

Ostéoporose induite par les glucocorticoïdes: pathogénèse et traitement

Daniel Aeberli^a, Stefan Oertle^b

^a Universitätsklinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie/Allergologie, Inselspital Bern

^b Praxis für Innere Medizin und Rheumatologie, Ostermundigen

Quintessence

- En l'espace de quelques mois, les glucocorticoïdes entraînent une perte de structure osseuse trabéculaire, plus particulièrement au niveau de la colonne vertébrale.
- Outre la perte de structure osseuse trabéculaire, qui peut être évaluée par ostéodensitométrie (DXA), les glucocorticoïdes peuvent également causer une augmentation de la porosité de l'os cortical et une adaptation osseuse insuffisante aux contraintes mécaniques. Ces modifications sont associées avec un risque de fracture fortement accru.
- Le risque de fracture ostéoporotique sous glucocorticoïdes est dose-dépendant. Une dose d'équivalent prednisone de 2,5 à 7,5 mg par jour seulement augmente le risque de fracture, aussi bien au niveau vertébral qu'ailleurs dans l'organisme.
- La prévention ou le traitement de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes dépend de l'âge du patient, de la densité minérale osseuse et du risque de fracture à 10 ans calculé pour les fractures ostéoporotiques typiques.
- Il est recommandé de procéder à une analyse DXA avant d'initier un traitement par glucocorticoïdes.

Dans la première partie de cet article seront exposés les effets des glucocorticoïdes systémiques sur la densité minérale osseuse et la tendance aux fractures, la seconde partie détaillera les options thérapeutiques et les données actuellement disponibles sur le sujet et la troisième partie portera sur une discussion des Guidelines de l'International Osteoporosis Foundation (IOF), de l'American College of Rheumatology (ACR) et de l'American Society for Bone and Mineral Research (AS-BMR) illustrée par quatre études de cas didactiques [1–3].

Effet des glucocorticoïdes systémiques sur la densité minérale osseuse

Les glucocorticoïdes systémiques entraînent, selon la dose et la durée du traitement, une perte de densité minérale osseuse. Dans une étude de Laan et al. datant de 1993, 40 patients présentant une polyarthrite rhumatoïde active, traités par sels d'or injectés en intramusculaire, ont été traités par soit 10 mg de prednisone par jour par voie orale, soit par placebo, et ce durant trois mois [4]. Au fur et à mesure, la dose de glucocorti-

coïdes a été réduite de 2,5 mg par semaine et supprimée après la semaine 18, soit à la semaine 19. Dans le groupe de patients traités par glucocorticoïdes, une perte significative de la densité osseuse trabéculaire s'élevant à 8% a été constatée au niveau des vertèbres lombaires comparativement au groupe placebo (mesurée par tomодensitométrie). Cette baisse correspond plus ou moins à un écart-type du T-score. Au cours des 24 mois suivant l'arrêt du traitement par glucocorticoïdes, une augmentation de la densité minérale osseuse trabéculaire de 5% environ a été observée. L'étude ne fait pas état des effets sur l'os cortical. Cette étude a ainsi permis de démontrer pour la première fois que l'administration temporaire de glucocorticoïdes systémiques entraîne une baisse rapide de la densité minérale osseuse trabéculaire, qui se rétablit néanmoins après l'arrêt du traitement. Des méta-analyses portant sur les doses cumulées de glucocorticoïdes sur une période de plusieurs années ont révélé un lien indéniable entre la dose et la diminution de la densité minérale osseuse au niveau des vertèbres et de la hanche. Il s'est avéré qu'une dose cumulée de 30 g par exemple entraîne une perte de densité minérale osseuse de l'ordre de 10 à 15%.

Une question bien plus importante que celle de la variation de la densité minérale osseuse était celle de l'influence de la dose de glucocorticoïdes et de la durée du traitement sur le risque de fracture. Une analyse de bases de données de médecins généralistes de Grande-Bretagne, comprenant les données relatives à plus de 240 000 patients sous glucocorticoïdes, a permis de démontrer qu'une dose de 2,5 à 7,5 mg par jour suffit pour entraîner une augmentation du nombre de fractures vertébrales et une augmentation, moins marquée, du nombre de fractures non vertébrales. Le risque le plus élevé survenait au cours des trois à six premiers mois de traitement; par la suite, le risque restait stable ou pouvait même diminuer [5].

Van Staa et al. ont tenté d'établir une corrélation entre l'incidence des fractures et la densité minérale osseuse chez les patients ayant besoin d'un traitement par glucocorticoïdes: les patients sous traitement par glucocorticoïdes présentaient un risque de fracture vertébrale 4 à 5 fois plus élevé que les patients sans traitement par glucocorticoïdes (à densité minérale osseuse égale au niveau des vertèbres ou de la hanche) [6]. Cela indique clairement que chez les patients traités par glucocorticoïdes, la mesure de la densité minérale osseuse seule ne suffit pas pour l'estimation du risque de fracture, qui s'en trouve même fortement sous-estimé!



Daniel Aeberli

Les auteurs n'ont déclaré aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêts en relation avec cet article.

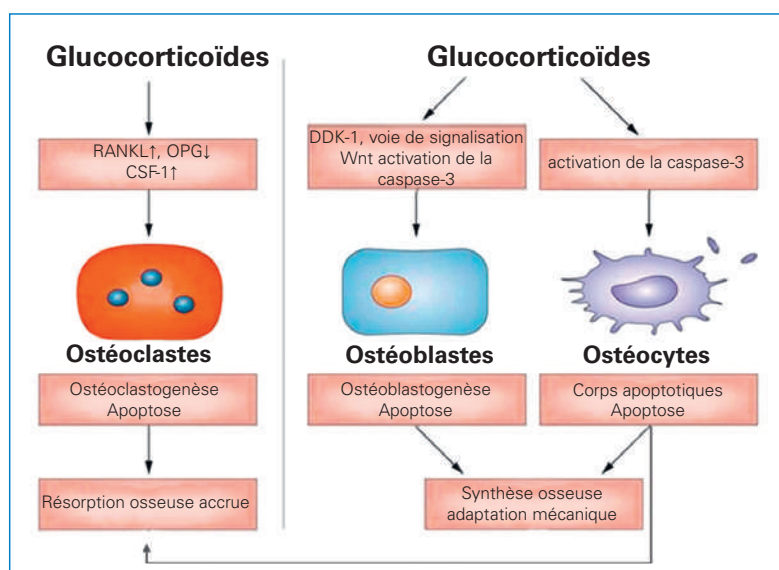


Figure 1
Effets des glucocorticoïdes systémiques au niveau cellulaire.
Adapté à partir de [11].

Effets des glucocorticoïdes systémiques au niveau cellulaire

La perte initiale rapide de densité minérale osseuse résultant du traitement par glucocorticoïdes s'explique par l'activation de l'axe ostéoclastique associée à une augmentation de la résorption osseuse et par l'inhibition de l'axe ostéoblastique, avec une synthèse osseuse entravée (fig. 1). La première est liée à l'expression accrue du *Receptor Activator of NF- κ B Ligand* (RANKL) et du *Colony-stimulating factor 1* (CSF-1) ainsi qu'à l'inhibition de l'ostéoprotégérine (OPG) qui entraînent une augmentation de l'ostéoclastogénèse. D'autre part, la synthèse osseuse est inhibée par le blocage de la prolifération et de la différenciation des ostéoblastes ainsi que par une apoptose accrue.

Pour expliquer le phénomène de l'absence d'association entre la densité minérale osseuse et la tendance aux fractures, il faut tout d'abord analyser le rôle et la fonction des ostéocytes. Ceux-ci jouent un rôle bien plus important qu'il n'était supposé jusque récemment. L'ostéocyte est un acteur central dans l'adaptation de l'os aux contraintes (bone modelling) ainsi que dans le remodelage osseux (bone remodelling). Les ostéocytes régulent en outre l'homéostasie du phosphate et sont responsables, entre autres, de la formation du cal osseux après une fracture [7]. Des biopsies de la crête iliaque réalisées chez des patients sous traitement par glucocorticoïdes ont révélé une augmentation dose-dépendante du taux d'apoptose des ostéocytes et ostéoblastes [8]; dans les expériences, ceci était valable aussi bien pour l'os cortical que pour l'os trabéculaire [9]. Kogianni et al. ont récemment réussi à mettre en évidence très concrètement l'effet des glucocorticoïdes sur les ostéocytes, tant in vivo qu'in vitro [10]. Ainsi, les glucocorticoïdes entraînent une réduction du nombre et de la taille des ostéocytes tout en isolant les débris cellulaires issus de l'apoptose (fig. 1). Ceux-ci activent alors les

ostéoclastes, ce qui amène à une résorption osseuse fortement augmentée au niveau des ostéocytes mourants.

Pour résumer, les glucocorticoïdes activent d'une part la formation et la fonction des ostéoclastes et la résorption osseuse qui y est liée et inhibent d'autre part les ostéoblastes et la synthèse osseuse qui y est liée. En outre, ils induisent l'apoptose des ostéocytes, ce qui stimule d'autant plus la résorption osseuse [11]. Ces effets correspondent à l'influence déjà mentionnée des glucocorticoïdes sur la densité minérale osseuse et le risque de fracture. Lorsqu'un traitement par glucocorticoïdes est instauré, la dose doit être aussi faible que possible et la durée du traitement limitée au minimum nécessaire. En cas de rhumatismes inflammatoires, un traitement concomitant par anti-cytokines ou par DMARD peut contribuer à limiter la dose et la durée du traitement.

Options thérapeutiques pour l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes

Du fait des effets pathophysiologiques détaillés ci-dessus, la prévention de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes et le traitement de celle-ci peuvent avoir recours aux modalités thérapeutiques suivantes: inhibition de l'ostéoclastogénèse par des bisphosphonates ou par RANKL-mAB (dénosumab) ou activation des ostéoblastes à l'aide de téraparatide.

La confusion qui entoure le remboursement du traitement antirésorptif préventif ou du traitement de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes existe également s'agissant de la démonstration de leur effet sur la réduction du risque de fracture. Ce dernier n'a été évalué que comme critère d'évaluation secondaire, de surcroît dans une population d'étude très hétérogène en termes d'âge, de sexe, de maladie primaire, de comorbidités et de durée du traitement par glucocorticoïdes. Par ailleurs, la proportion d'hommes et de femmes préménopausées était si faible dans ces études qu'il est impossible d'en déduire des conclusions pour ces sous-populations. Des études comparatives portant sur la densité minérale osseuse sous traitement antirésorptif ont mis en évidence de meilleurs résultats avec des antirésorptifs puissants tels que le zolédronate qu'avec des antirésorptifs moins puissants tels que l'alendronate. Pour résumer, les études contrôlées contre placebo ont révélé que l'alendronate, le risédronate et le zolédronate ralentissaient la perte de densité osseuse au niveau des vertèbres et du fémur et que, après pondération des données disponibles, l'alendronate, l'etidronate ainsi que le risédronate réduisaient l'incidence des fractures vertébrales [1]. Dans une étude comparative menée sur une période de 36 mois, le traitement par téraparatide à effet anabolisant sur la masse osseuse s'est avéré être bien plus bénéfique qu'un traitement par alendronate concernant la perte de densité minérale osseuse au niveau de la hanche et des vertèbres. Etant donné que le risque de fracture ne constituait qu'un critère d'évaluation secondaire dans cette étude, aucune recommandation claire ne peut être formulée à ce sujet [12].


Pour la supplémentation en calcium et en vitamine D, les apports quotidiens recommandés en calcium étaient de 1000–1500 mg par jour (y compris les apports alimentaires des produits laitiers ou de l'eau minérale) et la supplémentation recommandée en vitamine D₃ était de 1000–2000 unités par jour [2].

Application des directives de l'IOF, de l'ACR et de l'ASBMR

Cas 1: traitement par glucocorticoïdes à forte dose chez une patiente pré-ménopausée

Une patiente pré-ménopausée âgée de 30 ans est atteinte d'un lupus érythémateux systémique accompagné d'une néphrite depuis quatre ans. Sur le plan thérapeutique, plusieurs injections de fortes doses de glucocorticoïdes ont été nécessaires. Il existe actuellement un traitement de fond par léflunomide et prednisone à raison de 5 mg par jour. L'analyse DXA a révélé un Z-score de -2,8 ET au niveau des vertèbres lombaires, de -2,3 ET au niveau de la hanche ainsi qu'une perte de densité minérale osseuse de 20% au niveau de la colonne vertébrale au cours des trois dernières années. L'analyse de fractures vertébrales n'a révélé aucun signe de fracture.

Dans ce groupe de patients, le traitement est principalement adapté selon la fertilité. Ainsi, chez la femme en âge de procréer ne présentant pas de fracture prévalente, aucun traitement n'est administré, excepté si le Z-score est inférieur à -2,0 ET ou si la perte de densité minérale osseuse est, entre temps, devenue significative sous l'effet des glucocorticoïdes [13].

Chez les patients présentant une fracture prévalente, il est recommandé de prescrire un traitement aux femmes, fertiles ou non, ainsi qu'aux hommes de moins de 50 ans (tab. 1 ). Le traitement privilégié pour la femme en âge de procréer est, selon l'ASBMR, le téraparatide ou le dénosumab, selon l'IOF l'alendronate, le risédronate, l'etidronate, le zolédronate ou la parathormone.

Globalement, retenons que chez la femme pré-ménopausée ou l'homme de moins de 50 ans sous traitement par glucocorticoïdes, un traitement par bisphosphonates est à envisager, à condition que le Z-score soit $\leq -2,0$ ET ou bien si le patient présente des fractures inadéquates ou des facteurs de risque tels qu'une polyarthrite rhumatoïde, une maladie inflammatoire intestinale ou un traitement par glucocorticoïdes à forte dose ($\geq 7,5$ mg par jour) (tab. 1). Dans le cas d'un éventuel traitement, une contraception fiable et des informations détaillées devront être fournies à la patiente ou au couple.

Tableau 1

Recommandations thérapeutiques pour les femmes pré-ménopausées et les hommes de moins de 50 ans.

	Sans fracture prévalente	Fracture prévalente et prednisone ≤ 3 mois	Fracture prévalente et prednisone > 3 mois
ASBMR	Traitement, si Z-score $-2,0$ ET ou perte significative de densité minérale osseuse (DMO) sous traitement par prednisone	Bisphosphonates (alendronate, risédronate, zolédronate)	Bisphosphonates (alendronate, risédronate ou zolédronate) ou téraparatide
ACR	Aucune recommandation	Bisphosphonates (zolédronate), si prednisone $\geq 7,5$ mg/j	Bisphosphonates (alendronate, risédronate ou zolédronate) ou téraparatide
IOF	Suivi, décision selon le tableau clinique	Bisphosphonates, si prednisone ≥ 3 mois (alendronate, risédronate, etidronate, zolédronate) ou téraparatide	
Quintessence	Traitement si Z-score $\leq -2,0$ ET avec fractures ou maladies inflammatoires, perte significative de DMO, prednisone $\geq 7,5$ mg/j		


Tableau 2

Recommandations thérapeutiques pour les femmes ménopausées ou les hommes de plus de 50 ans.

	Risque faible (risque de fracture à 10 ans $< 10\%$)	Risque modéré (risque de fracture à 10 ans $10-20\%$)	Risque élevé (risque de fracture à 10 ans $> 20\%$)
ASBMR	Suivi, si prednisone $< 7,5$ mg/j Bisphosphonates, si prednisone $\geq 7,5$ mg/j ou perte significative de densité minérale osseuse (DMO)	Bisphosphonates (alendronate, risédronate, zolédronate)	Bisphosphonates (alendronate, risédronate ou zolédronate) ou téraparatide
ACR	Suivi, si prednisone $< 7,5$ mg/j Bisphosphonates, si prednisone $\geq 7,5$ mg/j ou perte significative de DMO	Bisphosphonates (zolédronate), si prednisone $\geq 7,5$ mg/j	Téraparatide, si prednisone > 1 mois ou ≥ 5 mg/j pendant < 1 mois
IOF	Suivi, si prednisone $< 7,5$ mg/j et âge < 70 ans	Bisphosphonates (alendronate, risédronate, etidronate, zolédronate), si prednisone $\geq 7,5$ mg/j, âge ≥ 70 ans et au-delà du seuil d'intervention (T-score $\leq -1,5$ ET)	Bisphosphonates (alendronate, risédronate, etidronate, zolédronate) ou téraparatide
Quintessence	Suivi, excepté si prednisone $\geq 7,5$ mg/j ou perte significative de DMO	Traitement par bisphosphonates, si prednisone $\geq 7,5$ mg/j ou T-score $\leq -1,5$ ET	Traitement par bisphosphonates ou si possible téraparatide

Cas 2: une patiente ménopausée avec un risque de fracture modéré

Une patiente âgée de 58 ans présentant une polymyosite existante et une pneumopathie interstitielle est actuellement sous traitement par prednisone à raison de 5 mg par jour. L'analyse DXA a révélé un T-score de $-2,0$ ET au niveau des vertèbres lombaires et de $-1,5$ au niveau de la hanche. L'analyse des fractures vertébrales est normale. Le risque moyen de fracture à 10 ans calculé pour une fracture ostéoporotique typique est de 10–20% (calculé selon le modèle TOP de la Société suisse de Rhumatologie: www.osteo-rheuma.ch) [3]. Attention: le FRAX est susceptible de sous-estimer le risque de fracture en cas de traitement par glucocorticoïdes.

Le traitement des femmes ménopausées ou des hommes de plus de 50 ans est adapté selon le risque de fracture à 10 ans calculé pour une fracture ostéoporotique typique. Il existe trois catégories de risque (tab. 2 

- Risque faible: $\leq 10\%$
- Risque modéré: 10–20%
- Risque élevé: $> 20\%$.

Dans le cas d'un faible risque de fracture et d'une dose de prednisone $< 7,5$ mg par jour, il est recommandé de ne prescrire aucun traitement et de simplement suivre l'évolution du risque de fracture. Avec une dose de glucocorticoïdes $\geq 7,5$ mg d'équivalent prednisone par jour, un traitement par bisphosphonates est proposé. Selon la directive de l'IOF, un traitement par bisphosphonates est également recommandé chez les patients de plus de 70 ans.

Les patients présentant un risque de fracture modéré, comme dans le cas présent, peuvent, selon les directives de l'ASBMR, être traités par alendronate, risédronate ou zolédronate. Ce dernier sera le traitement préférentiel pour les patients prenant $\geq 7,5$ mg d'équivalent prednisone par jour. Les directives de l'IOF sont plus générales; l'IOF recommande de n'administrer aucun traitement aux patients ne présentant aucun signe de fracture prévalente, prenant une dose de prednisone inférieure à 7,5 mg par jour et âgés de moins de 70 ans. Une option plus pratique, telle que celle proposée par la Société suisse de Rhumatologie, serait d'initier un traitement préventif contre l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes par comprimés hebdomadaires d'alendronate lorsque le T-score est $\leq -1,5$ ET et que la dose de prednisone administrée est ≥ 5 mg par jour.

Cas 3: traitement par glucocorticoïdes à forte dose et risque de fracture élevé

Une patiente de 60 ans a été hospitalisée pour une granulomatose de Wegener accompagnée d'une glomérulonéphrite. Sur le plan thérapeutique, des injections de glucocorticoïdes à raison de 1 g de solumédrol ainsi que des cycles de cyclophosphamide ultérieurs lui ont été administrés. Peu après sa sortie de l'hôpital, un contrôle ambulatoire a été effectué en raison de douleurs au dos nouvellement apparues et d'un diagnostic de fractures de corps vertébraux.

Le risque de fracture à 10 ans calculé pour des fractures ostéoporotiques typiques était $> 20\%$. Les directives de l'ASBMR, de l'ACR et de l'IOF s'accordent dans le cas

d'un risque aussi élevé (tab. 2). Avec un tel risque de fracture, elles recommandent soit un traitement par bisphosphonates, soit, dans le cas d'un traitement prolongé par glucocorticoïdes à fortes doses, un traitement anabolisant par téraparatide. Ce traitement doit être initié avec la première administration de glucocorticoïdes afin d'entraver dès que possible la perte rapide de densité osseuse trabéculaire au niveau de la colonne vertébrale. Sur la base des données disponibles sur le sujet et du mécanisme pathophysiologique, un traitement ayant un effet anabolisant sur la masse osseuse sera préféré dans le cas d'un traitement prolongé par glucocorticoïdes à fortes doses et de fractures existantes. Le traitement par téraparatide est le traitement préférentiel approuvé dans la limite d'un T-score $\leq -2,5$ avec deux fractures du corps vertébral ou d'un T-score $\leq -3,5$ avec une fracture du corps vertébral.

Cas 4: densité minérale osseuse insuffisante malgré un traitement antirésorptif

Un patient de 65 ans, atteint d'une vascularite des gros vaisseaux diagnostiquée il y a quatre ans, a besoin d'un traitement par prednisone à raison de plus de 7,5 mg par jour. A l'occasion de son hospitalisation quatre ans auparavant, un examen DXA a été réalisé: le T-score était de $-4,0$ ET au niveau de la colonne vertébrale et de 2,5 SD au niveau de la hanche. Aucune fracture morphométrique n'a été constatée. Aujourd'hui, quatre ans après l'initiation d'un traitement antirésorptif, l'examen DXA révèle que la densité minérale osseuse est restée identique.

Pour évaluer l'effet du traitement antirésorptif sur le remodelage osseux, ou plutôt sur la résorption osseuse, et évaluer également l'observance du traitement, il convient de déterminer les paramètres de remodelage osseux, plus spécifiquement le taux de β -crosslaps (CTX sérique à jeun) ainsi que les paramètres de résorption (P1NP sérique). Tandis que dans la résorption osseuse par les ostéoclastes, des produits de dégradation du collagène de type 1 sont éliminés sous forme de β -crosslaps, la synthèse osseuse libère des propeptides P1NP. Les taux sériques de ces deux marqueurs permettent donc d'évaluer le remodelage osseux. Ces valeurs sériques ne sont toutefois comparables que si le prélèvement est effectué à jeun entre 8h30 et 9h30.

Tandis que des antirésorptifs puissants, tels que le zolédronate ou le dénosumab par exemple, entraînent une inhibition de la résorption osseuse s'élevant de 85 à 90%, l'inhibition du remodelage osseux n'atteint que 50% avec des bisphosphonates moins puissants tels que l'alendronate, l'ibandronate ou le risédronate [14]. Si le niveau sérique de β -crosslaps (prélèvement à jeun) s'avère fortement augmenté chez notre patient, on peut supposer que la suppression de la résorption osseuse est insuffisante, ou bien il faut s'interroger sur l'observance du traitement. Par conséquent, il conviendra de passer à un traitement intraveineux et de choisir un bisphosphonate plus puissant.

Si, à l'inverse, le remodelage osseux est déjà fortement inhibé, que la résorption osseuse est freinée et que la «minéralisation secondaire» au cours du traitement est insuffisante, il convient de passer à un traitement par

anabolisant (tériparatide) durant 24 mois. Ceci permettra alors la formation d'os neuf, plus faiblement minéralisé, les étapes de minéralisation primaire et secondaire amenant progressivement à une résistance osseuse maximale. En raison de la formation d'os neuf, l'initiation d'un traitement à effet anabolisant sur la masse osseuse peut provoquer une perte de densité minérale osseuse, ce qui est souvent considéré, à tort, comme une réponse insuffisante au traitement et est à l'origine d'incertitudes.

Résumé

Les glucocorticoïdes entraînent une perte de structure osseuse, plus particulièrement de l'os trabéculaire (au niveau de la colonne vertébrale notamment), en l'espace de quelques mois, qui ne peut être rétablie que dans le cas d'un traitement de courte durée. L'augmentation du taux de fractures est dose-dépendante, une augmentation nette du risque de fracture, aussi bien vertébrale que non vertébrale, peut être constatée dès $\geq 7,5$ mg par jour.

La perte d'os trabéculaire peut être évaluée sur la base de la variation de la densité minérale osseuse. Par ailleurs, elle se traduit au niveau cellulaire par une exacerbation de l'apoptose des ostéocytes et une porosité plus importante de l'os cortical. Ceci est associé à un risque de fracture nettement plus élevé, même à densités minérales osseuses comparables.

La prévention ou le traitement de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes doit être adapté selon l'âge (femmes pré-ménopausées et hommes de moins de 50 ans) et le risque de fracture à 10 ans pour une fracture ostéoporotique typique. Tandis qu'avec un risque de fracture modéré (10–20%), un traitement n'est recommandé que si la dose de glucocorticoïdes est $\geq 7,5$ mg par jour et le T-score $\leq -1,5$ ET, un traitement antirésorptif doit être initié avec la mise en place du traitement par glucocorticoïdes chez les patients à haut risque (risque de fracture $>20\%$). Dans le cas de multiples fractures vertébrales existantes (morphométrie ou radiographie) et un T-score $\leq -2,5$ ET, un traitement ayant un effet anabolisant sur la masse osseuse est préférable à un traitement antirésorptif.

Une supplémentation en calcium doit être mise en place dès lors que les apports alimentaires sont inférieurs à 1000 mg par jour. Une supplémentation en vitamine D₃ est également recommandée, à raison de 1000–2000 unités par jour. Le taux sanguin de vitamine D₃ (25-OH-D₃) doit être contrôlé (≥ 75 nml/l), une supplé-

mentation complémentaire peut éventuellement s'avérer nécessaire. En principe, une analyse DXA doit toujours être effectuée avant l'initiation du traitement par glucocorticoïdes. En cas de doute, une analyse des paramètres de remodelage osseux peut également fournir des informations complémentaires.

Correspondance:

PD Dr Daniel Aeberli
Universitätsklinik für Rheumatologie und
Klinische Immunologie/Allergologie
Inselspital
PKT2, Büro U1 576
CH-3012 Bern
[daniel.aeberli\[at\]insel.ch](mailto:daniel.aeberli[at]insel.ch)

Références

- 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.
- 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.
- Hansen KE, Wilson HA, Zapalowski C, Fink HA, Minisola S, Adler RA. Uncertainties in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2011;26:1989–96.
- Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB, van Erning LJ, van't Hof MA, Lemmens JA. 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.
- van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2002;13:777–87.
- Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res.* 2000;15:993–1000.
- Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res.* 2011;26:229–38.
- Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest.* 1998;102:274–82.
- Jia J, Yao W, Guan M, et al. Glucocorticoid dose determines osteocyte cell fate. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology.* 2011;25:3366–76.
- Kogianni G, Mann V, Noble BS. Apoptotic bodies convey activity capable of initiating osteoclastogenesis and localized bone destruction. *J Bone Miner Res.* 2008;23:915–27.
- Compston J. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Nature reviews Rheumatology.* 2010;6:82–8.
- Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, et al. 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.
- Franchimont N, Canalis E. Management of glucocorticoid induced osteoporosis in premenopausal women with autoimmune disease. *Autoimmunity reviews.* 2003;2:224–8.
- Green JR, Muller K, Jaeggi KA. Preclinical pharmacology of CGP 42'446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res.* 1994;9:745–51.