



**HAL**  
open science

# Évolution de la densité minérale osseuse au cours de la polyarthrite rhumatoïde sous biothérapie versus sans biothérapie, suivi à 8 ans

Lindsay Bustamente-Cenci

## ► To cite this version:

Lindsay Bustamente-Cenci. Évolution de la densité minérale osseuse au cours de la polyarthrite rhumatoïde sous biothérapie versus sans biothérapie, suivi à 8 ans. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01585236

**HAL Id: dumas-01585236**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01585236>**

Submitted on 11 Sep 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS  
FACULTÉ DE MÉDECINE



# **EVOLUTION DE LA DENSITE MINERALE OSSEUSE AU COURS DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE SOUS BIOTHERAPIE VERSUS SANS BIOTHERAPIE – SUIVI A 8 ANS**

## **THESE DE MEDECINE**

Spécialité Rhumatologie

Pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 30 mars 2017 par

**Lindsay BUSTAMENTE-CENCI**

Née le 26 janvier 1988

Présidente du jury :

Madame le Professeur Véronique BREUIL

Membres du jury :

Madame le Professeur Liana EULLER ZIEGLER

Monsieur le Professeur Christian PRADIER

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Christian ROUX

Année universitaire 2016-2017

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS  
FACULTÉ DE MÉDECINE



**EVOLUTION DE LA DENSITE MINERALE OSSEUSE AU COURS  
DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE SOUS BIOTHERAPIE  
VERSUS SANS BIOTHERAPIE – Suivi à 8 ans**

**THESE DE MEDECINE**

Spécialité Rhumatologie

Pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 30 mars 2017 par

**Lindsay BUSTAMENTE-CENCI**

Née le 26 janvier 1988

Présidente du jury :

Madame le Professeur Véronique BREUIL

Membres du jury :

Madame le Professeur Liana EULLER ZIEGLER

Monsieur le Professeur Christian PRADIER

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Christian ROUX

Année universitaire 2016-2017

Liste des professeurs au 1<sup>er</sup> septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

**Doyen**

**M. BAQUÉ Patrick**

Vice-Doyen

M. BOILEAU Pascal

Assesseurs

M. ESNAULT Vincent  
M. CARLES Michel  
Mme BREUIL Véronique  
M. MARTY Pierre  
Mme DE LEMOS Annelise

Conservateur de la bibliothèque

Mme CALLEA Isabelle

Directrice administrative des services

Doyens Honoraires

M. AYRAUD Noël  
M. RAMPAL Patrick  
M. BENCHIMOL Daniel

**Professeurs Honoraires**

M ALBERTINI Marc	M. HARTER Michel
M. BALAS Daniel	M. INGLESAKIS Jean-André
M. BATT Michel	M. JOURDAN Jacques
M. BLAIVE Bruno	M. LALANNE Claude-Michel
M. BOQUET Patrice	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BOURGEON André	M. LAZDUNSKI Michel
M. BOUTTÉ Patrick	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LE BAS Pierre
Mme BUSSIERE Françoise	M. LE FICHOUX Yves
M. CAMOUS Jean-Pierre	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CANIVET Bertrand	M. LOUBIERE Robert
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DARCOURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. OLLIER Amédée
M. DELMONT Jean	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DEMARD François	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
M. FRANCO Alain	M. TOUBOL Jacques
M. FREYCHET Pierre	M. TRAN Dinh Khiem
M. GÉRARD Jean-Pierre	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. GILLET Jean-Yves	M. ZIEGLER Gérard
M. GRELLIER Patrick	
M. GRIMAUD Dominique	

Liste des professeurs au 1<sup>er</sup> septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

**M.C.A. Honoraire**

Mlle ALLINE Madeleine

**M.C.U. Honoraires**

M. ARNOLD Jacques  
M. BASTERIS Bernard  
Mlle CHICHMANIAN Rose-  
Marie  
Mme DONZEAU Michèle  
M. EMILIOZZI Roméo  
M. FRANKEN Philippe  
M. GASTAUD Marcel  
M. GIRARD-PIPAU Fernand  
M. GIUDICELLI Jean  
M. MAGNÉ Jacques  
Mme MEMRAN Nadine  
M. MENGUAL Raymond  
M. PHILIP Patrick  
M. POIRÉE Jean-Claude  
Mme ROURE Marie-Claire

Liste des professeurs au 1<sup>er</sup> septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

M. AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M. BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M. BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M. DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M. DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M. FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M. FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M. GASTAUD Pierre	Ophthalmologie (55.02)
M. GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M. HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M. HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M. HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M. LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M. LEFTHERIOTIS Georges	Physiologie- médecine vasculaire
M. MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M. MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M. MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M. PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M. PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M. QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M. SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M. THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M. TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

Liste des professeurs au 1<sup>er</sup> septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M. BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M. BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M. BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M. BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M. BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M. CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M. DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M. DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M. ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M. FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M. FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M. GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M. HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
Mme ICHAI Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M. MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M. MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M. PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M. PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention
(46.01)	
Mme RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M. ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M. SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M. STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M. THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)

Liste des professeurs au 1<sup>er</sup> septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M. BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
M. BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M. BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M. BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54.02)
Mlle BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M. CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M. CHEVALIER Nicolas (54.04)	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
M. CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M. DELLAMONICA Jean	Réanimation médicale (48.02)
M. DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M. FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M. FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M. GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M. IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M. LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M. PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M. ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M. ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M. ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M. RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M. SADOUL Jean-Louis (54.04)	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
M. TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M. VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)



Liste des professeurs au 1<sup>er</sup> septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

### PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. H O FLIGER Philippe Médecine Générale (53.03)

### MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. D A RMON David Médecine Générale (53.03)

### PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais  
Mme ROSE Patricia Anglais

### MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M. BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M. FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M. GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M. HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
Mme SEITZ-POLSKI Barbara	Immunologie (47.03)
M. TESTA Jean	Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M. TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

Liste des professeurs au 1<sup>er</sup> septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

**PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

**PROFESSEURS ASSOCIÉS**

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)  
M. GONZALEZ Jean-François Chirurgie Orthopédique et traumatologie (50.02)  
M. PAPA Michel Médecine Générale (53.03)  
M. WELLS Michael Anatomie-Cytologie (42.03)

**MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

M BALDIN Jean-Luc Médecine Générale (53.03)  
Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)  
Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

**PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ**

M. BERTRAND François Médecine Interne  
M. BROCKER Patrice Médecine Interne Option Gériatrie  
M. CHEVALLIER Daniel Urologie  
Mme FOURNIER-MEHOUAS Manuella Médecine Physique et Réadaptation  
M. JAMBOU Patrick Coordination prélèvements d'organes  
M. ODIN Guillaume Chirurgie maxillo-faciale  
M. PEYRADE Frédéric Onco-Hématologie  
M. PICCARD Bertrand Psychiatrie  
M. QUARANTA Jean-François Santé Publique

## TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>9</b>
A. LES COMPLICATIONS OSSEUSES DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE .....	10
a. Les complications osseuses localisées .....	10
b. Les complications osseuses généralisées : l'ostéoporose systémique .....	12
B. UNE PHYSIOPATHOGENIE COMMUNE .....	13
a. Les cellules du remodelage osseux .....	13
b. Le rôle du système RANK-L/RANK/Ostéoprotégérine .....	17
c. Le rôle de l'inflammation : cytokines pro inflammatoires et prorésorptives .....	18
d. Le rôle des cellules de l'immunité .....	19
e. Inhibition de la formation osseuse .....	20
C. LES IMPLICATIONS THERAPEUTIQUES : LES BIOTHERAPIES .....	21
a. Les traitements anti-cytokiniques .....	21
b. Les traitements anti-lymphocytaires .....	23
D. JUSTIFICATIF ET OBJECTIFS DE L'ETUDE .....	24
<b>ARTICLE</b> .....	<b>25</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>26</b>
<b>METHODS</b> .....	<b>27</b>
PATIENTS .....	27
BONE DENSITY .....	27
STATISTICAL ANALYSIS .....	28
<b>RESULTS</b> .....	<b>29</b>
PATIENTS' CHARACTERISTICS AT BASELINE .....	29
BONE DENSITY .....	29
<i>Bone characteristics at baseline</i> .....	29
<i>BMD changes within the biological and synthetic DMARD groups over a 1, 2, 3, 5 and 8-year-follow-up</i> .....	29
FACTORS ASSOCIATED WITH BMD CHANGE DURING THE FOLLOW-UP .....	30
FRACTURES .....	30
COMPARISON OF BIOLOGICAL THERAPIES EFFECTS ON BONE MINERAL DENSITY .....	30
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>31</b>
<b>DISCUSSION DE LA THESE</b> .....	<b>39</b>
<b>LEXIQUE</b> .....	<b>44</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>45</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>55</b>

## INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) représente le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent dont la prévalence est estimée entre 0,3 et 0,8% de la population adulte (1). Il s'agit d'une maladie inflammatoire chronique qui affecte en premier lieu la synoviale entraînant une destruction osseuse et cartilagineuse (2) à l'origine d'un handicap fonctionnel pouvant être majeur. Les manifestations extra-articulaires (3), parfois au premier plan, traduisent le caractère systémique de la maladie rhumatoïde. Le retentissement osseux de la PR se présentent sous trois formes différentes : la déminéralisation osseuse péri-articulaire, les érosions osseuses et l'ostéoporose systémique (OP) (4). Cette dernière, longtemps sous-estimée, est désormais une comorbidité reconnue de la PR (5,6).

Les complications osseuses de la PR se caractérisent par des mécanismes physio pathogéniques complexes reposant essentiellement sur un déséquilibre dans l'axe ostéoblastes-ostéoclastes conduit par le processus inflammatoire chronique. Les cytokines pro-inflammatoires telles que le Tumor Necrosis Factor alpha (TNF $\alpha$ ), l'interleukine 1 (IL-1) et l'interleukine 6 (IL-6), ainsi que les lymphocytes T (LT) et B (LB) favorisent la résorption osseuse par l'augmentation de l'ostéoclastogénèse à travers l'activation de l'axe *Receptor Activator of Nuclear factor kappa B ligand* (RANKL)-RANK (7,8).

L'amélioration des connaissances physio pathogéniques a permis de mettre au point un arsenal de thérapies ciblées grâce auxquelles le contrôle serré de l'inflammation (le « tight control »), l'obtention de la rémission et la prévention des lésions structurales sont devenus des objectifs réalisables (9).

---

**L'effet des traitements biologiques sur la perte osseuse systémique observée au cours de la PR n'est pas clairement établi bien que des données de la littérature suggèrent un rôle préventif sur l'ostéoporose.**

---

## A. LES COMPLICATIONS OSSEUSES DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

La polyarthrite rhumatoïde possède un véritable tropisme osseux qui peut être décrit sous deux formes : localisée et généralisée.

### a. Les complications osseuses localisées

#### La déminéralisation osseuse péri-articulaire

Il s'agit de l'ostéoporose en bande épiphysaire présente en radiographie standard à la phase précoce de la maladie sous la forme d'une augmentation non spécifique de la transparence épiphysaire. Elle est visible essentiellement au niveau de l'extrémité distale du radius et de l'ulna, du carpe et des extrémités proximales du métacarpe et des phalanges.



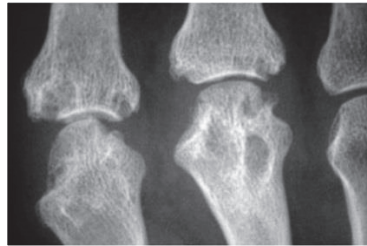
Aspect de déminéralisation en bande juxta-articulaire carpienne, métacarpienne et inter phalangienne

([www.iecofer.org](http://www.iecofer.org))

Les mesures effectuées par absorptiométrie biphotonique à rayons X sur le contenu minéral osseux (CMO) de la main chez 42 patients souffrant d'une PR récente ont montré une réduction du CMO de l'ordre de 16 % par rapport aux patients contrôles, ainsi qu'une perte osseuse annuelle chiffrée à 5,2 % chez les hommes et à 2,1 % chez les femmes (10). Dans cette étude, la perte osseuse était corrélée au taux initial de la CRP et inversement corrélée à la durée d'évolution de la maladie.

### Les érosions osseuses péri-articulaires :

Plus tardives, les érosions osseuses constituent un élément clé du diagnostic et du suivi. Elles se caractérisent par une résorption osseuse excessive et une formation osseuse inadéquate. Situées au niveau des zones d'insertion osseuse de la membrane synoviale, elles sont la conséquence d'une prolifération pseudo-tumorale de la synoviale et traduisent l'activité du pannus rhumatoïde sur l'os adjacent au site d'insertion (11).



Érosions rhumatoïdes des doigts caractéristiques traduisant l'agressivité de la synovite rhumatoïde ([www.iecofer.org](http://www.iecofer.org))

L'atteinte des pieds, en particulier les érosions de la tête du cinquième métatarsien, peuvent précéder celles des mains qui prédominent sur le versant radial de la tête des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> MCP ainsi que celle des poignets pouvant évoluer vers une carpite. Les radiographies de ces articulations doivent être systématiques dès la suspicion diagnostique de PR et à la phase initiale de la prise en charge.

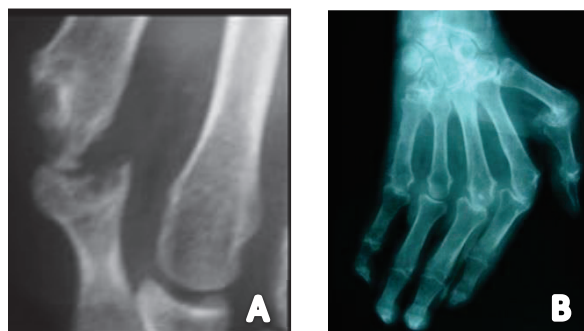


Fig. A : Atteinte de la cinquième tête métatarsienne ([www.iecofer.org](http://www.iecofer.org))

Fig. B : Carpite avec érosions métacarpo-phalangiennes. Coup de vent cubital ([www.iecofer.org](http://www.iecofer.org))

De nombreux facteurs prédictifs d'évolution structurale ont été identifiés (12) tels que des facteurs cliniques (nombre d'articulations atteintes, présence de nodules rhumatoïdes et de manifestations extra-articulaires), des facteurs biologiques (marqueurs de l'inflammation, positivité du facteur rhumatoïde et des anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA)), des facteurs génétiques (présence du gène HLA DRB1\*04) (13) et enfin des critères radiologiques (présence d'érosions osseuses à la phase précoce de la maladie) (14).

## **b. Les complications osseuses généralisées**

### L'ostéoporose systémique

La PR constitue un facteur de risque indépendant d'ostéoporose. Elle a été décrite chez 10 à 56% des patients atteints de PR selon les études épidémiologiques (5), en particulier à la phase précoce de la maladie, corrélée à l'activité et à la sévérité du rhumatisme (15,16). Une réduction de 7 à 15% de la densité minérale osseuse (DMO) axiale et fémorale a été mesurée chez les patients atteints de PR et ceci dès la première année d'évolution (17).

L'ostéoporose, longtemps sous-estimée, est désormais reconnue comme l'une des principales manifestations extra-articulaires de la PR de par sa fréquence et les complications fracturaires qu'elle engendre (15,18). Elle expose à un risque deux fois plus important de fracture par fragilité osseuse toutes localisations confondues (19,20), aussi bien vertébrale (21) que non vertébrale (22), en raison d'une accentuation de la perte osseuse et d'une élévation du risque de chute authentifiées au cours de la PR. Des facteurs prédictifs d'évènement fracturaire ont été identifiés notamment au niveau de l'extrémité supérieure du fémur tels qu'une durée d'évolution de la maladie de plus de 10 ans, un faible indice de masse corporelle (IMC) et le recours à une corticothérapie (prednisone > 5mg/j au long cours) (15). En ce qui concerne les fractures vertébrales, le risque semble augmenté chez les patients présentant une maladie sévère (activité inflammatoire importante, fort taux de CRP, présence d'érosions osseuses) (23,24), mais également chez les patients de plus de 70 ans comparativement à ceux de moins de 50 ans, et en cas de HAQ (Health Assessment Questionnaire) plus élevé (25). Cette augmentation du risque fracturaire grève le pronostic du fait d'une altération de la qualité de vie ainsi que d'une augmentation de la morbi-mortalité (26–28) et est à l'origine d'un retentissement socio-économique important (18,29,30).

Contrairement à l'ostéoporose post ménopausique, la déminéralisation osseuse dans la PR prédomine au niveau du squelette périphérique alors que la masse osseuse axiale est relativement préservée (31,32). Elle est d'origine multifactorielle (33). Outre les facteurs de risques de l'ostéoporose commune (34) tels que l'âge, le sexe féminin (35), la ménopause précoce, la consommation alcool-tabagique et un IMC inférieur à 19 Kg/m<sup>2</sup>, elle est également liée aux caractéristiques de la maladie elle-même. Parmi elles, l'activité de la maladie (36), l'inflammation chronique, la présence d'érosions ainsi que la durée d'évolution sont les plus importantes (37,38). D'autres facteurs de risques ont été mis en évidence tels que la consommation de corticoïdes, la positivité du facteur rhumatoïde (5) et la diminution de l'activité physique due au handicap fonctionnel (16,39).

## B. UNE PHYSIOPATHOGENIE COMMUNE

Ces dernières années, des progrès considérables ont été réalisés dans la compréhension des mécanismes physio pathogéniques du remodelage osseux observé au cours de la PR. Un déséquilibre dans l'axe ostéoblastes-ostéoclastes entraîne une augmentation de la résorption osseuse et une inhibition de la formation osseuse. Ce déséquilibre implique un dialogue constant entre les cellules du remodelage osseux, les cellules de l'immunité et les médiateurs de l'inflammation telles que les cytokines pro inflammatoires.

### a. Les cellules du remodelage osseux

Le tissu osseux est un tissu vivant en perpétuel renouvellement du fait de l'activité des cellules osseuses et de leurs interactions avec les cellules médullaires dont elles sont issues. La séquence du remodelage osseux consiste en la succession d'activation, de formation puis de résorption se produisant par le biais d'unités de remodelage avec une activité couplée et un équilibre de la balance entre formation osseuse et résorption osseuse (figure 1). Cette succession synchrone nécessite l'intervention de facteurs régulateurs du remodelage et de la différenciation cellulaire.

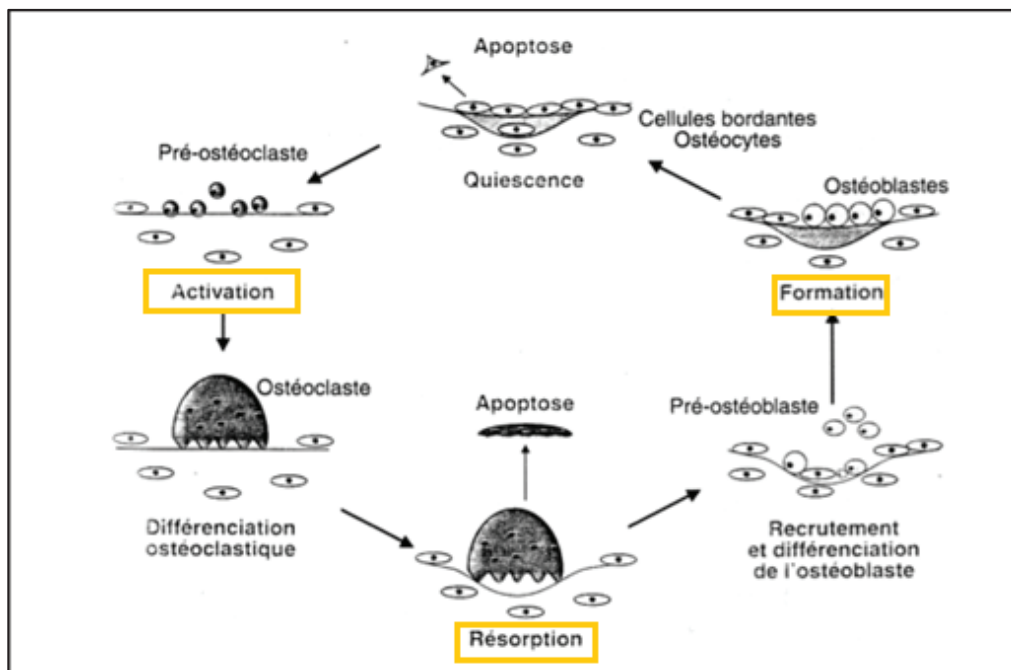


Figure 1 : Schématisation de la séquence du remodelage osseux (41)



## Les ostéoblastes : cellules ostéoformatrices

Les ostéoblastes (OB), d'origine mésenchymateuse, sont responsables de la formation osseuse. L'ostéoblastogénèse consiste en l'engagement, la prolifération puis la différenciation de cellules souches pluripotentes, aboutissant à des ostéoblastes fonctionnels, dont la différenciation est sous l'influence de :

Facteurs de transcription spécifiques : RunX2, Ostérix, LRP5, la sclérostine.

- RunX2 détermine la lignée ostéoblastique à partir des cellules mésenchymateuses ; il augmente la différenciation ostéoblastique à un stade précoce et l'inhibe à un stade tardif. Sa délétion chez la souris conduit à l'absence de tissu ossifié du fait d'un arrêt de la différenciation ostéoblastique (42,43).
- Ostérix est également un facteur de transcription essentiel pour la différenciation ostéoblastique en agissant en aval de RunX2 (44). En l'absence d'Ostérix, il n'y a pas de formation d'os cortical ou trabéculaire (figure 2)

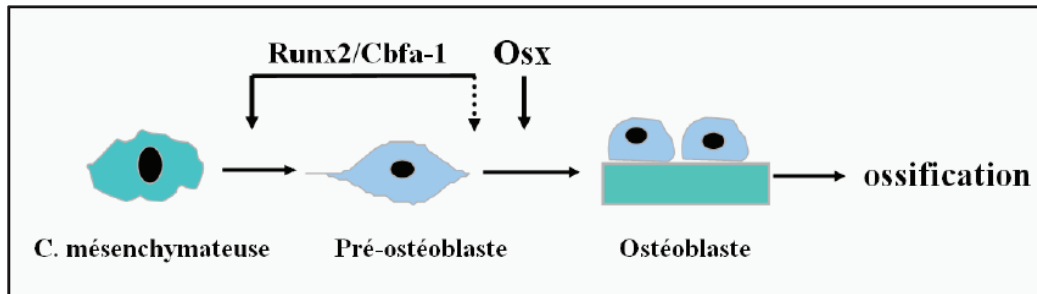


Figure 2 : Facteurs de transcription (41)

- LRP5 qui interagit sur la voie de signalisation Wingless (Wnt), est essentielle dans la formation osseuse (figure 3) : L'interaction de Wnt avec son récepteur qui comporte la protéine Frizzled et le LRP5 déclenche l'activation de la voie intracellulaire de la  $\beta$ -caténine, l'activation de la fonction de l'ostéoblaste et donc la formation osseuse (45). Elle est aussi impliquée dans la résorption osseuse via son inhibition : les antagonistes physiologiques de Wnt, Dickkops (DKK-1), secreted frizzled-related proteins (sFRP1/2), ou la sclérostine, affectent l'activation de ce complexe et inhibent la formation osseuse. L'interaction de la protéine Dickkopf (DKK-1) avec LRP5 et Kremen bloque le système et empêche l'activation de la  $\beta$ -caténine. Cela conduit à une inhibition de la formation osseuse.

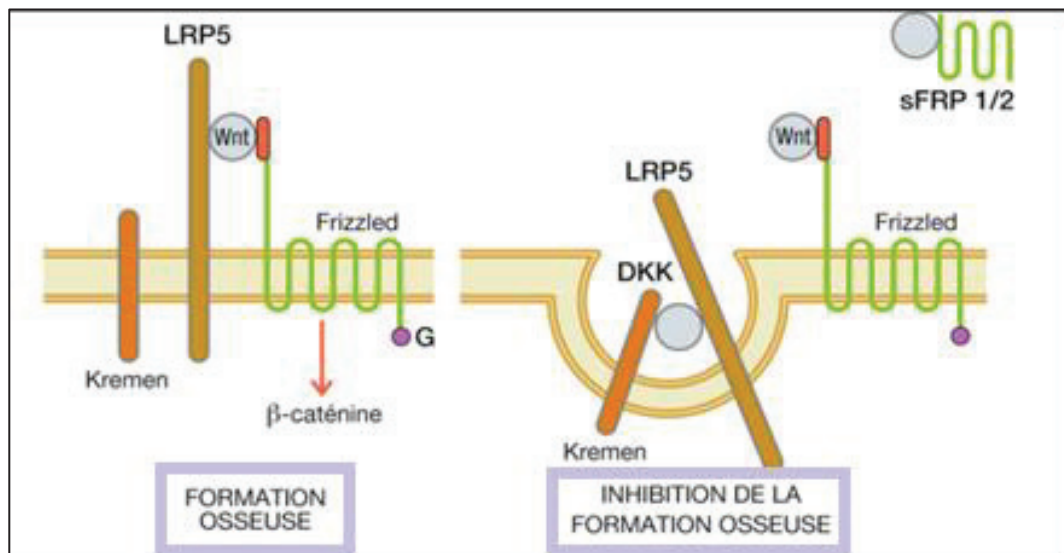


Figure 3 : Voie de signalisation Wnt/LRP5/β-caténine et effet inhibiteur de DKK-1 (46)

- La sclérostine, synthétisée par les ostéocytes, limite l'engagement des cellules souches vers la lignée ostéoblastique et supprime l'activité des BMPs (Bone Morphogenic Proteins) dans l'os. La maladie génétique de Van Buchem (sclérostose) due à la mutation du gène SOST de la sclérostine, se manifeste par une ostéosclérose généralisée (47).

#### Facteurs systémiques et locaux

De nombreux facteurs systémiques et locaux tels que la parathormone (PTH), la 1,25dihydroxyvitamineD3 (métabolite actif de la vitamine D), les œstrogènes, le TGF-β1, le Fibroblast Growth factor (FGF), la famille des BMPs et l'Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) ont des effets positifs sur l'ostéoblastogénèse et donc l'ostéoformation à l'inverse des glucocorticoïdes qui orientent la différenciation des cellules souches vers la lignée adipocytaire et augmentent l'apoptose des ostéoblastes et ostéocytes (41,48).

Les ostéoblastes produisent des cytokines telles que l'IL-1 et le TNFα qui stimulent modérément la prolifération ostéoblastique mais inhibent la formation osseuse. L'interleukine 6 (IL-6) n'a pas d'effet sur les ostéoblastes.

## Les ostéoclastes : cellules de la résorption osseuse

Les ostéoclastes (OC) jouent un rôle crucial dans le remodelage osseux : ce sont les seules cellules responsables de la résorption osseuse. Mobiles et volumineuses, elles sont issues de cellules souches hématopoïétiques. Les OC, qui adhèrent à la matrice osseuse, entraînent sa dégradation via la sécrétion de différentes enzymes telles que la phosphatase acide tartrate-résistante (TRAP), les métalloprotéases (MMPs), les cathepsines (notamment cathepsine K) et permettent le processus de résorption osseuse (figure 4).

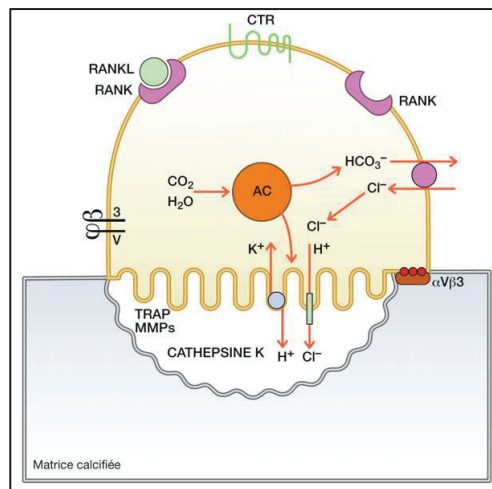


Figure 4 : Représentation schématique de l'ostéoclaste (46)

La différenciation et l'activation des ostéoclastes font intervenir des interactions constantes avec les ostéoblastes, les ostéocytes et les cellules stromales essentiellement par contact intercellulaire modulé par deux voies principales de signalisation : le MCSF (macrophage colony-stimulating factor) et le RANK-L (*Receptor Activator of NK-kB Ligand*) (figure 5).

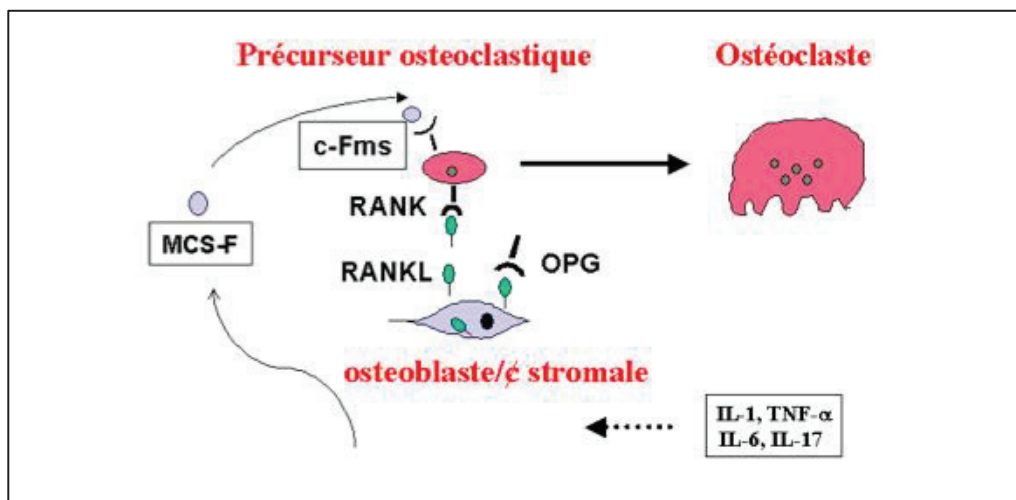


Figure 5 : Facteurs de différenciation ostéoclastique (41)

## b. Le rôle du système RANK-L/RANK/Ostéoprotégérine

Certaines données suggèrent l'implication du système RANK/RANKL dans la résorption osseuse généralisée observée au cours de la PR (49) (figure 6) :

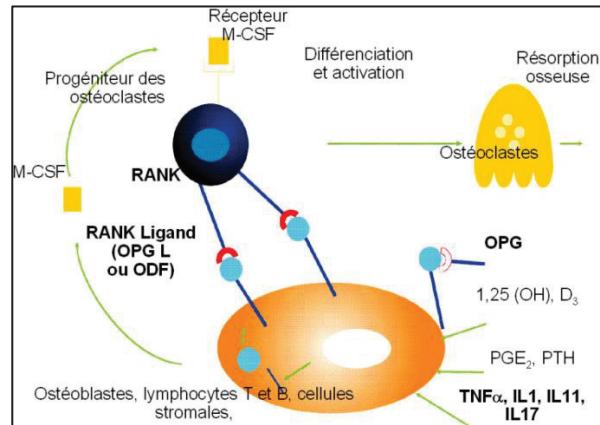


Figure 6 : Implication du système RANK-L/RANK/OPG (49)

- RANK-L, cytokine appartenant à la famille du TNF $\alpha$ , est exprimée à la surface des ostéoblastes mais aussi sécrétée sous sa forme soluble par les lymphocytes T et B, les synoviocytes fibroblastiques (FBS) et les cellules stromales. La production de RANK-L est augmentée par les cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, le TNF $\alpha$ , l'IL6 et l'IL-17 mais également par la PTH et la 1,25dihydroxy-vitamineD3.
- RANK, récepteur membranaire de RANK-L, est présent sur les précurseurs ostéoclastiques, les ostéoclastes matures, les chondrocytes et les cellules dendritiques. La liaison de RANK-L à son récepteur membranaire RANK, ainsi que la fixation du MCSF à son récepteur présent sur les pré-ostéoclastes, favorisent la différenciation, l'activation et la survie des OC et donc la résorption osseuse. RANK-L est trouvé à des concentrations élevées aussi bien dans le liquide synovial que dans le sérum des patients atteints de PR expliquant un retentissement osseux à la fois local et systémique.
- L'ostéoprotégérine (OPG), glycoprotéine de la famille du récepteur au TNF, est un récepteur soluble qui va se fixer sur RANK-L. Se comportant comme un leurre, elle empêche la fixation de RANK-L sur son récepteur RANK inhibant ainsi la résorption osseuse. L'œstradiol et le TGF- $\beta$  favorisent la production d'OPG (48).

---

**Il existe donc une balance entre la sécrétion d'OPG et de RANK-L régulée par des facteurs systémiques et locaux. Une augmentation de production des interleukines 1 et 6, et du TNF $\alpha$  va augmenter la sécrétion de RANK-L et par conséquent l'activité des ostéoclastes.**

---

### c. Le rôle de l'inflammation

#### Cytokines pro inflammatoires et prorésorptives

Le découplage entre ostéorésorption et ostéoformation est conduit par le processus inflammatoire (50). Dans la PR, il existe une surproduction et une surexpression de cytokines pro inflammatoires présentes aussi bien localement au niveau de la synoviale que dans la circulation systémique (51). Elles exercent une action synergique et jouent un rôle central dans la pathogénie osseuse de la PR via des mécanismes directs et indirects (52) (figure 7) :

- Le  $TNF\alpha$ , l'IL-1, l'IL-6 et l'IL-17 favorisent l'ostéoclastogenèse et la résorption osseuse indirectement en augmentant l'expression de RANK-L par les OB et les synoviocytes fibroblastiques (FBS) (53–55). Le  $TNF\alpha$  et l'IL-1, produits par les FBS et les macrophages, promeuvent directement la différenciation et la survie des OC via le récepteur TNFR1 (TNF receptor 1) présent à la surface des OC.
- L'IL-6 et l'IL-17 activent l'ostéoclastogenèse indirectement : l'IL-6, produit en grande quantité par les FBS et les macrophages, augmentent l'expression de RANK-L et contribue à la sécrétion de l'IL-17. L'IL-17 entraîne la sécrétion, par les macrophages, de cytokines inflammatoires stimulant ainsi la sécrétion de RANK-L (56,57).

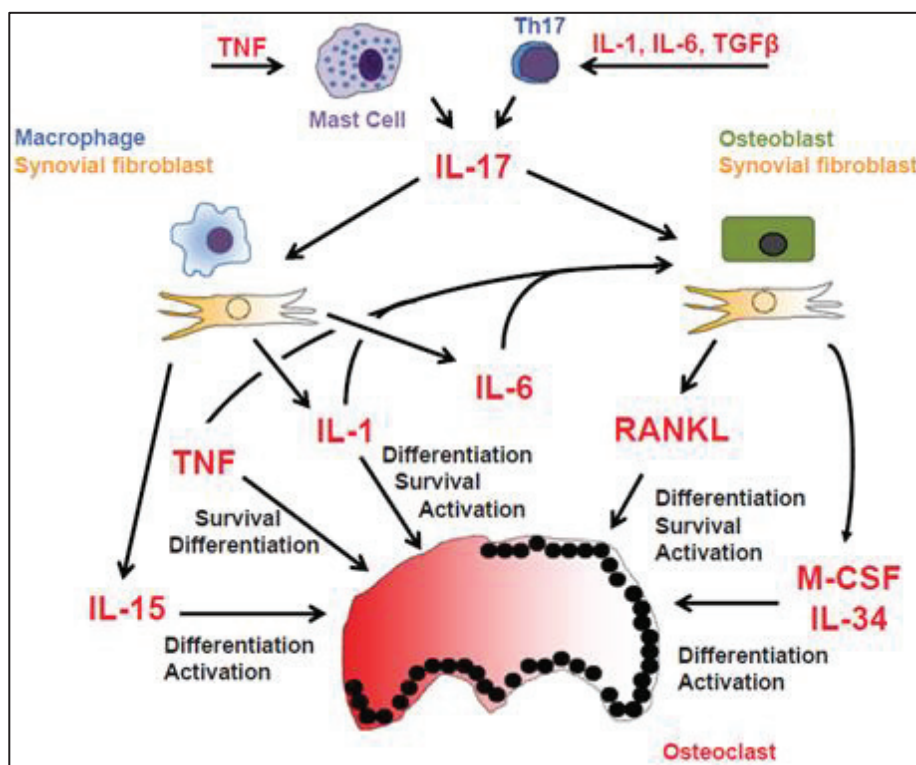


Figure 7 : Rôle des cytokines proinflammatoires dans l'ostéoclastogenèse (58)

#### d. Le rôle des cellules de l'immunité

##### Les lymphocytes T

Les lymphocytes T (LT), dont le rôle est connu depuis longtemps dans la pathogénie de la PR, occupent également une place importante dans le remodelage osseux. Les LT activés ont une activité pro-résorptive locale et systémique directe par la sécrétion de RANK-L soluble et indirecte via la sécrétion de cytokines inflammatoires telles que IL-1, IL-6, TNF $\alpha$  et IL-17 qui vont induire l'expression de RANK-L par les OB et FBS et donc l'ostéoclastogenèse (59).

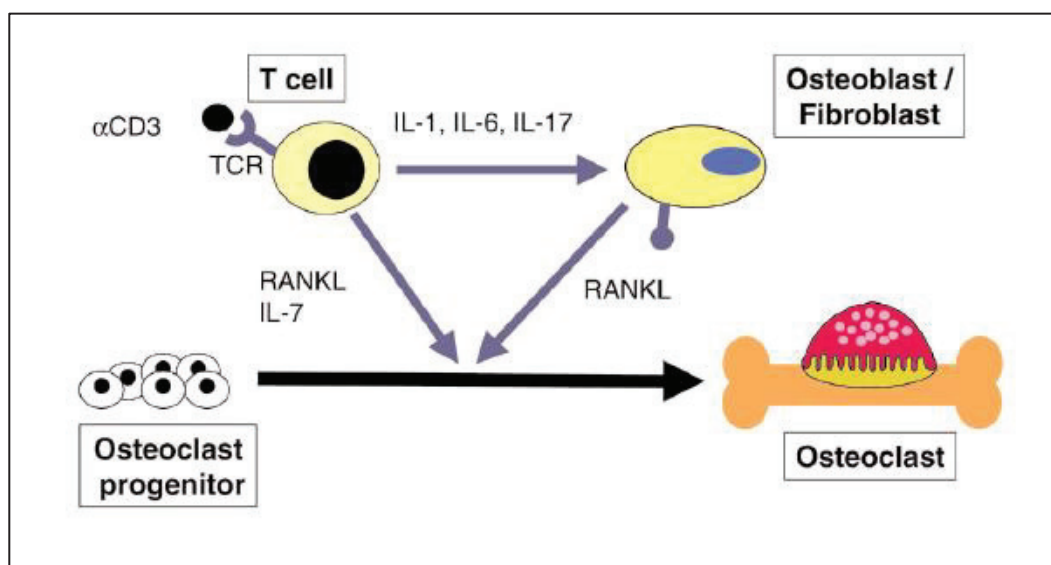


Figure 8 : Représentation schématique du rôle des lymphocytes T (59)

##### Les lymphocytes B

Les lymphocytes B (LB) longtemps considérés comme des cellules accessoires, occupent en réalité une place importante dans la physio pathogénie osseuse de la PR via la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-1, IL-10 et TNF $\alpha$ ) et de RANK-L soluble (60).

### e. Inhibition de la formation osseuse

Une autre hypothèse originale implique un défaut de différenciation et de maturation des chondrocytes et des ostéoblastes à l'interface entre la synoviale et l'os ce qui favoriserait la déminéralisation osseuse locale et généralisée. La suppression de la différenciation ostéoblastique implique différents mécanismes médiés par le  $TNF\alpha$  (61) :

- Une augmentation de l'apoptose des ostéoblastes (62),
- Une réduction des facteurs de transcription RunX2 et Ostérix (61),
- Une diminution de la sécrétion d'OPG,
- Une inhibition de la voie de signalisation Wnt via DKK-1 dont les taux sont augmentés par le  $TNF\alpha$  (63,64). Le DKK-1, sécrété par les FBS est un régulateur clé du remodelage osseux : il inhibe la voie de signalisation Wnt nécessaire à la néoformation osseuse (45) et joue un rôle majeur dans la destruction osseuse survenant dans les affections rhumatismales (50,63). Les taux sériques de DKK-1, plus élevés chez les patients atteints de PR, sont corrélés à la survenue d'érosions osseuses et à l'inflammation (65).

Un autre inhibiteur de la voie Wnt, la sclérostine, joue un rôle important dans l'inhibition de la formation osseuse (66) mais il n'existe pas de données sur son rôle dans la PR.

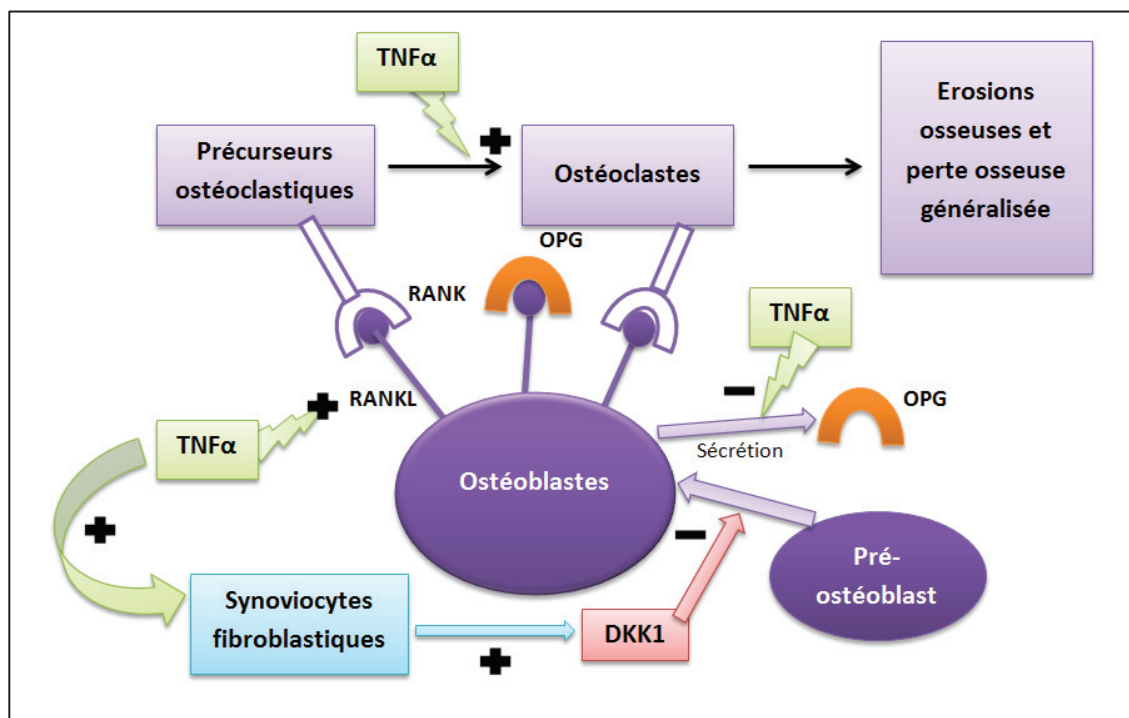


Figure 9 : Représentation schématique du processus d'inhibition osseuse conduit par le  $TNF\alpha$  (67)

## C. LES IMPLICATIONS THERAPEUTIQUES : LES BIOTHERAPIES

Depuis les quinze dernières années, la prise en charge thérapeutique de la PR a été révolutionnée par la mise au point d'un arsenal de thérapies ciblées grâce auxquelles le contrôle serré de l'inflammation (« tight control »), l'obtention de la rémission et la prévention des lésions structurales sont devenus des objectifs réalisables (9).

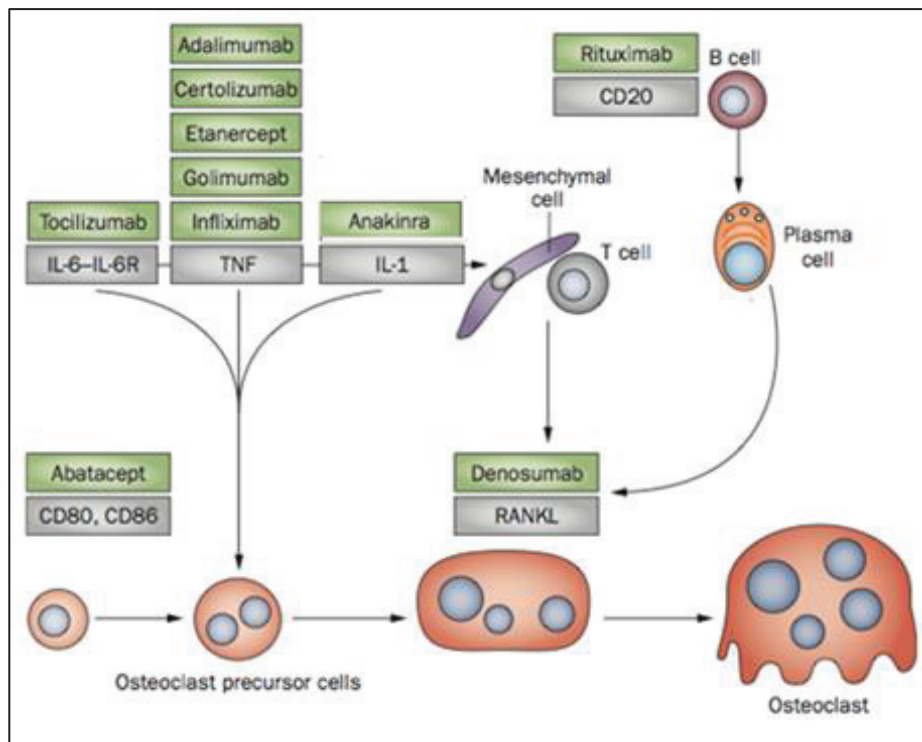


Figure 10 : Cibles des biothérapies sur la différenciation ostéoclastique et les érosions osseuses (68)

### a. Les traitements anticytokiniques

#### Les antiTNF $\alpha$

Les antiTNF $\alpha$  (Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Certolizumab Pegol, Golimumab), premiers traitements biologiques utilisés dans la PR, outre leur activité anti inflammatoire, ont un effet sur la résorption osseuse généralisée en agissant directement sur l'ostéoclastogénèse (69). Ils sont à l'origine d'une augmentation des marqueurs biologiques de formation osseuse et d'une diminution des marqueurs de résorption osseuse (70). Ils induisent également une diminution de l'expression de RANK-L et de DKK-1 (63).



L'efficacité des antiTNF $\alpha$  sur la perte osseuse systémique associée à la PR est observée essentiellement dans des études ouvertes de faibles effectifs, menées sur 6 à 24 mois, portant principalement sur l'Infliximab (70–72), l'Adalimumab (73) et l'Etanercept (74). Ces études montrent une stabilisation de la DMO à un an (70,72,73), voire une augmentation aux deux sites pour une seule étude (75).

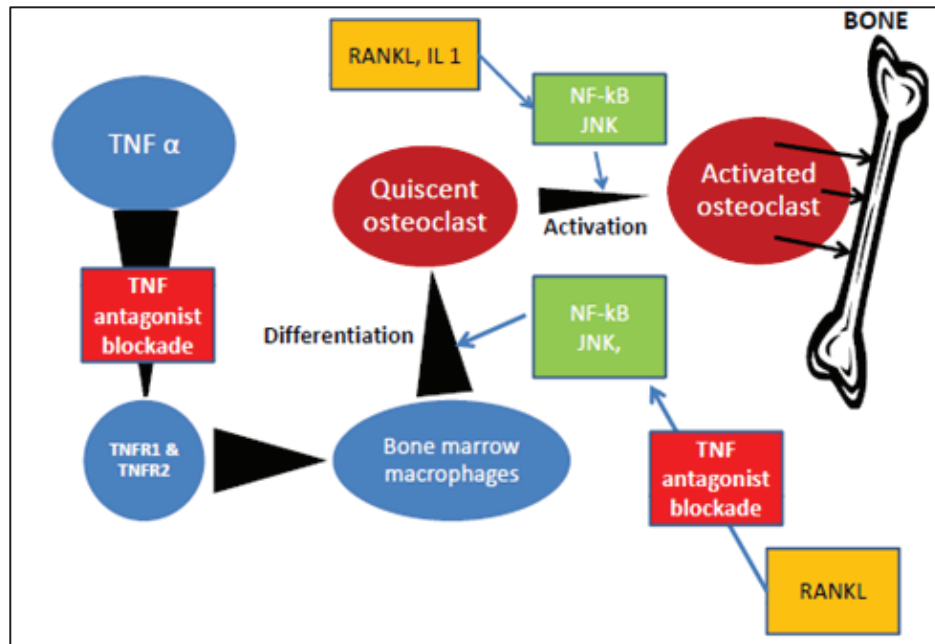


Figure 11 : Mécanismes d'action des antiTNF $\alpha$  (69)

### L'anti interleukine 6

Le Tocilizumab (TCZ), anticorps monoclonal anti récepteur de l'IL-6 (IL-6R) est un traitement efficace de la PR (76). De précédentes études ont démontré un effet positif du Tocilizumab sur le remodelage osseux avec une diminution des marqueurs de résorption osseuse (77,78) et une augmentation des marqueurs de formation osseuse (79). Il a été également montré que le DKK-1, déterminant clé dans l'aspect destructeur de la PR, diminuait chez les patients traités par TCZ et méthotrexate (80). Dans les deux seules études à notre disposition dans la littérature, le Tocilizumab ne semble pas entraîner de modification significative de la densité minérale osseuse (80,81).

### L'anti interleukine 1

L'Anakinra, antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1 Ra), a montré une efficacité clinique et radiologique satisfaisante dans la PR (82). Il semble être moins puissant que les antiTNF $\alpha$  (83) mais offre une alternative valable lorsque les autres biothérapies ne peuvent être utilisées. L'Anakinra pourrait partiellement prévenir l'augmentation des marqueurs de résorption osseuse chez des rongeurs ovariectomisés (84). Cependant, il n'existe pas à ce jour d'étude concernant l'effet de l'anti-IL1 sur la DMO des patients atteints de PR.

## **b. Les traitements anti-lymphocytaires**

### Anti-lymphocytes T

L'Abatacept (CTLA4-Ig), inhibiteur spécifique de la voie de co-stimulation CD80/86-CD28 entre les cellules présentatrices de l'antigène et les lymphocytes T, possède une activité anti ostéoclastique directe via la fixation de la molécule CTLA4-Ig sur le CD80/86 exprimée par les précurseurs ostéoclastiques (85) mais également indirecte en empêchant l'activation des LT (86). Des études expérimentales menées chez la souris suggèrent un effet anabolique de l'Abatacept associé à une augmentation de la DMO de l'os trabéculaire et cortical (87). Cependant, l'impact de l'Abatacept sur la DMO chez les patients atteints de PR n'a pas encore été évalué.

### Anti-lymphocytes B

Le Rituximab, anticorps monoclonal inhibant spécifiquement le récepteur CD20, possède une action cytotoxique sur les lymphocytes B. Il permet une diminution du nombre de cellules exprimant RANK dans la synoviale, une diminution de l'expression de RANK-L et donc une augmentation du rapport OPG/RANK-L dans le sérum (88). De précédentes études ont mis en évidence une diminution des marqueurs de résorption osseuse dans le sérum des patients atteints de PR et traités par Rituximab (89) ainsi qu'une tendance à l'augmentation de la DMO (90).

## D. JUSTIFICATIF ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

La physio pathogénie osseuse de la polyarthrite rhumatoïde est complexe mettant en jeu de nombreux acteurs cellulaires. Tout semble reposer sur le déséquilibre dans l'axe ostéoblastes-ostéoclastes conduit par le processus inflammatoire. Le contrôle de l'inflammation semble avoir un effet positif sur l'état osseux des pathologies inflammatoires (40). Les agents biologiques utilisés dans la PR agissent contre les médiateurs de l'inflammation impliqués dans la survenue des érosions et de la déminéralisation osseuse localisée et systémique. Ces thérapies ciblées ont prouvé leur efficacité aussi bien sur le contrôle de l'activité de la maladie que sur la prévention des lésions structurales (9,76,82,91–96). Cependant, leurs effets systémiques sur le tissu osseux ne sont pas clairement établis. Certaines données de la littérature suggèrent un rôle préventif des traitements biologiques sur l'ostéoporose observée au cours de la PR mais elles sont à interpréter avec prudence compte tenu de nombreuses limites méthodologiques telles que l'absence le plus souvent de groupe contrôle, de petits effectifs et une période de suivi limitée pour la plupart à 1 an (70–73). La majorité des études portent sur l'effet à court terme des antiTNF $\alpha$ , en particulier l'Infliximab, tandis que les données concernant les autres biothérapies sont très limitées. A ce jour, aucune étude n'a permis de comparer l'effet des différentes biothérapies sur la DMO. Les données à long terme sont rares (97,98).

---

**L'objectif principal de notre étude était d'étudier l'évolution de la densité minérale osseuse chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par biothérapie en comparaison aux patients traités par DMARD synthétiques seuls, suivis pendant 8 ans. L'objectif secondaire était de comparer l'effet des différentes biothérapies sur la densité minérale osseuse.**

---

# ARTICLE

# Long-term effect of biological therapies on bone mineral density for RA patients compared to patients treated by synthetic DMARD over an 8-year follow-up

## INTRODUCTION

Bone damage in rheumatoid arthritis (RA) is observed in three different forms: localized juxta-articular bone loss, bone erosions and generalized osteoporosis (4). Osteoporosis is a well-known extra articular manifestation in RA that may lead to decreased quality of life due an increase in the risk of fractures (5). Osteoporosis occurs mainly during the early stage of the rheumatism and is related to disease and inflammatory activities (15,16). Causes of osteoporosis in RA patients are multifactorial, including treatment with steroids, lack of mobility and systemic inflammation (33).

In their early stages, local and generalized bone losses share a common inflammation-driven pathway resulting from an imbalance between bone formation and bone resorption (40). Osteoclasts play a pivotal role in the development and progression of bone loss. This process is mainly mediated through the receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL) (49) which is up-regulated by numerous local and systemic pro inflammatory cytokines involved in the pathogenesis of RA including Tumor Necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6) but also immune cells such as T and B lymphocytes (8,51).

During the last decade, the different biological therapies used in RA have proven their efficacy on both disease activity control and bone erosions prevention (9,76,82,91–96). However, their effects on generalized bone loss are still unclear. Among the previous studies which suggest that biological therapies might reduce the rate of generalized bone loss in RA, we find few long-term studies (97,98). Most are short, with a small number of patients and are the result of heterogeneous methodologies (70–73).

They focus on the short-term effect of TNF $\alpha$  inhibitors in particular Infliximab but studies on the other biological therapies are scarce. As far as we know, no study comparing the effects of the different biological therapies has been made.

**Thus, our aim was firstly analyse in real world practice the effect of biological therapies on bone mineral density (BMD) for RA patients compared to patients treated by synthetic DMARD (disease modifying anti-rheumatic drugs) over an 8-year follow-up and secondly compare the effects of the different biological therapies on BMD.**

## METHODS

### Patients

The study participants were selected from a prospective, observational cohort of RA patients in Nice University Hospital between 2001 and 2016. The subjects received a regular clinical, biological, BMD measurement and radiological follow-up. This study obtained the authorization from the French national information science and liberties commission.

To be included in the study, patients had to be at least 18, be treated with biological and/or non-biological DMARD, meet the ACR/EULAR 2010 criteria (99), and have a dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) scan performed at baseline, before the initiation of the biological therapy, and at least once during the follow-up. Only patients benefitting from a BMD evaluation using a Hologic equipment were included.

Demographic variables, clinical and treatment characteristics were registered at each visit and the data collected.

Two groups were studied: patients treated by biological DMARD (Anakinra, Tocilizumab, Abatacept, Rituximab, Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Certolizumab Pegol and Golimumab) and patients treated with synthetic DMARD only (Methotrexate, Sulfasalazine, Leflunomide and Hydroxychloroquine).

Early menopause was defined for women younger than 40 years old. Erosive disease was defined by the radiographic presence of bone erosions at hands, wrist and/or feet level.

### Bone density

BMD was assessed at baseline, and after 1, 2, 3, 5 and 8 years of follow-up using the same DEXA equipment (Hologic QDR 4500A, Windows XP version 12.4, reference curves: NAHNES for hip and ISOS-OFELY-GENSET for spine). All standardized BMD measurements were performed at lumbar spine L1-L4 and hip (femoral neck and total hip). Results were expressed in g/cm<sup>2</sup>, T-score, Z-score.

Osteopenia was defined by a T-score between -1 and -2.5 SD and osteoporosis by a T-score below -2.5 SD, in accordance with the World Health Organization guidelines. Z-score was used in non-menopausal women.

## Statistical analysis

Statistical tests were performed using SAS (SAS enterprise Guide 5.1). A description of the data was created, indicating the average and standard deviation (SD) for quantitative data, and the frequency and percentage for qualitative variables. Only patients with BMD data at baseline and during the follow-up process were analysed. Missing data was not replaced. Data for both groups (biological and synthetic DMARD groups) was compared using the Student's t-test or Anova tests for quantitative variables and Chi-square tests for multi-modality variables. BMD values were compared at baseline and after 1, 2, 3, 5 and 8 years using the Student's paired t-test in each group. P-values  $\leq 0.05$  were considered statistically significant.

Linear regression analysis was used to investigate the effects of variables on relative change including the patient's age at the onset of the study, his/her sex, the disease duration, initial bone mass index, time elapsed between initial and final BMD measurements, radiographic joint damage, RF or anti-CCP positive, response to treatment, anti-osteoporosis treatment and prednisone uses.

Delta BMD values have been multiplied by 10 to obtain understandable coefficients. Only variables with p-values  $\leq 0.05$  were considered as predictors of BMD change. The absence of steroid, or its daily average dose, from 0 to 5 mg, from 5 to 10 mg and more than 10 mg/day, was taken into account.

## RESULTS

### Patients' characteristics at baseline

425 patients were screened. 312 active RA patients met the inclusions' criteria: 181 patients starting a biological therapy (85.1% of women,  $65 \pm 14$  years old) and 131 patients treated by synthetic DMARD only (86.3% of women,  $70 \pm 13$  years old). Comparison between included and excluded subjects for different data such as sex, age, disease activity and T-score did not show any significant difference (data not shown).

Baseline patient characteristics including demographic variables, clinical and therapeutic characteristics are shown in **Table 1**.

During the follow-up, 50.8% of patients benefited from one biological therapy only, 23.8% from two and 25.5% from three or more. Average duration of these treatments was  $55 \pm 41$  months.

Disease activity was statistically more important within the biological therapies group ( $p = 0.02$ ). Patients treated with biological DMARD appeared to be more subject to erosive disease than patients treated by synthetic DMARD only ( $p = 0.01$ ).

### Bone density

#### *Bone characteristics at baseline*

At baseline, 32 % of the patients treated with biological therapies and 29 % of the patients within the synthetic DMARD group had osteoporosis and respectively 11.6 % and 12.2% had a history of fractures. No significant difference was found between the two groups ( $p = 0.10$  and  $0.87$ ) (**Table 2 and 4**).

#### *BMD changes within the biological and synthetic DMARD groups over a 1, 2, 3, 5 and 8-year-follow-up*

Within the biological and synthetic DMARD groups, no statistically significant change of BMD was found at lumbar spine, femoral neck and total hip after a 1-year-follow-up (respectively  $p = 0.06$ ,  $0.43$ ,  $0.84$  and  $p = 0.08$ ,  $0.44$ ,  $0.75$ ) and 2-year- follow-up (respectively  $p = 0.66$ ,  $0.77$ ,  $0.45$  and  $p = 0.83$ ,  $0.74$ ,  $0.16$ ). At total hip level, a significant bone loss was found within the biological group between the initial measurement and the end of the 3- and 5-year-follow-up ( $p$ -values =  $0.01$ ) with no significant change at spine ( $p = 0.17$  and  $0.49$ ). In the synthetic DMARD group the loss occurred between the initial measurement and the end of the 5- and 8- year-follow-up ( $p$ -values =  $0.01$ )



while the lumbar spine BMD remained stable ( $p = 0.55$  and  $0.23$ ). There was no significant difference between patients treated by biological and synthetic DMARD at any time point (**Figure 1**).

#### **Factors associated with BMD change during the follow-up**

The univariate analysis showed a statistically significant association between BMD changes and age, anti-osteoporosis treatment use and the time elapsed between initial and final BMD measurements (data not shown).

The multivariate analysis showed no significant association between biological therapies use and BMD changes during the follow-up ( $p > 0.05$ ). On the contrary, age, sex, BMI, anti-osteoporosis treatment use, prednisone use and duration of follow-up were independently associated with change in BMD (**Table 3**).

#### **Fractures**

26 patients within the biological treatment group and 21 patients within the synthetic DMARD group had clinical fractures during the follow-up. 13 patients within the biological treatment group and 14 patients within the synthetic DMARD group had a vertebral fracture and respectively 14 and 12 patients had a non-vertebral fracture. No significant difference was found between the two groups ( $p = 0.69$ ) (**Table 4**).

#### **Comparison of biological therapies effects on bone mineral density**

No statistically significant difference was observed between the different biological therapies at lumbar spine level (data not shown). In univariate analysis, bone loss in patients treated by Tocilizumab was statistically lower at femoral neck level compared with TNF $\alpha$  inhibitors, Abatacept and Rituximab ( $p = 0.02$ ). This was also the case at total hip level in comparison with TNF $\alpha$  inhibitors and Abatacept ( $p = 0.05$ ) (**Figure 2**).

## DISCUSSION

In our study, which is one of the few studies to focus on the long-term effects of biological therapies on BMD changes (97,98), no difference in BMD changes at lumbar spine, femoral neck and total hip levels was found between biological DMARD patients and synthetic DMARD patients. In both groups, it was found that generalized bone loss at each of the three observed levels stabilized after 1 and 2-years follow-up whereas bone loss persisted at femoral neck and total hip levels over a 3, 5 and 8-years follow-up. Tocilizumab seems to be more effective than the other biological therapies. There was no difference in the number of fractures that occurred during follow-up between the patients treated with biological DMARD and those treated with synthetic DMARD.

Our results confirm the findings from previous studies where no significant difference was found according treatment regiment (TNF $\alpha$  inhibitors versus control group) (74,100). The Best study was designed to compare the effectiveness of four different therapeutic strategies, including patients treated with Infliximab. After one year of follow-up, no statistically significant difference in BMD changes was found between the four treatment groups (101). These results and ours suggest that biological and non-biological DMARD have a similar effect on BMD. Optimal control of the disease seems essential to stabilize and prevent the systemic bone loss observed in RA regardless of the treatment used. Dolan et al confirmed this hypothesis (102). In 40 RA patients treated with synthetic DMARD, the control of the disease was associated with a stabilization of the BMD after 2 years, confirming previous findings (15).

Biological therapies, by their action on pro-inflammatory cytokines that are involved in RA and in the decoupling of bone destruction and formation may explain their ability not only to suppress systemic inflammation but also to prevent bone loss (67,103,104). Our results during the first two years, as well as the data available in literature, support this hypothesis (70–73). The results reported in various studies concerning TNF $\alpha$  inhibitors vary depending on the criteria used such as the importance in the changes observed, the number of patients included, the doses of concomitant oral bisphosphonates or corticosteroid treatments. Yet all of them show there is no bone loss after one year in patients treated with Infliximab (70–72) and Adalimumab (73) or even an increase in BMD (75). These studies were conducted over short periods, (at most 1 year after the introduction of the biological therapy) unlike our study where the follow-up was continued over a longer period. The long-term results of our study confirm the findings of the only two studies published dealing with a long follow-up (97,98). Krieckaert and al found a significant decrease in BMD at hip level after 4 years while the lumbar spine BMD remained stable (98). Haugeberg and al

showed a significant bone loss at femoral neck and total hip levels after 5 and 10 years but no significant change at lumbar spine level, which confirms our results (97).

These results are supported by the data on bone markers. Several studies have shown that TNF $\alpha$  inhibitors induce a significant decrease in bone resorption markers such as the telopeptide C-terminal of collagen type I (CTX - I) (72,75,105) together with an increase in bone formation markers (Osteocalcin and type I collagen N-terminal pro-peptide) (106) over a short period. The study of the long-term impact of TNF $\alpha$  inhibitors on biochemical markers of bone remodelling has provided conflicting results (70) which suggests that TNF $\alpha$  inhibitors could have a preventive effect on systemic bone loss, essentially during the short period following their introduction.

The absence of protective effects after 3, 5 and 8 years could be accounted for by the fact that patients failed to comply with treatment once the disease was under control.

After two years, BMD seems to evolve regardless of the treatments introduced. Changes in BMD over time are mainly due to the classical osteoporosis risk factors such as age, sex and BMI. Once the inflammation is controlled, they seem to be more important than the effect of the treatments used in RA. Furthermore, some authors have suggested that the presence of ACPAs is associated with severe trabecular bone loss independently of the inflammatory process (107). The binding of ACPAs to citrullinated vimentin expressed in cells of the monocyte/macrophage lineage and also in osteoclast precursors, induces their differentiation and activation of bone resorption (104,108,109). In our study, no association was found between ACPAs+ and BMD changes.

Findings on the relationship between treatment response and BMD changes are contradictory. While Vis and al showed a favourable change of hip BMD in patients with a good EULAR response compared with non-responder (72), Marotte and al did not find any difference between responders and non-responders to Infliximab (71). These results confirm that TNF $\alpha$  inhibitors limit structural damage as well as juxta articular bone loss regardless of the treatment response (110,111). This data suggests that the biological DMARD may have a direct effect on bone in addition to their indirect effect through inflammation control. In our study, no association between treatment response and BMD changes was observed.

To our knowledge, this study is the first one comparing the effects of the different biological therapies on BMD changes. In Takahashi and al study, no statistically significant difference was observed between the BMD <70 % of YAM (Young Adult Mean) and BMD  $\geq$ 70 % of YAM groups ( $p = 0.67$ ) with respect to the type of biological therapies received and their duration (112). However, in their study, BMD was only measured once for each patient. Our study suggests a superiority of

Tocilizumab compared with the other biologic therapies. This may be explained by the fact that IL-6 receptor inhibitor acts directly on osteoclasts, independently of its anti-inflammatory actions, as demonstrated in experimental studies (113). Several studies have highlighted a beneficial effect of Tocilizumab on bone remodelling process (77–80) while only two studies have assessed the effect of Tocilizumab on BMD (80,81). In Briot and al study, no significant change of BMD was found within an active RA patients group treated by Tocilizumab in combination with methotrexate during 48 weeks (80), confirming the results of a previous Japanese prospective study (81).

The impact of biological therapies on fracture risk remains unclear. The positive effects of biological DMARD on fracture occurrence have not been demonstrated (22,114). Recently, two studies have suggested that the risk of non-vertebral fractures is similar in RA patients treated with TNF $\alpha$  inhibitors and patients treated with synthetic DMARD (114,115). In our study, the number of vertebral fracture that occurred during the follow-up period is probably underestimated because of their asymptomatic nature in most cases.

Data regarding prednisone effect on bone density is contradictory. Glucocorticoids are recognized as a powerful anti-inflammatory treatment frequently used in RA. They may induce osteoporosis (116,117) and increase the risk of clinical fractures (118,119). However, some evidence suggests that low-doses of corticosteroids given during a short term period may reduce generalized bone loss observed in RA patients (120,121) or even increase BMD (73,122). In a longitudinal study on 148 patients treated for early RA without biological therapy, the annual rate of bone loss seemed to be linked to the disease activity rather than to glucocorticoids after a one-year-follow-up (15) confirming previous findings (39). This challenges the idea that corticoids have a deleterious effect on bone especially in the particular context of complete removal of inflammation in RA patients. In our study, a negative effect was found at total hip level probably due to a long-term use of prednisone.

A weakness of our study was the lack of randomisation but the prospective BMD measurements, the synthetic DMARD group and its long-term period of follow-up are rarely found in preview studies. Furthermore, the subjects in our study are representative of patients met in real world practice. The main limitation in the comparison of the different biological therapies effects is the small number of patients in each group. BMD measurements at lumbar spine level may be affected by vertebral fractures, aortic calcifications and osteophytes. Another limitation on the vertebral fractures is the lack of systematic radiographs of spine or VFA (Vertebral Fracture Assessment) to track them. It is also the case in the previous studies.

To conclude, our study, among the first studies to take into account the different biological therapies used currently in RA and to compare their effects on BMD with synthetic DMARD, highlights a protective effect of biological DMARD on bone loss during the first two years of treatment only. The protective role of biological therapies seems to be similar to the non-biological DMARD one. Our results suggest that the effects of RA treatments on BMD changes during the first two years are related to the inflammatory and disease activity, underlining the importance of monitoring it efficiently. Once the inflammation is controlled, the impact of the classic osteoporosis risk factors on BMD changes appears to be more important. This must encourage us to diagnosed them and treat them in the early stages of the disease. Tocilizumab seems to be more effective than the other biological therapies, but further studies are necessary to confirm or infirm this tendency.

**Table 1: Baseline patients' characteristics**

	Total population	Biological treatment group	Synthetic DMARD group	<i>p-value</i>
<b>Variables</b>	n = 312	n = 181	n = 131	
<b>Demographic characteristics</b>				
Age (years) (mean ± SD*)	67 (14)	65 (14)	70 (13)	<b>0.01</b>
Women (n, %)	267 (85.6)	154 (85.1)	113 (86.3)	0.77
Postmenopausal women (n, %)	226 (84.6)	126 (81.8)	100 (88.5)	0.14
Early menopause (n, %)	21 (7.9)	8 (5.2)	13 (11.5)	0.06
BMI** (kg/m <sup>2</sup> ) (mean ± SD)	26.2 (5.40)	25.9 (5.6)	26.6 (5)	0.26
Current smoking (n, %)	81 (26)	53 (29.3)	28 (21.4)	0.12
Alcohol usage (n, %)	8 (2.6)	6 (3.3)	2 (1.5)	0.32
Familial history of femoral neck fracture (n, %)	20 (6.4)	12 (6.6)	8 (6.1)	0.85
<b>Clinical characteristics</b>				
Disease duration (years) (mean ± SD)	8.6 (9.4)	8.5 (9.3)	8.8 (9.5)	0.80
ESR (mm/h) (mean ± SD)	33.2 (29.4)	32.1 (28)	34.8 (31.3)	0.45
DAS 28 ESR (mean ± SD)	4.1 (2.2)	4.2 (1.5)	3.8 (1.4)	<b>0.02</b>
RF positive*** (n, %)	238 (78.3)	142 (80.2)	96 (75.6)	0.33
Anti-CCP positive (n, %)	178 (59.3)	113 (65.3)	65 (51.2)	<b>0.01</b>
Erosive disease (n, %)	207 (67.9)	133 (75.1)	74 (57.8)	<b>0.01</b>
<b>Therapeutic characteristics</b>				
<b>Biological DMARD</b>				
TNFα inhibitors (n, %)	119 (38.1)	119 (65.8)	0	
Anakinra (n, %)	8 (2.6)	8 (4.4)	0	
Tocilizumab (n, %)	15 (4.8)	15 (8.3)	0	
Abatacept (n, %)	20 (6.4)	20 (11.1)	0	
Rituximab (n, %)	19 (6.1)	19 (10.5)	0	
Synthetic DMARDs (n, %)	295 (94.6)	164 (90.6)	131 (100)	<b>&lt; 0.01</b>
Prednisone use (n, %)	240 (76.9)	145 (80.1)	95 (72.5)	0.12
Prednisone dose (mg/day) (mean ± SD)	6.6 (2.1)	6.5 (1.9)	6.7 (2.4)	0.58
Duration use (months) (mean ± SD)	81 (72)	82 (70)	80 (74)	0.94
Calcium and vitamin D3 supplement (n, %)	237 (76)	102 (77.9)	135 (74.6)	0.50
Anti-osteoporosis treatment (n, %)	117 (37.7)	74 (40.9)	43 (33.3)	0.18

\*SD: standard deviation; \*\* BMI: body mass index; \*\*\* RF: rheumatoid factor

**Table 2: Bone characteristics at baseline**

Variables	Biological treatment group	Synthetic DMARD group	<i>p-value</i>
Lumbar spine BMD (g/cm <sup>2</sup> ) (mean ± SD)	0.904 ± 0.164	0.918 ± 0.166	0.48
Femoral neck BMD (g/cm <sup>2</sup> ) (mean ± SD)	0.711 ± 0.131	0.690 ± 0.124	0.17
Total hip BMD (g/cm <sup>2</sup> ) (mean ± SD)	0.815 ± 0.152	0.811 ± 0.152	0.79
Lumbar spine t-score (mean ± SD)	-1.09 ± 1.46	-0.93 ± 1.55	0.36
Femoral neck t-score (mean ± SD)	-1.39 ± 1.13	-1.56 ± 1.05	0.18
Total hip t-score (mean ± SD)	-1.12 ± 1.23	-1.12 ± 1.11	0.95

**Table 3: Factors associated with bone density changes during the follow-up in multivariate linear regression**

Variables	Lumbar spine		Femoral neck		Total hip	
	Adj Beta [CI]*	p-value	Adj Beta [CI]*	p-value	Adj Beta [CI]*	p-value
Age	0.006 [-0.002 ; 0.014]	0.13	-0.005 [-0.012 ; 0.001]	0.10	-0.011 [-0.017 ; 0.005]	<b>0.01</b>
Male sex	0.027 [-0.250 ; 0.304]	0.15	0.147 [-0.066 ; 0.361]	0.18	0.234 [0.012 ; 0.457]	<b>0.04</b>
BMI**	-0.001 [-0.017 ; 0.020]	0.87	0.003 [-0.012 ; 0.017]	0.72	-0.023 [0.001 ; 0.038]	<b>0.01</b>
Time between initial and last BMD***	0.005[-0.026 ; 0.036]	0.75	-0.033 [-0.057 ; -0.008]	<b>0.01</b>	-0.029 [-0.054 ; -0.005]	<b>0.02</b>
Disease duration	0.001 [-0.011 ; 0.010]	0.97	-0.007 [-0.015 ; 0.002]	0.12	-0.001 [-0.014 ; 0.003]	0.19
FR and/or Anti-CCP positive	0.065[-0.187 ; 0.316]	0.61	0.170 [-0.025 ; 0.365]	0.09	-0.132 [-0.331 ; 0.067]	0.19
Erosive disease	-0.06 [-0.275 ; 0.154]	0.58	0.077 [-0.088 ; 0.242]	0.36	-0.033 [-0.201 ; 0.136]	0.70
Response to treatment	0.151 [-0.052 ; 0.354]	0.15	0.023 [-0.131 ; 0.177]	0.77	0.134 [-0.023 ; 0.291]	0.10
Treatment with biological therapy	0.161 [-0.048 ; 0.371]	0.13	0.007 [-0.152 ; 0.167]	0.93	0.156 [-0.007 ; 0.319]	0.06
Anti-osteoporosis treatment	0.3 [0.080 ; 0.519]	<b>0.01</b>	0.143 [-0.026 ; 0.311]	0.10	0.129 [-0.044 ; 0.303]	0.70
Prednisone use	0.073 [-0.159 ; 0.305]	0.54	-0.115 [-0.291 ; 0.062]	0.20	-0.207 [-0.386 ; -0.027]	<b>0.02</b>
BMD at baseline	-0.12 [-1,129 ; -0,022]	<b>0.04</b>	-1.801 [-2,522 ; -1,080]	<b>&lt;0.01</b>	-2.167 [-2,784 ; -1,550]	<b>&lt;0.01</b>

\*CI = confidence interval; \*\*BMI=Body Mass Index; \*\*\*BMD=Bone mineral Density

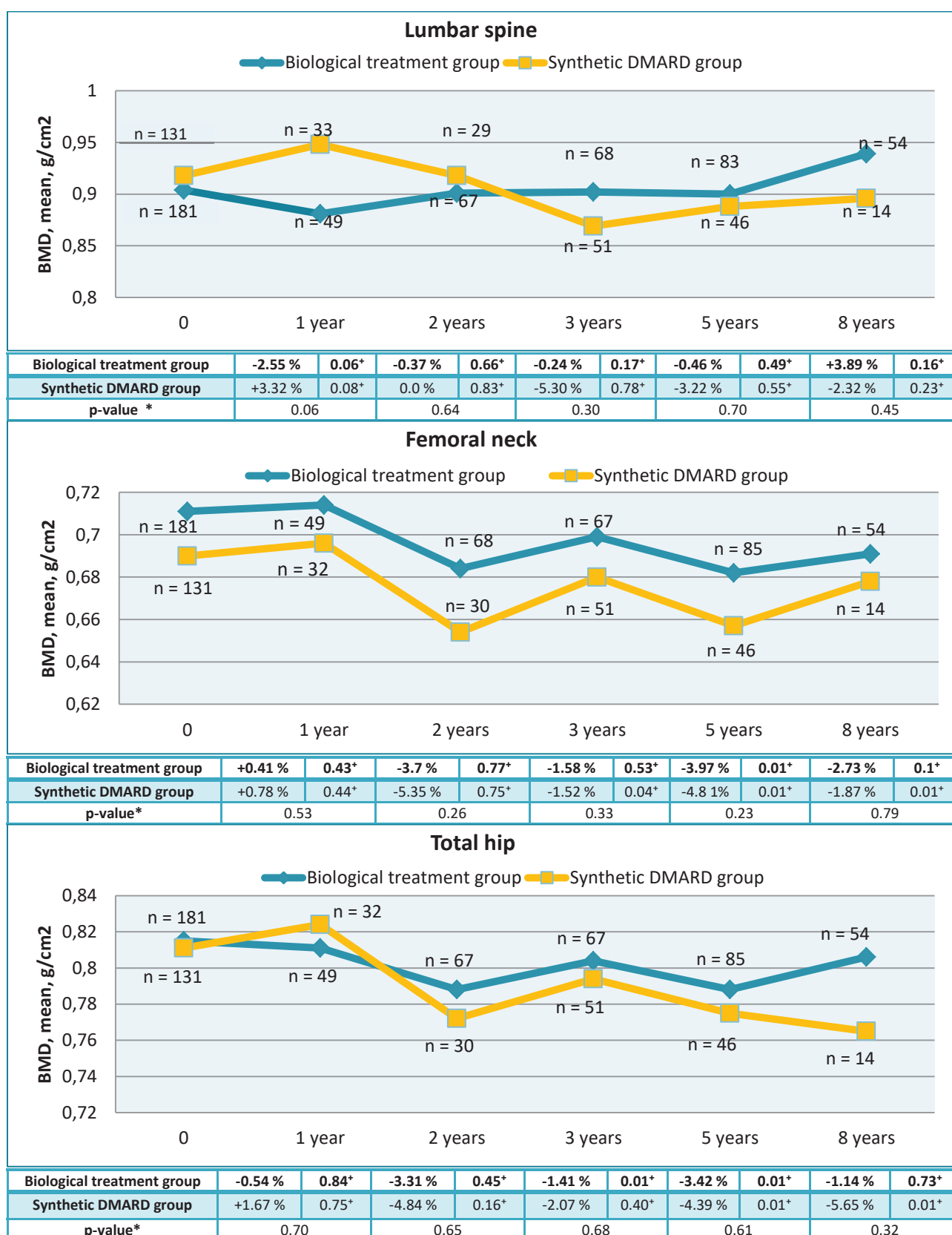
**Table 4: History of fractures and fracture events during the follow-up**

	n =	Biological treatment group	Synthetic DMARD group	p-value
History of fracture at baseline		<b>21 /181</b>	<b>16 /131</b>	0.87
	Vertebral fracture	10	4	
	Non vertebral severe fracture *	4	4	
	Minor fracture**	10	10	
Fracture events during the follow-up		<b>26 /181</b>	<b>21/131</b>	0.69
	Vertebral fracture	13	14	
	Non vertebral severe fracture *	5	6	
	Minor fracture**	9	6	

\*Femoral neck, proximal end of humerus, distal end of femur, proximal end of tibia, 3 ribs simultaneous, pelvic fracture excluding fractures of the cervical spine, skull, fingers and toes.

\*\* Fracture of the wrist, distal end of tibia and fibula

**Figure 1: Percentage change in bone mineral density (BMD) at lumbar spine, femoral neck and total hip levels over a 1, 2, 3, 5 and 8-years follow-up in the biological and synthetic DMARD groups**

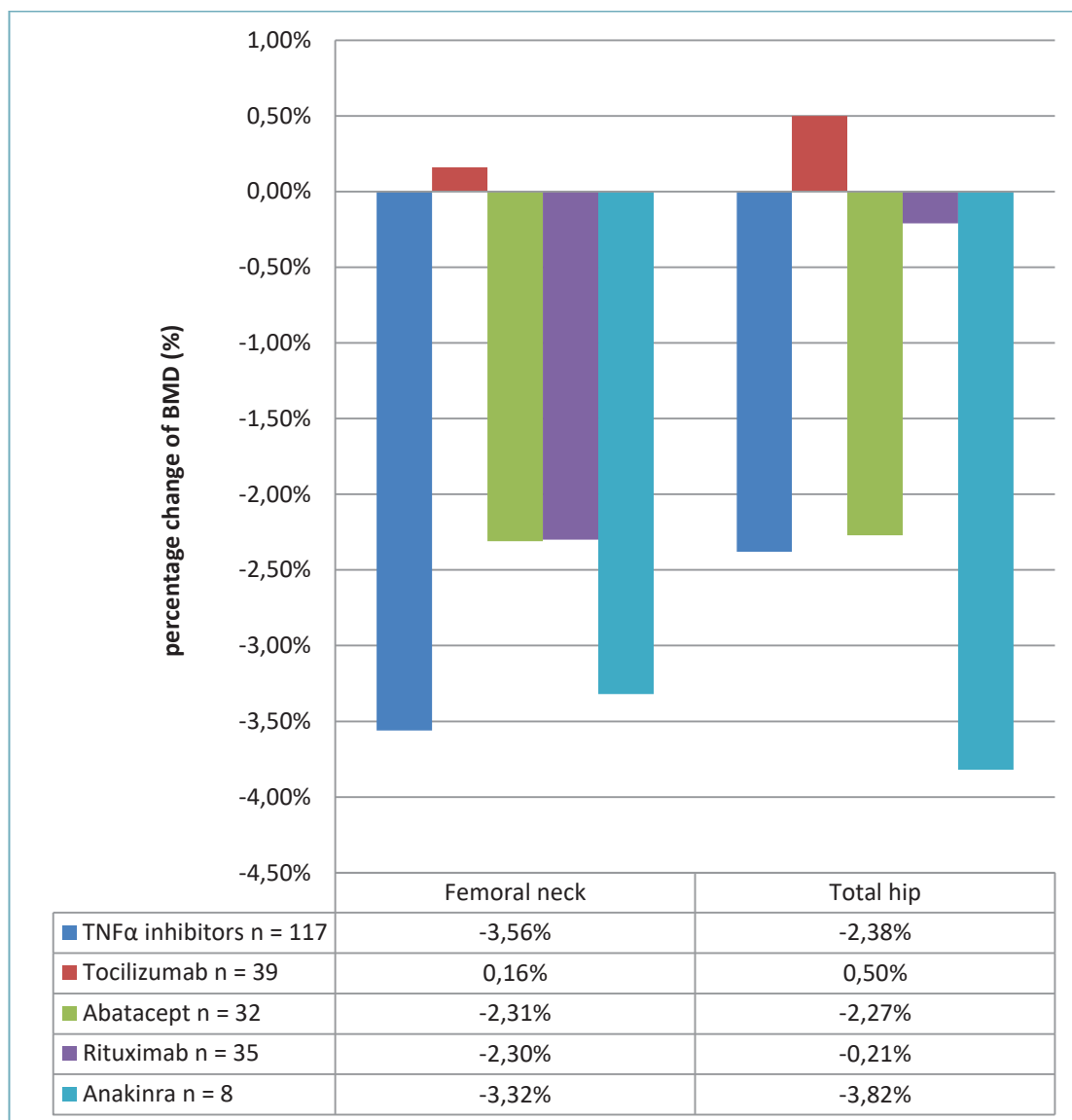


\*Comparison between the two groups

<sup>+</sup>Intragroup comparison between baseline and point of time



**Figure 2 : Comparison of biological therapies effects in BMD change at femoral neck and total hip levels**



## DISCUSSION DE LA THESE

Notre étude, qui est une des seules à ce jour à avoir étudié l'effet à long-terme des biothérapies sur la densité minérale osseuse (97,98), n'a pas mis en évidence de différence d'évolution de la DMO entre les patients traités par biothérapie et les patients traités par DMARDS synthétiques seuls. Dans les deux groupes, nous avons montré une stabilisation de la densité osseuse aux trois sites lors des deux premières années tandis qu'il existe une perte osseuse significative à 3, 5 et 8 ans au niveau du col fémoral et de la hanche totale. Notre étude, qui est la première à avoir comparé l'effet des différentes biothérapies, semble montrer une supériorité du Tocilizumab par rapport aux autres biothérapies. En ce qui concerne la survenue d'évènements fracturaires, nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre le groupe biothérapie et le groupe témoin.

Les résultats de notre étude confirment ceux de Seriola et al. Après 6 mois de suivi, aucune différence significative dans l'évolution de la DMO n'a été mise en évidence à la hanche et au rachis entre 20 patients traités par anti TNF $\alpha$  et 10 témoins stables sous Méthotrexate et corticoïdes  $\leq 7.5$ mg/j (74). Siu et al ont rapporté des résultats similaires. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre 345 patients traités par Infliximab et 302 témoins (100). L'étude BeSt, dans laquelle ont été prospectivement comparées 4 stratégies thérapeutiques, incluant un groupe recevant un traitement par Infliximab, n'a pas montré de différence d'évolution de la DMO parmi les quatre groupes après un an de suivi (101). Ces résultats, ainsi que les nôtres, suggèrent un effet similaire des deux types de traitement. Le contrôle optimal de la maladie semble essentiel pour stabiliser et prévenir la perte osseuse systémique quel que soit le traitement de fond instauré. Les données de Dolan et al confirment cette hypothèse. Chez 40 patients traités par DMARD synthétiques seuls, l'amélioration de l'activité de la maladie était associée à une stabilisation de la DMO après deux ans de suivi (102). De même, Gough et al ont montré chez 148 patients présentant une PR précoce qu'un contrôle efficace de l'inflammation par les traitements conventionnels résultait en une récupération partielle de la perte osseuse initiale (15).

Les biothérapies, de par leur action sur les cytokines proinflammatoires impliquées dans le découplage entre ostéoformation et ostéorésorption, pourraient, outre leur action anti inflammatoire, prévenir la perte osseuse systémique (67,103). Nos résultats durant les deux premières années de suivi ainsi que les données disponibles dans la littérature confirment cette hypothèse (70–73). En effet, bien que les résultats rapportés sous anti TNF $\alpha$  varient d'une étude à l'autre selon l'importance des modifications observées, le nombre de patients inclus ou les doses du traitement concomitant par corticoïdes oraux ou par bisphosphonates, toutes ces études montrent une absence de perte osseuse significative à 1 an chez les patients traités par Infliximab

(70–72) et Adalimumab (73) voire une augmentation de la DMO (75). L'ensemble de ces études sont menées sur de courte durée ne dépassant pas 1 an après l'instauration de la biothérapie contrairement à notre étude où le suivi était plus long.

Nos résultats à long terme confirment ceux des deux seules études menées sur 4 et 10 ans publiées à ce jour (97,98). Kriekaert et al ont montré chez 184 PR établies traitées par Adalimumab une diminution significative de la DMO à la hanche (-2.45%,  $p < 0.0001$ ) après 4 ans de suivi tandis que la DMO au rachis lombaire est restée stable (98). Haugeberg et al ont montré une perte osseuse significative au niveau du col fémoral et de la hanche totale à 5 ans et 10 ans de suivi sans changement significatif au niveau du rachis lombaire (97).

Ces données confortent celles relatives aux marqueurs osseux. Plusieurs études ont montré que les antiTNF $\alpha$  entraînaient à court terme une diminution significative des marqueurs de résorption osseuse tels que le telopeptide C-terminal du collagène de type I (CTX-I) (72,75,105), ainsi qu'une augmentation des marqueurs de formation osseuse (ostéocalcine et propeptide N-terminal du collagène de type I) (106). L'étude à plus long terme de l'impact des anti TNF $\alpha$  sur les marqueurs du remodelage osseux a apporté des résultats contradictoires (70). Ceci suggère que les antiTNF $\alpha$  pourraient avoir un rôle préventif sur la perte osseuse systémique essentiellement à court terme après leur instauration.

L'absence d'effet protecteur à 3, 5 et 8 ans pourrait s'expliquer par un défaut de compliance des patients lorsque la maladie est mieux contrôlée.

Après deux ans de suivi, la densité osseuse semble évoluer indépendamment des traitements de fonds instaurés. Les changements de la DMO au cours du temps sont davantage influencés par les facteurs de risques classiques d'ostéoporose tels que l'âge, le sexe et l'IMC que par l'activité de la maladie, le type de traitement et la réponse au traitement. Une fois l'inflammation contrôlée, ils semblent avoir un poids plus important que l'effet des traitements de fonds utilisés. De plus, certains auteurs suggèrent que la présence d'ACPA est associée à une perte osseuse trabéculaire sévère, indépendamment du processus inflammatoire (107). La liaison des ACPAs à la vimentine citrullinée, exprimée à la surface des précurseurs ostéoclastiques, induit leur différenciation et leur activation et donc la résorption osseuse (104,108,109). Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence d'association entre la présence d'ACPA et les changements de la DMO.

Les données de la littérature concernant la relation entre la réponse au traitement et les changements de la DMO sont contradictoires. Alors que Vis et al ont montré que la perte osseuse était moins importante au niveau de la hanche chez les patients répondeurs selon les critères

EULAR (European League Against Rheumatism) (72), Marotte et al n'ont pas mis en évidence de différence entre les patients répondeurs et non répondeurs (71). Ces résultats confirment ceux d'autres études montrant que les antiTNF $\alpha$  permettent de limiter les lésions structurales ainsi que la perte osseuse localisée péri articulaire indépendamment de la réponse au traitement (110,111). Ceci suggère que les traitements biologiques pourraient avoir, outre leur effet indirect en rapport avec le contrôle de l'inflammation, un effet direct sur l'os. Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence d'association entre la réponse au traitement et l'évolution de la DMO.

A notre connaissance, notre étude est la première à comparer l'effet des biothérapies sur les changements de la densité osseuse. Takahashi et al n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les patients dont la DMO moyenne était inférieure à 70% de la DMO moyenne des adultes jeunes et ceux dont la DMO moyenne était supérieure ou égale à 70 %, en ce qui concernait la durée d'exposition et le type de biothérapie reçue (112). Cette étude était limitée par l'absence de suivi avec une seule mesure de DMO pour chaque patient. Notre étude suggère une supériorité du Tocilizumab par rapport aux autres biothérapies. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que l'anti IL6 agit directement sur les ostéoclastes, indépendamment de son action anti-inflammatoire, comme cela a été démontré dans des études expérimentales (113). Plusieurs études ont mis en évidence un effet bénéfique du Tocilizumab sur les marqueurs du remodelage osseux (77–80) tandis que seulement deux études ont étudié l'effet du Tocilizumab sur la DMO (80,81). Briot et al n'ont pas mis en évidence de modification de la DMO chez les patients atteints d'une PR active traités par Tocilizumab en association avec le méthotrexate pendant 48 semaines (80) confirmant les résultats d'une étude prospective japonaise (81).

A ce jour, l'impact des biothérapies sur le risque fracturaire n'est pas clairement établi. Les données concernant la survenue d'évènement fracturaire sont rares, le plus souvent du fait d'une période de suivi trop courte. A notre connaissance, aucune étude n'a démontré à ce jour d'effet bénéfique des biothérapies sur le risque de fractures (22,114). Récemment, deux études suggèrent que le risque de fractures non vertébrales est le même parmi les patients atteints de PR traités par antiTNF $\alpha$  et DMARDs synthétiques (114,115). Dans notre étude, le nombre de fracture vertébrale survenue au cours du suivi est probablement sous-estimé du fait de leur caractère le plus souvent asymptomatique.

Les données concernant l'effet des corticoïdes sur la densité osseuse sont contradictoires. Ils possèdent un pouvoir anti-inflammatoire bien connu et sont fréquemment utilisés dans la PR. Les glucocorticoïdes peuvent augmenter la perte osseuse (123), entraîner une ostéoporose cortico-induite (116,117) et augmenter le risque fracturaire (118,119). Cependant, certaines données

suggèrent que de faibles posologies de corticoïdes données à court terme pourraient diminuer le risque de perte osseuse liée au processus inflammatoire chronique (120,121) voire même augmenter la DMO (62,105). Dans une étude transversale portant sur 84 patientes atteintes de PR, Sambrook et al ont montré que la perte osseuse rachidienne et fémorale était similaire entre 44 patientes recevant des glucocorticoïdes (9,6 % et 12,2 %) et 40 patientes non soumises à ce traitement (6,9 % et 8,9 %) (39). Dans une étude longitudinale portant sur 148 patients atteints de PR débutante sans biothérapie, suivis pendant au moins un an, la perte osseuse annuelle paraissait davantage corrélée à l'activité de la maladie qu'à la dose de glucocorticoïdes reçue. La suppression de l'activité de la maladie par l'utilisation optimale des corticoïdes stabilisait la densité osseuse (15). Tous ces résultats défont le concept d'effet délétère des corticoïdes sur l'os dans le contexte particulier de suppression complète de l'inflammation chez les patients atteints de PR. Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence d'effet bénéfique de la consommation de corticoïdes sur la densité osseuse mais un effet délétère uniquement au niveau de la hanche probablement du fait d'une durée d'exposition prolongée.

Les forces de notre étude incluent la mesure prospective de la DMO et le suivi à long terme. La principale limite est l'absence de randomisation rendue difficile d'un point de vue éthique. Afin de compenser cette limite, nous avons utilisé en tant que patients témoins des patients atteints de PR traités par DMARD synthétiques seuls. Ceci a pu induire un biais puisqu'ils ont une activité plus faible que les patients traités par biothérapie. Cependant, nos patients sont représentatifs de ceux rencontrés dans la pratique quotidienne. Une autre limite est l'impossibilité d'analyser les données sur les marqueurs du remodelage osseux ni les résultats du questionnaire HAQ du fait de nombreuses données manquantes. La comparaison de l'effet des différentes biothérapies a pour principale limite de petits effectifs dans chacun des groupes. Mais il s'agit de la première étude apportant des données comparatives. D'autre part, les mesures au rachis peuvent être faussées par la présence de fractures vertébrales, de calcifications aortiques, d'ostéophytes. Il s'agit là de limites classiques de la mesure de la DMO au rachis. Une limite concernant le diagnostic des fractures vertébrales est l'absence de dépistage systématique par radiographie standard ou VFA (Vertebral Fracture Assessment) ce qui est également le cas dans les études précédentes.

En conclusion, notre étude, qui est la première à prendre en compte les différentes biothérapies utilisées dans la polyarthrite rhumatoïde et à comparer leurs effets à ceux des traitements conventionnels, met en évidence un effet protecteur des traitements de fonds biologiques sur la perte osseuse durant les deux premières années de traitement. Ces résultats, obtenus à partir de patients rencontrés dans la pratique quotidienne, confirment les données parcellaires actuellement disponibles dans la littérature. L'effet protecteur des traitements biologiques semble être similaire à celui des DMARD synthétiques. Ces résultats suggèrent que l'effet de nos traitements de fonds sur la densité osseuse, durant les deux premières années, passe avant tout par un effet sur l'inflammation et l'activité du rhumatisme, soulignant l'importance d'un contrôle optimal de la maladie. Une fois l'inflammation contrôlée, les facteurs de risques classiques d'ostéoporose semblent reprendre le dessus et influencer davantage l'évolution de la densité minérale osseuse. Ceci doit nous inciter à les dépister et à les traiter dès le diagnostic et tout au long de la maladie. Enfin, le Tocilizumab, anticorps monoclonal anti récepteur de l'IL-6, semble être plus efficace que les autres biothérapies. Cependant, de futures études seront nécessaires afin de confirmer ou d'infirmer cette tendance.

## LEXIQUE

ACPA : anticorps anti-peptides citrullinés  
BMPs : Bone Morphogenic Proteins  
CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés  
CMO : contenu minéral osseux  
DMARDs: disease-modifying ant rheumatic drugs  
DKK-1 : Dickkopf  
DMO : densité minérale osseuse  
DS : déviation standard  
DXA : absorptiométrie biphotonique à rayons X  
FGF : Fibroblast Growth factor  
HAQ : Health Assessment Questionnaire  
IL: interleukine  
IMC : Indice de masse corporelle  
LB : lymphocytes B  
LT : lymphocytes T  
MCSF : macrophage colony-stimulating factor  
MMPs : métalloprotéases  
OB : ostéoblastes  
OC : ostéoclastes  
OP : ostéoporose  
OPG : ostéoprotégérine  
PR : polyarthrite rhumatoïde  
PTH : hormone parathyroïdienne  
RANKL: Receptor Activator of NF-κB ligand  
RIC : rhumatisme inflammatoire chronique  
TNF: tumor necrosis factor  
TRAF : TNF receptor-associated factor  
TRAP : phosphatase acide tartrate-résistante  
Wnt : Wingless

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1427-30.
2. Walsh NC, Crotti TN, Goldring SR, Gravallesse EM. Rheumatic diseases: the effects of inflammation on bone. *Immunol Rev.* 2005;208:228-51.
3. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21:907-27.
4. Roux C. Osteoporosis in inflammatory joint diseases. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2011;22:421-33.
5. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum.* 2000;43:522-30.
6. Westhovens R, Nijs J, Taelman V, Dequeker J. Body composition in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 1997;36:444-8.
7. Romas E, Gillespie MT, Martin TJ. Involvement of receptor activator of NFkappaB ligand and tumor necrosis factor-alpha in bone destruction in rheumatoid arthritis. *Bone.* 2002;30:340-6.
8. O' Gradaigh D, Ireland D, Bord S, Compston JE. Joint erosion in rheumatoid arthritis: interactions between tumour necrosis factor alpha, interleukin 1, and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) regulate osteoclasts. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:354-9.
9. Venkateshan SP, Sidhu S, Malhotra S, Pandhi P. Efficacy of biologicals in the treatment of rheumatoid arthritis. a meta-analysis. *Pharmacology.* 2009;83:1-9.
10. Deodhar AA, Woolf AD. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br J Rheumatol.* 1996;35:309-22.
11. Gravallesse EM, Manning C, Tsay A, Naito A, Pan C, Amento E, et al. Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis Rheum.* 2000;43:250-8.
12. Courvoisier N, Dougados M, Cantagrel A, Goupille P, Meyer O, Sibilia J, et al. Prognostic factors of 10-year radiographic outcome in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:R106.
13. Reneses S, González-Escribano MF, Fernández-Suárez A, Pestana L, Davila B, Wichmann I, et al. The value of HLA-DRB1 shared epitope, -308 tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphism, rheumatoid factor, anti-citrullinated peptide antibodies, and early erosions for predicting radiological outcome in recent-onset rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2009;36:1143-9.
14. Tobón G, Saraux A, Lukas C, Gandjbakhch F, Gottenberg JE, Mariette X, et al. First-year radiographic progression as a predictor of further progression in early arthritis: results of a large national French cohort. *Arthritis Care Res.* 2013;65:1907-15.



15. Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet Lond Engl.* 1994;344:23-7.
16. Laan RF, Buijs WC, Verbeek AL, Draad MP, Corstens FH, van de Putte LB, et al. Bone mineral density in patients with recent onset rheumatoid arthritis: influence of disease activity and functional capacity. *Ann Rheum Dis.* 1993;52:21-6.
17. Westhovens R, Dequeker J. Rheumatoid arthritis and osteoporosis. *Z Für Rheumatol.* 2000;59 Suppl 1:33-8.
18. Kroot EJ, Nieuwenhuizen MG, de Waal Malefijt MC, van Riel PL, Pasker-de Jong PC, Laan RF. Change in bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis during the first decade of the disease. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1254-60.
19. Huusko TM, Korpela M, Karppi P, Avikainen V, Kautiainen H, Sulkava R. Threefold increased risk of hip fractures with rheumatoid arthritis in Central Finland. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:521-2.
20. van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JWJ, Leufkens HGM, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3104-12.
21. Ørstavik RE, Haugeberg G, Mowinckel P, Høiseth A, Uhlig T, Falch JA, et al. Vertebral Deformities in Rheumatoid Arthritis: A Comparison With Population-Based Controls. *Arch Intern Med.* 2004;164:420.
22. Kim SY, Schneeweiss S, Liu J, Daniel GW, Chang C-L, Garneau K, et al. Risk of osteoporotic fracture in a large population-based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R154.
23. Straub RH, Cutolo M, Pacifici R. Evolutionary medicine and bone loss in chronic inflammatory diseases—A theory of inflammation-related osteopenia. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45:220-8.
24. El Maghraoui A, Rezqi A, Mounach A, Achemlal L, Bezza A, Ghozlan I. Prevalence and risk factors of vertebral fractures in women with rheumatoid arthritis using vertebral fracture assessment. *Rheumatology.* 2010;49:1303-10.
25. Furuya T, Kotake S, Inoue E, Nanke Y, Yago T, Kobashigawa T, et al. Risk factors associated with incident clinical vertebral and nonvertebral fractures in Japanese women with rheumatoid arthritis: a prospective 54-month observational study. *J Rheumatol.* 2007;34:303-10.
26. Bliuc D. Mortality Risk Associated With Low-Trauma Osteoporotic Fracture and Subsequent Fracture in Men and Women. *JAMA.* 2009;301:513.
27. Dennison E, Cooper C. Epidemiology of Osteoporotic Fractures. *Horm Res Paediatr.* 2000;54:58-63.
28. Martin JC, Munro R, Campbell MK, Reid DM. Effects of disease and corticosteroids on appendicular bone mass in postmenopausal women with rheumatoid arthritis: comparison with axial measurements. *Br J Rheumatol.* 1997;36:43-9.
29. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *The Lancet.* 359:1761-7.
30. Maravic M, Jouaneton B, Vainchtock A, Tochon V. Economic burden of osteoporosis in women: data from the 2008 French hospital database (PMSI). *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30:222-7.

31. Shibuya K, Hagino H, Morio Y, Teshima R. Cross-sectional and longitudinal study of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2002;21:150-8.
32. Hall GM, Spector TD, Griffin AJ, Jawad AS, Hall ML, Doyle DV. The effect of rheumatoid arthritis and steroid therapy on bone density in postmenopausal women. *Arthritis Rheum*. 1993;36:1510-6.
33. Cortet B, Guyot MH, Solau E, Pigny P, Dumoulin F, Flipo RM, et al. Factors influencing bone loss in rheumatoid arthritis: a longitudinal study. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18:683-90.
34. Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC, O'Dowd KJ. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev*. 1985;7:178-208.
35. Oelzner P, Schwabe A, Lehmann G, Eidner T, Franke S, Wolf G, et al. Significance of risk factors for osteoporosis is dependent on gender and menopause in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2008;28:1143-50.
36. Eggelmeijer F, Papapoulos SE, Westedt ML, Van Paassen HC, Dijkmans BA, Breedveld FC. Bone metabolism in rheumatoid arthritis; relation to disease activity. *Br J Rheumatol*. 1993;32:387-91.
37. Lane NE, Pressman AR, Star VL, Cummings SR, Nevitt MC. Rheumatoid arthritis and bone mineral density in elderly women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 1995;10:257-63.
38. Lems WF, Dijkmans BA. Should we look for osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis*. 1998;57:325-7.
39. Sambrook PN, Eisman JA, Champion GD, Yeates MG, Pocock NA, Eberl S. Determinants of axial bone loss in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1987;30:721-8.
40. Sambrook PN. The skeleton in rheumatoid arthritis: common mechanisms for bone erosion and osteoporosis? *J Rheumatol*. 2000;27:2541-2.
41. Debiais F., Cohen-Solal M. « pathologies osseuses métaboliques » 2014-2015/ cours n°1 p1.
42. Banerjee C, McCabe LR, Choi JY, Hiebert SW, Stein JL, Stein GS, et al. runt homology domain proteins in osteoblast differentiation: AML3/CBFA1 is a major component of a bone-specific complex. *J Cell Biochem*. 1997;66:1-8.
43. Komori T, Yagi H, Nomura S, Yamaguchi A, Sasaki K, Deguchi K, et al. Targeted disruption of Cbfa1 results in a complete lack of bone formation owing to maturational arrest of osteoblasts. *Cell*. 1997;89:755-64.
44. Nakashima K, Zhou X, Kunkel G, Zhang Z, Deng JM, Behringer RR, et al. The novel zinc finger-containing transcription factor osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation. *Cell*. 2002;108:17-29.
45. Glinka A, Wu W, Delius H, Monaghan AP, Blumenstock C, Niehrs C. Dickkopf-1 is a member of a new family of secreted proteins and functions in head induction. *Nature*. 1998;391:357-62.
46. . Lioté, C. Nguyen, T. Funck-Brentano, M. Cohen-Solal. (2011). « L'aube des biothérapies de l'ostéoporose et leur intérêt dans les rhumatismes inflammatoires ». In Marie-Christophe Boissier. *Biothérapies en rhumatologie* (2011). Paris : Springer. p 136. In.

47. Moester MJC, Papapoulos SE, Löwik CWGM, van Bezooijen RL. Sclerostin: current knowledge and future perspectives. *Calcif Tissue Int.* 2010;87:99-107.
48. Vernejoul M-C de, Marie P. *Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte.* Paris: Flammarion médecine-sciences; 2008.
49. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:3597-602.
50. Daoussis D, Andonopoulos AP. The emerging role of Dickkopf-1 in bone biology: is it the main switch controlling bone and joint remodeling? *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41:170-7.
51. Lipsky PE, Davis LS, Cush JJ, Oppenheimer-Marks N. The role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Springer Semin Immunopathol.* 1989;11:123-62.
52. Edwards CJ, Williams E. The role of interleukin-6 in rheumatoid arthritis-associated osteoporosis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2010;21:1287-93.
53. Polzer K, Joosten L, Gasser J, Distler JH, Ruiz G, Baum W, et al. Interleukin-1 is essential for systemic inflammatory bone loss. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:284-90.
54. De Benedetti F, Rucci N, Del Fattore A, Peruzzi B, Paro R, Longo M, et al. Impaired skeletal development in interleukin-6-transgenic mice: A model for the impact of chronic inflammation on the growing skeletal system. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3551-63.
55. Nakamura I, Jimi E. Regulation of Osteoclast Differentiation and Function by Interleukin-1. In: *Vitamins & Hormones* [Internet]. Elsevier; 2006 [cité 14 févr 2017]. p. 357-70. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0083672906740158>
56. Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, Matsuzaki K, Itoh K, Ishiyama S, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest.* 1999;103:1345-52.
57. Yago T, Nanke Y, Ichikawa N, Kobashigawa T, Mogi M, Kamatani N, et al. IL-17 induces osteoclastogenesis from human monocytes alone in the absence of osteoblasts, which is potently inhibited by anti-TNF- $\alpha$  antibody: A novel mechanism of osteoclastogenesis by IL-17. *J Cell Biochem.* 2009;108:947-55.
58. Braun T, Zwerina J. Positive regulators of osteoclastogenesis and bone resorption in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:235.
59. Gillespie MT. Impact of cytokines and T lymphocytes upon osteoclast differentiation and function. *Arthritis Res Ther.* 2007;9:103.
60. Yeo L, Toellner K-M, Salmon M, Filer A, Buckley CD, Raza K, et al. Cytokine mRNA profiling identifies B cells as a major source of RANKL in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:2022-8.
61. Gilbert L, He X, Farmer P, Rubin J, Drissi H, van Wijnen AJ, et al. Expression of the osteoblast differentiation factor RUNX2 (Cbfa1/AML3/Pebp2alpha A) is inhibited by tumor necrosis factor- $\alpha$ . *J Biol Chem.* 2002;277:2695-701.

62. Pascher E, Perniok A, Becker A, Feldkamp J. Effect of 1alpha,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub> on TNF alpha-mediated apoptosis of human primary osteoblast-like cells in vitro. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* 1999;31:653-6.
63. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med.* 2007;13:156-63.
64. Liu Y, Long L, Wang S, Guo J, Ye H, Cui L, et al. Circulating Dickkopf-1 and osteoprotegerin in patients with early and longstanding rheumatoid arthritis. *Chin Med J (Engl).* 2010;123:1407-12.
65. Wang S-Y, Liu Y-Y, Ye H, Guo J-P, Li R, Liu X, et al. Circulating Dickkopf-1 is correlated with bone erosion and inflammation in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38:821-7.
66. Lin C, Jiang X, Dai Z, Guo X, Weng T, Wang J, et al. Sclerostin mediates bone response to mechanical unloading through antagonizing Wnt/beta-catenin signaling. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2009;24:1651-61.
67. Marotte H, Miossec P. Prevention of bone mineral density loss in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNFalpha therapy. *Biol Targets Ther.* déc 2008;2(4):663-9.
68. Schett G, Gravallesse E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:656-64.
69. Sakthiswary R, Das S. The effects of TNF  $\alpha$  antagonist therapy on bone metabolism in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Curr Drug Targets.* 2013;14:1552-7.
70. Chopin F, Garnerio P, le Henanff A, Debiais F, Daragon A, Roux C, et al. Long-term effects of infliximab on bone and cartilage turnover markers in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:353-7.
71. Marotte H, Pallot-Prades B, Grange L, Gaudin P, Alexandre C, Miossec P. A 1-year case-control study in patients with rheumatoid arthritis indicates prevention of loss of bone mineral density in both responders and nonresponders to infliximab. *Arthritis Res Ther.* 2007;9:R61.
72. Vis M, Havaardsholm EA, Haugeberg G, Uhlig T, Voskuyl AE, van de Stadt RJ, et al. Evaluation of bone mineral density, bone metabolism, osteoprotegerin and receptor activator of the NFkappaB ligand serum levels during treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1495-9.
73. Wijbrandts CA, Klaasen R, Dijkgraaf MGW, Gerlag DM, van Eck-Smit BLF, Tak PP. Bone mineral density in rheumatoid arthritis patients 1 year after adalimumab therapy: arrest of bone loss. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:373-6.
74. Seriola B, Paolino S, Sulli A, Ferretti V, Cutolo M. Bone metabolism changes during anti-TNF-alpha therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1069:420-7.
75. Lange U, Teichmann J, Müller-Ladner U, Strunk J. Increase in bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha antibody: a prospective open-label pilot study. *Rheumatol Oxf Engl.* 2005;44:1546-8.
76. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Halland A-M, Vernon E, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-

- controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum.* 2011;63:609-21.
77. Karsdal MA, Schett G, Emery P, Harari O, Byrjalsen I, Kenwright A, et al. IL-6 receptor inhibition positively modulates bone balance in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-tumor necrosis factor therapy: biochemical marker analysis of bone metabolism in the tocilizumab RADIATE study (NCT00106522). *Semin Arthritis Rheum.* 2012;42:131-9.
  78. Hashimoto J, Garnero P, van der Heijde D, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, et al. Humanized anti-interleukin-6-receptor antibody (tocilizumab) monotherapy is more effective in slowing radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis at high baseline risk for structural damage evaluated with levels of biomarkers, radiography, and BMI: data from the SAMURAI study. *Mod Rheumatol.* 2011;21:10-5.
  79. Garnero P, Thompson E, Woodworth T, Smolen JS. Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: results from a substudy of the multicenter double-blind, placebo-controlled trial of tocilizumab in inadequate responders to methotrexate alone. *Arthritis Rheum.* 2010;62:33-43.
  80. Briot K, Rouanet S, Schaeffer T, Etchepare F, Gaudin P, Perdriger A, et al. The effect of tocilizumab on bone mineral density, serum levels of Dickkopf-1 and bone remodeling markers in patients with rheumatoid arthritis. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* 2015;82:109-15.
  81. Kume K, Amano K, Yamada S, Kanazawa T, Ohta H, Hatta K, et al. The effect of tocilizumab on bone mineral density in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2014;53:900-3.
  82. Bresnihan B. Treatment of rheumatoid arthritis with interleukin 1 receptor antagonist. *Ann Rheum Dis.* 1999;58 Suppl 1:196-98.
  83. Strand V, Sharp JT. Radiographic data from recent randomized controlled trials in rheumatoid arthritis: what have we learned? *Arthritis Rheum.* 2003;48:21-34.
  84. Kimble RB, Vannice JL, Bloedow DC, Thompson RC, Hopfer W, Kung VT, et al. Interleukin-1 receptor antagonist decreases bone loss and bone resorption in ovariectomized rats. *J Clin Invest.* 1994;93:1959-67.
  85. Axmann R, Herman S, Zaiss M, Franz S, Polzer K, Zwerina J, et al. CTLA-4 directly inhibits osteoclast formation. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1603-9.
  86. Bedi B, Li J-Y, Grassi F, Tawfeek H, Weitzmann MN, Pacifici R. Inhibition of antigen presentation and T cell costimulation blocks PTH-induced bone loss. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1192:215-21.
  87. Roser-Page S, Vikulina T, Zayzafoon M, Weitzmann MN. CTLA-4Ig-induced T cell anergy promotes Wnt-10b production and bone formation in a mouse model. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2014;66:990-9.
  88. Boumans MJH, Thurlings RM, Yeo L, Scheel-Toellner D, Vos K, Gerlag DM, et al. Rituximab abrogates joint destruction in rheumatoid arthritis by inhibiting osteoclastogenesis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:108-13.

89. Hein G, Eidner T, Oelzner P, Rose M, Wilke A, Wolf G, et al. Influence of Rituximab on markers of bone remodeling in patients with rheumatoid arthritis: a prospective open-label pilot study. *Rheumatol Int.* 2011;31:269-72.
90. S.Salvin, L. Quartuccio, M. Maset, L. Corazza, G. De Marchi, S. Lombardi, et al. Variations in lumbar spine and femoral BMD after rituximab therapy in active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;704.
91. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58:S126-135.
92. Tak PP, Rigby W, Rubbert-Roth A, Peterfy C, van Vollenhoven RF, Stohl W, et al. Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-year results from the randomised controlled trial IMAGE. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:351-7.
93. Pham T, Claudepierre P, Constantin A, Fautrel B, Gossec L, Gottenberg J-E, et al. Abatacept therapy and safety management. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* 2009;76 Suppl 1:S3-55.
94. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1400-11.
95. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343:1594-602.
96. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Bröll J, Balint G, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2817-29.
97. Haugeberg G, Helgetveit KB, Førre Ø, Garen T, Sommerseth H, Prøven A. Generalized bone loss in early rheumatoid arthritis patients followed for ten years in the biologic treatment era. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15:289.
98. Krieckaert CLM, Nurmohamed MT, Wolbink G, Lems WF. Changes in bone mineral density during long-term treatment with adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: a cohort study. *Rheumatol Oxf Engl.* 2013;52:547-53.
99. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2569-81.
100. Siu S, Haraoui B, Bissonnette R, Bessette L, Roubille C, Richer V, et al. Meta-analysis of tumor necrosis factor inhibitors and glucocorticoids on bone density in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis trials. *Arthritis Care Res.* 2015;67:754-64.

101. Güler-Yüksel M, Bijsterbosch J, Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Hulsmans HMJ, de Beus WM, et al. Changes in bone mineral density in patients with recent onset, active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:823-8.
102. Dolan AL, Moniz C, Abraha H, Pitt P. Does active treatment of rheumatoid arthritis limit disease-associated bone loss? *Rheumatol Oxf Engl.* 2002;41:1047-51.
103. Confavreux CB, Chapurlat RD. Systemic bone effects of biologic therapies in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2011;22:1023-36.
104. on behalf of the IOF Chronic Inflammation and Bone Structure (CIBS) Working Group, Zerbini CAF, Clark P, Mendez-Sanchez L, Pereira RMR, Messina OD, et al. Biologic therapies and bone loss in rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int.* 2017;28:429-46.
105. Torikai E. The effect of infliximab on bone metabolism markers in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2006;45:761-4.
106. Vis M, Wolbink GJ, Lodder MC, Kostense PJ, van de Stadt RJ, de Koning MHMT, et al. Early changes in bone metabolism in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2996-7.
107. Krishnamurthy A, Joshua V, Haj Hensvold A, Jin T, Sun M, Vivar N, et al. Identification of a novel chemokine-dependent molecular mechanism underlying rheumatoid arthritis-associated autoantibody-mediated bone loss. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:721-9.
108. Kleyer A, Finzel S, Rech J, Manger B, Krieter M, Faustini F, et al. Bone loss before the clinical onset of rheumatoid arthritis in subjects with anticitrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:854-60.
109. Harre U, Georgess D, Bang H, Bozec A, Axmann R, Ossipova E, et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest.* 2012;122:1791-802.
110. Emery P, Genovese MC, van Vollenhoven R, Sharp JT, Patra K, Sasso EH. Less Radiographic Progression with Adalimumab Plus Methotrexate Versus Methotrexate Monotherapy Across the Spectrum of Clinical Response in Early Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2009;36:1429-41.
111. Smolen JS, Han C, van der Heijde DMFM, Emery P, Bathon JM, Keystone E, et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:823-7.
112. Takahashi K, Setoguchi T, Tawaratsumida H, Arishima Y, Tominaga H, Ishidou Y, et al. Risk of low bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:269.
113. Axmann R, Böhm C, Krönke G, Zwerina J, Smolen J, Schett G. Inhibition of interleukin-6 receptor directly blocks osteoclast formation in vitro and in vivo. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2747-56.

114. Kawai VK, Grijalva CG, Arbogast PG, Curtis JR, Solomon DH, Delzell E, et al. Initiation of tumor necrosis factor  $\alpha$  antagonists and risk of fractures in patients with selected rheumatic and autoimmune diseases. *Arthritis Care Res.* 2013;65:1085-94.
115. Kim SY, Schneeweiss S, Liu J, Solomon DH. Effects of disease-modifying antirheumatic drugs on nonvertebral fracture risk in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2012;27:789-96.
116. van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2002;13:777-87.
117. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res.* 2010;62:1515-26.
118. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3224-9.
119. Steinbuch M, Youket TE, Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteoporos Int.* 2004;15:323-8.
120. Haugeberg G, Strand A, Kvien TK, Kirwan JR. Reduced loss of hand bone density with prednisolone in early rheumatoid arthritis: results from a randomized placebo-controlled trial. *Arch Intern Med.* 2005;165:1293-7.
121. Korczowska I, Olewicz-Gawlik A, Trefler J, Hrycaj P, Krzysztof Łacki J. Does low-dose and short-term glucocorticoids treatment increase the risk of osteoporosis in rheumatoid arthritis female patients? *Clin Rheumatol.* 2008;27:565-72.
122. Habib GS, Haj S. Bone mineral density in patients with early rheumatoid arthritis treated with corticosteroids. *Clin Rheumatol.* 2005;24:129-33.
123. Cortet B, Flipo RM, Blanckaert F, Duquesnoy B, Marchandise X, Delcambre B. Evaluation of bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis. Influence of disease activity and glucocorticoid therapy. *Rev Rhum Engl Ed.* 1997;64:451-8.



## SERMENT MEDICAL

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

## SUMMARY

**Introduction:** Secondary osteoporosis is a comorbidity of Rheumatoid Arthritis (RA). Previous studies have suggested that biological therapies may reduce the rate of generalized bone loss in RA. Most of them focus on the short-term effect of Tumor Necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ) inhibitors while the long-term effect of biological therapies is rarely studied. Our primary aim was to analyze the long-term effect of biological therapies on bone mineral density (BMD) for RA patients compared to patients treated by synthetic DMARD over an 8-year follow-up.

**Methods:** Patients were selected from a prospective, observational cohort of RA patients settings in Nice University Hospital between 2001 and 2016. To be included, patients had to meet the ACR/EULAR 2010 criteria and have a dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) scan performed at baseline, before the initiation of the biological therapy, and at least once during the follow-up. Two groups were studied: patients treated by biological therapies (TNF $\alpha$  inhibitors, Tocilizumab, Abatacept, Rituximab or Anakinra) and patients treated by synthetic DMARD only. Demographic, disease and treatment data were collected at each visit and BMD of the lumbar spine, femoral neck and total hip were assessed at baseline and after 1, 2, 3, 5 and 8 years.

**Results:** A total of 181 patients with active RA starting a biological therapy were included versus 131 patients treated by synthetic DMARD. In both groups, the BMD of the lumbar spine, femoral neck and total hip remained stable after a 2-year follow-up (respectively -0.37 %, p = 0.66 versus +0.02 %, p = 0.83, -3.70%, p = 0.77 versus -5.35%, p = 0.74 and -3.31 %, p = 0.45 versus -4.84%, p = 0.16), while a significant bone loss was found between initial measurement and 3, 5 and 8 -year- follow-up at femoral neck and total hip level. There was no significant difference between patients treated by biological and synthetic DMARD at any time point. Bone loss in patients treated by Tocilizumab were statistically lower at femoral neck level compared with TNF $\alpha$  inhibitors, Abatacept and Rituximab (p-values = 0.02), but also at total hip level, in comparison with TNF  $\alpha$  inhibitors and Abatacept (p-values = 0.05).

**Conclusion:** This study, among the first studies to take into account the different biological therapies used currently in RA, highlights the protective effect of both biological and non-biological DMARD on bone loss during the first two years of treatment with no significant difference between them. Our results suggest that the effects of RA treatments depend on the inflammatory and disease activity which must be monitored clearly. Tocilizumab seems to be more effective than the other biological therapies, but further studies are necessary to confirm or infirm this tendency.