venons de citer est certainement différent en fonction de ces molécules ou des situations cliniques, mais ils doivent cependant être pris en compte dans l'évaluation du risque fracturaire. Il existe peu de recommandations pour prendre en charge le risque osseux de ces différentes molécules et il reste à apprécier l'efficacité des traitements anti-ostéoporotiques dans différentes situations d'ostéoporose iatrogène. La

prise de ces molécules au long cours, doit cependant être considérée comme un facteur de risque de fragilité osseuse.

DÉCLARATION D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

RÉFÉRENCES

1. Francoise Debiais. Inhibiteurs de l'aromatase, analogues de la LH-RH et ostéoporose. Revue du rhumatisme monographies 2011;78:81-87
2. Howell A, Cuzick J, Baum M, et coll. The ATAC trialist group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifène, alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005;365:60-2.
3. Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, et coll. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women in early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomized controlled study. Lancet Oncol 2007;8:119-27.
4. Debiais F, Tubiana M, Perrot S. Cancer du sein et ostéoporose. Recommandations pour la pratique clinique, Nice, Saint-Paul de Vence. Oncologie 2009;11:733-46.
5. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. N Engl J Med 2005;152:154-64.
6. Body JJ, Bergmann P, Boonen S, et al. Management of cancer treatment-induced bone loss in early breast and prostate cancer - a consensus paper of the Belgian. Bone club. Osteoporos Int 2007;18:1439-50.
7. Saad F, Higano CS, Sartor O, et al. The role of bisphosphonates in the treatment of prostate cancer; recommendations from an expert panel. Clin Genitourin. Cancer 2006;4:257-62.
8. Vestergaard P. Epilepsy, osteoporosis and fracture - a meta-analysis. Acta Neurol Scand 2005;112:277-86.
9. Fitzpatrick LA. Pathophysiology of bone loss in patients receiving anticonvulsant therapy. Epilepsy Behav 2004;5:2
10. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et coll. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med 1995; 332:767-73
11. J.B. Richards, A. Papaioannou, J.D. Adachi et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. Arch Intern Med 2007;167:188-194.
12. Véronique Breuil. Liana Euler-Ziegler. Bone loss induced by antidepressants and neuroleptic drugs. Revue du Rhumatisme Monographies 2011;78:76-80.
13. J.J. Jalbert, C.B. Eaton, S.C. Miller et al. Antipsychotic use and the risk of hip fracture among older adults afflicted with dementia. Am Med Dir Assoc 2010;11:120-127
14. Mak TW, Shek CC, Chow CC, Wing YK, Lee S. Effect of lithium therapy on bone mineral metabolism: a two-year prospective longitudinal study. Clin Endocrinol Metab 1998;83: 3857-9

Ostéoporoses d'origine médicamenteuse (hors cortisone).

15. Wilting I, de Vries F, Thio BM, et coll. Lithium use and the risk of fractures. *Bone* 2007; 40:1252-8.
16. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008;179:319-26.
17. Christian Roux. Protons pump inhibitors use and osteoporosis. *Revue du rhumatisme monographies* 2011;78:98-100.
18. ClaudeRibot*, Jean-Michel Pouillès, Florence Trémollières. Ostéoporose et hormones thyroïdiennes. *Rev Rhum* 2001;68:722-6.
19. Martine Cohen-Solal*, Marie-Christine de Vernejoul. Ostéoporose et héparine. *Rev Rhum* 2001;68:727-8
20. Rose-Marie Javier. Ostéopathies et entésopathies d'origine médicamenteuse. *Rev Rhum* 2002;69:453-460
21. Caraballo PJ, Gabriel SE, Castro MR et al. Changes in bone density after exposure to oral anticoagulants: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 1999;9:441-8
22. Amiel C, Ostertag A, Slama L, Baudoin C, N'Guyen T, Lajeunie E et al. BMD is reduced in HIV – infected men irrespective of treatment. *J Bone Miner Res* 2004;19:402-9
23. Minaur NJ, Kounali D, Vedi S, Compston JE et al. Methotrexate in th treatment of rheumatoid arthritis II. In viv effects on bone mineral density. *Rheumatology* 2002;41:741-6
24. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk in patients treated with loop diuretics. *J Inter Med* 2006;259:117-24.
25. Thomas Funck-Brentano, Martine Cohen-Solal. Bone remodeling and diuretic therapy. *Rev Rhum monographique* 2011;78:124-128.
26. Marie-Hélène Lafage-Proust. Osteoporosis in duced by antidiabetic drugs. *Revue du rhumatisme monographies* 2011;78:88-93
27. Françoise Debiais. Drug-induced osteoporosis. *Revue du rhumatisme monographies* 2011;78:67-68
28. Mickaël Rousière. Bone and organ transplantation. *Revue du rhumatisme monographies* 2011;78:107-113
29. Goffin E, Devogelar JP, Lalaoui A, et al. Tacrolimus and low dose steroid immunosuppression preserves bone mass after renal transplantation. *Transpl Int* 2002;15:73-80.
30. Maalouf NM, Shane E, Osteoporosis after solid organ transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2456- 65.