

Fréquence de l'ostéoporose densitométrique chez les patientes atteintes de polyarthrite rhumatoïde

D. ACHELI, M. EL RAKAOUI, H. RAHMOUNI, A. MAMECHE, L. BENZID, H. DJOUDI, C. HAOUICHAT,

Service de Rhumatologie,
CHU Djillali Bounaâma, Douéra, Alger ;
Faculté de Médecine, Université Saad Dahlab – Blida.

Résumé

Introduction : L'ostéoporose (OP) est une des complications extra articulaires les plus fréquentes de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Cette affection rhumatismale chronique fait partie des facteurs de risque de l'ostéoporose généralisée et expose à un risque accru de fractures vertébrales et périphériques. **Objectif principal :** Évaluer la fréquence de l'ostéoporose densitométrique et identifier les variables associées à la baisse de la densité minérale osseuse (DMO). **Objectifs secondaires :** Etudier la DMO chez les femmes atteintes de PR. **Patients et Méthodes :** Etude transversale portant sur 215 femmes dont 99 étaient ménopausées et 116 non ménopausées, présentant une PR selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR). La mesure de la DMO a été effectuée par la méthode DEXA (Hologic QDR 2000) au niveau du rachis lombaire et à la hanche totale puis comparée à celle d'une population témoin de femmes saines d'âge, de masse corporelle et de statut gynécologique comparable. Nous avons exclu les PR associées à d'autres affections susceptibles d'entraîner une baisse de la DMO (endocrinopathies, diabète). **Résultats :** L'âge moyen des patientes était de $48,7 \pm 13,3$ ans alors que chez les témoins, il était de $48,4 \pm 14,2$, l'âge moyen de la ménopause était de $47,3 \pm 5,6$ ans et la durée moyenne de la ménopause était $13,2 \pm 9$. L'index de masse corporelle (IMC) était de $26,3 \pm 5,8$ kg/m² chez les cas et $27,14 \pm 4,8$ kg/m² chez les témoins. La durée d'évolution moyenne de la PR était de $7,03 \pm 10,1$ ans, le score moyen du DAS28 (Disease Activity Score) était de $4,49 \pm 1,31$ et le score HAQ (Health Assessment Questionnaire) moyen était de $1,14 \pm 0,8$. 91,2 % des patients prennent des corticoïdes à la dose moyenne de $5,87 \pm 2,91$ mg/jour et 82,3 % prenaient des traitements de fonds classiques. Les valeurs moyennes de la DMO au site vertébral et à la hanche étaient respectivement de $0,852 \pm 0,16$ g/cm² et de $0,779 \pm 0,16$ g/cm², elles étaient inférieures à celles de la population témoin dont les valeurs sont respectivement de $0,896 \pm 0,16$ g/cm² et de $0,863 \pm 0,14$ g/cm². La prévalence de l'ostéoporose était plus élevée aussi bien au rachis qu'à la hanche dans le groupe PR que chez les témoins (26,51% versus 17,12% au rachis et 23,8 % versus 6,8 % à la hanche). **Conclusion :** La polyarthrite rhumatoïde constitue un facteur de risque évident de l'ostéoporose corticostéroïdienne généralisée et donc de fractures vertébrales et périphériques. Cependant, il est indispensable d'évaluer et de prévenir cette perte osseuse dans les rhumatismes inflammatoires chroniques afin d'éviter les complications qui aggraveraient l'altération de la qualité de vie.

Abstract

Background. Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic and chronic inflammatory disease that has been associated with disability and several extra-articular complications such as generalized osteoporosis. Decreased Bone mineral density (BMD) lead to an increased risk of both hip and vertebral fractures in women with RA. **Objectives:** to evaluate frequency of osteoporosis in women with RA and to quantify the BMD and examine variables associated with low BMD in patients with RA. **Methods.** Transversal study based on a group of 215 women (116 non-menopausal and 99 menopausal women with RA). All the patients fulfilled the 1987 criteria of the American College of Rheumatology for RA diagnosis. The dual-energy X ray absorptiometry (DXA) method (Hologic QDR 2000) was used to measure BMD in the anteroposterior lumbar spine (L1-L4) and left hip, and clinical data were collected. The results are compared with those of the control group made of healthy women. **Results.** Mean age of the patients was 48.7 ± 13.3 years and body mass index (BMI) was 26.3 ± 5.8 Kg/m². Median disease duration was 7.03 ± 10.1 years. Mean disease activity score (DAS28) was 4.49 ± 1.31 , and mean Health Assessment Questionnaire score (HAQ) was 1.14 ± 0.8 . 91.2% of our patients take an average of 5.87 ± 2.91 mg/day of corticosteroids whereas 82.3% of our patients take DMARDs. The mean values of the spine and hip BMD are respectively of 0.852 ± 0.16 g/cm² and 0.779 ± 0.16 g/cm², they're inferior to those of the control group which mean values are respectively of 0.896 ± 0.16 g/cm² and 0.863 ± 0.14 g/cm² ($p < 2.10^{-4}$, $p < 9.10^{-6}$). The prevalence of osteoporosis at lumbar spine and hip are respectively 26.51% versus 17.12%, $p < 10^{-2}$ and 23.8% versus 6.8%, $p < 10^{-6}$. **Conclusion.** This study suggests the magnitude of the osteoporosis problem in female RA population and confirms the BMD reduction in RA, independently of the menopause and current use of corticosteroids.

>>> Mots-clés :

Polyarthrite rhumatoïde, ostéoporose, densitométrie

>>> Key-words :

Rheumatoid arthritis, osteoporosis, BMD

Introduction :

Plusieurs complications extra-articulaires peuvent survenir au cours de l'évolution de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Cependant, l'ostéoporose est l'une des complications les plus fréquentes et on distingue deux types dont l'une est locale (ostéoporose régionale autour des articulations enflammées, en particulier les épiphyses métacarpiennes et métatarsiennes), et l'autre généralisée (ostéoporose systémique), responsable d'une augmentation du risque de fracture [1]. La diminution de la densité osseuse au cours de la PR est un déterminant important du risque fracturaire.

Il a été observé que le risque de fracture est doublé en cas de PR, et qu'il est le même chez les hommes et les femmes ; le risque était comparable chez les sujets qui n'avaient jamais reçu de corticoïdes par rapport aux autres [2,3]. Le risque relatif d'avoir au moins une fracture vertébrale dans une population souffrant de PR varie de 1,7 à 6,2 [4,5]. Aucune étude ne retrouve de relation claire entre la dose cumulée de corticoïdes et la présence de fractures vertébrales.

De plus, ces fractures peuvent s'observer au cours de la première année de la maladie, jusqu'à 30 % des cas [6]. La maladie double le risque d'ostéoporose densitométrique [7-9]. L'ostéoporose de la PR résulte essentiellement de l'inflammation : les paramètres de l'activité de la maladie sont associés avec une densité osseuse basse, et les scores de destruction articulaire sont inversement corrélés avec la densité osseuse. L'inflammation stimule l'ostéoclastogénèse [3]. La synovite est une source de cytokines inflammatoires (TNF, IL1, IL6, IL17), qui favorisent la différenciation ostéoclastique, par l'intermédiaire du Rank Ligand [10-12]. Par ailleurs, d'autres facteurs interviennent dans la survenue de l'ostéoporose à savoir la corticothérapie et les anticorps anti-protéines citrullinées (anti-CCP) qui stimulent d'une façon indépendante la résorption osseuse en induisant la différenciation des ostéoclastes d'où l'augmentation de l'activité et du nombre des ostéoclastes [13,14].

Cette étude a pour objectif de déterminer la fréquence de l'ostéoporose densitométrique et d'identifier les variables associées à la baisse de la DMO chez les patients atteints de la PR.

Patients et méthodes :

Il s'agit d'une étude transversale, prospective, observationnelle, monocentrique ayant inclus des patients non apparentés, âgés de plus de 18 ans présentant une PR avérée selon les critères de l'ACR/EULAR 2010 [15] ou ACR 1987 [16].

L'étude a été conduite au service de rhumatologie de l'hôpital Djillali Bounaâma de Douéra, de janvier 2010 à décembre 2012. Les caractéristiques sociodémographiques du patient et de la maladie ont été recueillies sur un questionnaire lors du recrutement. L'activité de la maladie est évaluée par le DAS28 [17,18].

Les destructions ostéo-cartilagineuses ont été évaluées par le score de Sharp modifié par Van Der Heide [19]. La capacité fonctionnelle a été évaluée par l'indice HAQ [20].

La mesure de la densité minérale osseuse (DMO) a été effectuée par la méthode DEXA (Hologic QDR 2000) au niveau du rachis lombaire et à la hanche totale puis comparée à celle d'une population témoin de femmes saines, d'âge, de masse corporelle et de statut gynécologique comparable. Nous avons exclu les PR associées à d'autres affections susceptibles d'entraîner une baisse de la DMO (endocrinopathies, diabète). Cette mesure n'a pas été effectuée chez cinq patientes car elles étaient porteuses de prothèse totale de hanche bilatérale. Seules les patientes adhérentes après consentement libre et éclairé ont été recrutées.

Analyse statistique :

L'analyse statistique a fait appel à deux méthodes : les variables qualitatives ont été analysées sous forme de pourcentages, les variables quantitatives sous forme de moyennes et d'écart-types. Les moyennes ont été comparées par le test de Student et les pourcentages par le test de khi-2. Le logiciel utilisé au cours de l'étude est le SPSS Statistics 13. Le seuil de signification a été fixé à 5 %.

Résultats :

Deux cent quinze (215) patientes ont été incluses dont 116 (53,95 %) femmes non ménopausées (NMNP) et 99 (46,04 %) ménopausées (MNP).

Statut anthropométrique et gynécologique des patientes et témoins (tableau 1) :

L'âge moyen des patientes atteintes de PR était identique à celui des témoins ($48,7 \pm 13,3$ ans vs $48,4 \pm 14,2$; $p = 0,82$). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre l'âge de survenue de la ménopause chez les malades et les témoins ($47,3 \pm 5,6$ vs $47,1 \pm 4,9$ ans, $p=0,72$), la durée de la MNP ($13,2 \pm 9$ vs $13,3 \pm 8,9$; $p=0,9$) et l'index de masse corporelle (IMC) est de $26,24 \pm 5,8$ kg/m² chez les cas et $27,14 \pm 4,8$ kg/m² chez les témoins.

¹disease-modifying antirheumatic drugs (NDR)

	PR n=215	TM n=223	P value
Age moyen (ans)	48,7 ± 13,3	48,4 ± 14,2	0,82
Age moyen de la MNP (ans)	47,3 ± 5,6	47,1 ± 4,9	0,72
Durée moyenne de la MNP (ans)	13,2 ± 9	13,3 ± 8,9	0,93
IMC moyen (kg/m ²)	26,2 ± 5,8	27,1 ± 4,8	0,07

Tableau 1 : Statut anthropométrique et gynécologique des patientes et témoin

Caractéristiques cliniques, para cliniques de l'affection et traitement (tableau 2) :

La durée d'évolution moyenne de la PR était de 7,03 ± 10,08 ans, le score moyen du DAS28 était de 4,49 ± 1,31 et le HAQ moyen 1,14 ± 0,8.

69 % des patientes avaient une atteinte structurale, et plus des 2/3 avaient un syndrome inflammatoire avec une vitesse de sédimentation globulaire moyenne de 41,5 ± 27 mm à la première heure et un taux de CRP moyen de 14,9 ± 17,7 mg/l. La sérologie rhumatoïde était positive chez la majorité des patientes : 61 % avaient des Facteurs Rhumatoïdes (FR) positifs et 79 % avaient des anticorps anti-peptides citrullinés cycliques de 2ème génération (anti-CCP2). La corticothérapie était prescrite à la dose moyenne de 5,87 ± 2,91mg/jour chez 91,2 % des patients et 82,3 % prenaient un traitement de fond conventionnel (csDMARDs).

Caractéristiques	Moyenne ± DS
Durée moyenne de l'évolution (années)	7,03 ± 10,08
Score DAS 28 moyen	4,49 ± 1,31
Score de Sharp modifié (médiane) 0-448	40 [2- 150]
Érosive (%)	69,2
HAQ moyen (0-3)	1,142 ± 0,8
% des patientes avec FR (UI/ ml)	61
% des patientes avec ACPA 2 (UR/ml)	79
VS (mm/H1)	41,54 ± 26,9
CRP (mg/l)	14,93 ± 17,7
% des patients sous Corticoïdes	91,2
% des patients sous csDMARDs	82,3

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques, para cliniques de l'affection et traitement

Profil densitométrique des deux groupes (tableau 3) :

La DMO des patientes atteintes de PR était significativement plus basse que celle de la population témoin aussi bien au site vertébral qu'à la hanche. La DMO était réduite de 4,4 % au rachis et de 8,4 % à la hanche. La prévalence globale de l'ostéoporose densitométrique et de l'ostéopénie étaient significativement plus élevée dans le groupe des malades que dans le groupe des témoins (33,5 % vs 18,5 %, p<4,10⁻⁴ ; 48,8% vs 41,9 % , p<0,1) (figure 1).

Par ailleurs, la fréquence de l'OP densitométrique au niveau du rachis et de la hanche était également significativement plus élevée chez les malades que chez les témoins (26,51 % versus 17,12 %, p<10⁻⁶ au rachis et 23,8 % versus 6,76 % à la hanche, p<4,10⁻⁴) (figure 2).

	PR n=215	Témoins n=223	P value	Réduction de la BMD
BMD Rachis g/cm ²	0,852 +/-0,16	0,896 +/- 0,16	0,003	4,4%
BMD Hanche g/cm ²	0,779 +/- 0,16	0,863 +/- 0,14	10 ⁻⁶	8,4%
Rachis:				
Tsc	-1,438 +/-1,45	-1,013 +/- 1,47	0,002	
Zsc	-0,672 +/-1,22	- 0,261 +/- 1,20	0,0004	
Hanche:				
Tsc	-1,357 +/- 1,44	0,588 +/- 1,30	10 ⁻⁶	
Zsc	-0,797 +/-1,28	-0,022 +/- 1,16	10 ⁻⁶	

Tableau 3 : Profil densitométrique des cas et des témoins

Étude de la corrélation entre la BMD et les paramètres de l'affection (tableau 4) :

Parmi les facteurs étudiés, en utilisant la corrélation et l'analyse en régression linéaire multiple de la BMD (Bone Mineral Density) en fonction des paramètres de la PR ; l'ancienneté de la maladie, l'IMC, l'activité de la maladie, le handicap fonctionnel ainsi que l'atteinte structurale étaient significativement corrélés au risque d'ostéoporose.

Discussion

La réduction de densité osseuse au cours de la PR par rapport à la population générale est de 2 à 17% à la hanche, et de 0 à 10% au rachis. Cette variation est en rapport avec la durée d'évolution de la maladie, la proportion de femmes ménopausées étudiée, et la prise de corticoïdes^[1,2]. En effet, la présente étude, objective une réduction de la masse osseuse aussi bien au rachis (4,4%), qu'à la hanche (8,4%), dans le groupe PR comparativement au groupe témoins. Au niveau de la hanche, cette réduction était corrélée à l'IMC, la durée de la ménopause, l'activité de la maladie, le handicap fonctionnel et l'atteinte structurale par contre au niveau du rachis, elle était corrélée uniquement à l'IMC et à la durée de la ménopause. Nos résultats corroborent ceux de plusieurs études transversales et longitudinales. En l'absence de corticothérapie, la réduction de densité os-

seuse par rapport à des témoins a été chiffrée à 6,9% sur le rachis lombaire et à 8,9% sur le col fémoral par Sambrook et coll^[21]. Hall et coll. ont montré que si la densité osseuse rachidienne était comparable chez 195 femmes atteintes de PR et 597 témoins, celle du col fémoral était abaissée de 6,9% dans le groupe PR^[22].

De même, un travail longitudinal de Gough et coll. a montré, chez 167 patients atteints de PR récente (évoluant depuis moins de deux ans), que la perte osseuse, en l'absence de toute corticothérapie, était significative (- 2,8% par an versus -0,3% chez les témoins sur le col fémoral et -3,2% versus -0,5% sur le trochanter) ; et corrélée aux marqueurs de la résorption (pyridinolines) et surtout à la CRP ($r=0,41$; $p < 0,005$). Après trois ans de suivi, la perte osseuse atteint 10% sur le col fémoral pour les patients dont la CRP moyenne (établie sur quatre dosages) est supérieure à 200 mg/l, contre seulement 2,5% pour les patients dont la CRP est < 200 mg/l^[23,24]. La même équipe a montré récemment que la perte osseuse était influencée par le polymorphisme allélique du récepteur de la vitamine D^[25].

Enfin dans une autre étude finlandaise, Kröger H et coll. a objectivé dans un groupe de 143 patientes atteintes de PR, une réduction de la masse osseuse avoisinant celle retrouvée dans notre série (5,5% au rachis et 8,7% à la hanche) ; et elle est corrélée à l'âge, poids et la fonction au rachis et au poids ainsi qu'à la dose cumulée de corticoïdes au niveau de la hanche^[26].

	PR n=215	Témoins n=223	P value	Réduction de la BMD
BMD Rachis/cm ²	0,852 +/- 0,16	0,896 +/- 0,16	0,003	4,4%
BMD Hanche/cm ²	0,779 +/- 0,16	0,863 +/- 0,14	10 ⁻⁶	8,4%
Rachis: Tsc	-1,438 +/- 1,45	-1,013 +/- 1,47	0,002	
Zsc	-0,672 +/- 1,22	-0,261 +/- 1,20	0,0004	
Hanche: Tsc	-1,357 +/- 1,44	0,588 +/- 1,30	10 ⁻⁶	
Zsc	-0,797 +/- 1,28	-0,022 +/- 1,16	10 ⁻⁶	

Tableau 3 : Profil densitométrique des cas et des témoins.

Dans cette étude, on a retrouvé également une augmentation de la prévalence de l'ostéoporose et de l'ostéopénie aussi bien au niveau du rachis qu'à la hanche chez les patientes atteintes de PR comparativement aux sujets sains (rachis : 26,5% vs 17,1% ; hanche : 23,8% vs 6,8%). En effet, la prévalence de l'ostéoporose est de l'ordre de

20 à 30% [27]. Elle est variable d'une série à une autre, à cause de plusieurs facteurs ; en plus de la très grande variabilité inter-individuelle, on compte les corticoïdes, les scores élevés de handicap, l'insuffisance de masse corporelle, l'âge, et la présence de facteur rhumatoïde et d'ACPA [1,3].

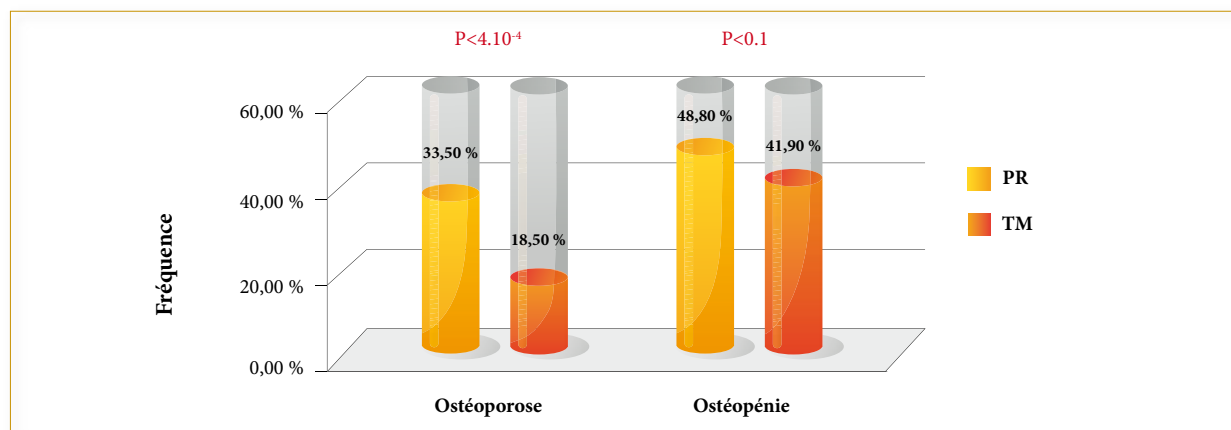


Figure 1 : Fréquence de l'ostéoporose densitométrique et de l'ostéopénie chez les malades et les témoins (TM)

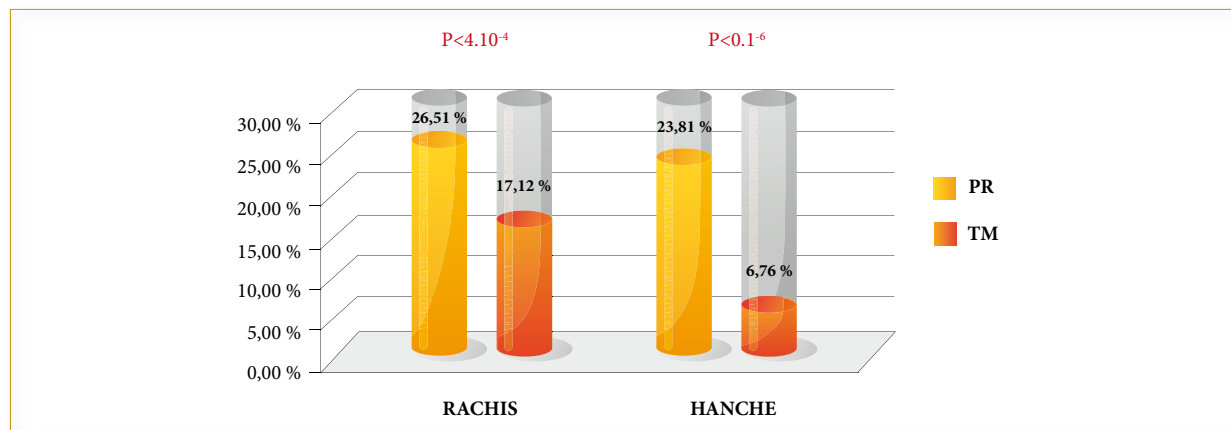


Figure 2 : Fréquence de l'ostéoporose au niveau du rachis et de la hanche chez les patientes atteintes de PR et chez les témoins.

Par exemple, dans une population de 381 patients dont la maladie évolue depuis 6 mois, la prévalence de l'ostéoporose est de 9 % au rachis et 4 % à la hanche, ce qui est une prévalence attendue chez les sujets de 55 ans [28]. Cette variabilité de la prévalence a été bien démontrée par Haugberg G et coll. en analysant la densité minérale osseuse de 394 femmes âgées entre 20-70 ans du registre de PR d'OSLO ; la fréquence de l'OP était entre 0 et 29,9 % au niveau de la hanche et entre 1,8 % et 31,5 % au niveau du rachis. Les facteurs prédictifs de la baisse de la BMD étaient l'âge, l'IMC et les corticoïdes au rachis. Par contre au niveau de la hanche, l'auteur retrouve en plus le handicap (HAQ) [8].

Conclusion

La polyarthrite rhumatoïde constitue un facteur de risque d'ostéoporose. La réduction de la masse osseuse est multifactorielle de par l'inflammation et la corticothérapie. Une prévention personnalisée est indispensable en tenant compte des autres facteurs de risque d'ostéoporose (sexe féminin, ménopause, maigre, tabagisme, ostéopénie décelée par la densitométrie osseuse), mais surtout par une prise en charge optimale de la maladie et ceci grâce à un diagnostic précoce et un traitement adéquat.

Date de la soumission :

07 Juillet 2018

Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références :

- Roux C. Osteoporosis in inflammatory joint diseases. *Osteoporos Int* 2011;22:421-33.
- Van Staa TP, Geusens P, Bijlsma WJ, et al. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:3104-12.
- Roux C, Briot K. Ostéoporose des rhumatismes inflammatoires. *Rev rhum* 82 (2015) 91-97
- Orstavik RE, Haugeberg G, Uhlig T, et al. Self reported non-vertebral fractures in rheumatoid arthritis and population-based controls: incidence and relationship with bone mineral density and clinical variables. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:177-82.
- Orstavik RE, Haugeberg G, Mowinckel P, et al. Vertebral deformities in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2004; 164:420-5.
- Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q, et al. High prevalence of vertebral deformities in elderly patients with early rheumatoid arthritis. Italian Study Group on bone mass in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27:2582-9.
- Orstavik RE, Haugeberg G, Uhlig T, et al. Vertebral deformities in 229 female patients with rheumatoid arthritis: associations with clinical variables and bone mineral density. *Arthritis Rheum* 2003;3:355-60.
- Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, et al. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:522-30.
- Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, et al. Reduced bone mineral density in male rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43:2776-84.
- Kong YY, Feige U, Sarosi I, et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 1999;402:304-9.
- Sato K, Suematsu A, Okamoto K, et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med* 2006;203:2673-82.
- Lam J, Takeshita S, Barker JE, et al. TNF-induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J Clin Invest* 2000;106:1481-8.
- Harre U, Georgess D, Bang H, et al. Induction of osteoclastogenesis and bone-loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest* 2012; 122:1791-802.
- Bugatti S, Bogliolo L, Vitolo B, Manzo A, et al. Anti-citrullinated protein antibodies and high levels of rheumatoid factor are associated with systemic bone loss in patients with early untreated rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2016; 18:226
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69: 1580-1588
- Arnett FC, Edworthy SM, Block DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-324
- Der Heijde D.M, Hof F.M Van't, Riel P.L.C.M et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis. First step in the development of a 'disease activity score, *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 916-920
- Van Der Heijde D.M, Hof FM van't., Riel P.L. C.M et al. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol* 1993; 20 : 579-581.
- Van Der Heijde DM. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol* 1999 ; 26:743-745.
- Guillemin F, Briancon S and Pourel J. Measurement of Functional capacity in rheumatoid arthritis: French adaptation of the Health Assessment Questionnaire. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1991; 58: 459-465.
- Sambrook P.N., Eisman J.A., Champion G.D. et coll. Determinants of axial bone loss in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 721-8.
- Hall G.M., Spector T.D., Griffin A.J. et coll. The effect of rheumatoid arthritis and steroid therapy on bone density in post menopausal women. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1510-6.
- Gough AK, Lilley J, Eyre S, et al. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 344:23-7.
- Gough A., Sambrook P, Devlin J. et coll. Osteoclastic activation is the principal mechanism leading to secondary osteoporosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998 ; 25 : 1282-9.
- Gough A., Sambrook P., Devlin J. et coll. Effect of vitamin D receptor gene alleles on bone loss in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 864-8.
- Kröger H, Honkanen R, Saarikoski S et coll. Decreased axial bone mineral density in 26. perimenopausal women with rheumatoid arthritis-a population based study. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 18-23.
- Cohen-Solal M, De Vernoujoul M-C. Perte osseuse de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum* 72, 2005; 365-369.
- Güler-Yüksel M, Bijsterbosch J, Goekoop-Ruiterman YPM, et al. Bone mineral density in patients with recently diagnosed, active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1508-12.