

LE RHUPUS : à la frontière entre polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé

O. MALAISE (1)*, S. HALLEUX (2)*, C. VON FRENCKELL (3), L. LUTTERI (4), J-P. CHAPPELLE (5), M.G. MALAISE (6)

RESUME : Il existe des maladies rhumatologiques qui répondent à la fois aux critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et du lupus érythémateux disséminé (LED). Elles sont appelées «rhupus». Nous avons entrepris d'identifier ces maladies par l'analyse rétrospective de la base de donnée de biologie clinique «GLIMS» du CHU de Liège depuis sa création en novembre 2005 jusqu'à avril 2011 pour identifier les patients qui présentent une positivité à la fois pour l'Ac anti-dsDNA, biomarqueur du LED, et pour l'Ac anti-CCP, biomarqueur de la PR. Quatorze patients ont répondu à cette double positivité biologique, auxquels nous avons ajouté 2 autres patients connus pour présenter l'un un LED, l'autre une PR et dont l'évolution était compatible avec nos objectifs. De ces 16 patients, 9 appartenaient à la catégorie d'authentiques PR qui voient apparaître des Ac anti-dsDNA dans le décours d'un traitement par Ac anti-TNF- α . Les 7 autres étaient des candidats à la qualification de rhupus et 6 ont été retenus. Ce sont toutes des femmes, avec un âge médian de 51 ans, qui ont la caractéristique immunologique d'être toutes positives pour les Ac anti-SS-A.

MOTS-CLÉS : *Rhupus - Lupus érythémateux disséminé - Polyarthrite rhumatoïde - Sjögren*

«RHUPUS : WHEN RHEUMATOID ARTHRITIS MEETS LUPUS»

SUMMARY : There exists diseases in rheumatology fulfilling classification criteria for either rheumatoid arthritis (RA) and systemic lupus erythematosus (SLE). They are called «rhupus». We retrospectively analyzed the data base «GLIMS» of the CHU de Liège from the starting date of november 2005 until april 2011 to identified those patients that were positive for the anti-dsDNA antibody, marker of SLE and for the anti-CCP antibody, marker of RA. Fourteen patients were identified and two other patients were added, one suffering from SLE, and the other from RA, and likely to be rhupus. Of the 16 patients analyzed, 9 were real RA with anti-dsDNA antibodies induced by anti-TNF- α therapies. Seven were candidates to be rhupus and 6 were retained. They were all women, with a median age of 51 years and in addition were all anti-SS-A antibody positive.

KEYWORDS : *Rhupus - Systemic lupus erythematosus - Rheumatoid arthritis - Sjögren*

et s'accompagne, généralement après deux ans, d'une destruction cartilagineuse et osseuse sans reconstruction. La biologie sanguine fait état d'un syndrome inflammatoire avec une vitesse de sédimentation (VS) et un taux de C-réactive protéine (CRP) augmentés en présence d'un anticorps (Ac) marqueur de l'affection, l'Ac anti-peptide citrulliné (anti-CCP) dont la sensibilité est de 80% pour une spécificité de 94 à 99%.

Le LED est une maladie auto-immune non spécifique d'organe dont l'élément pathologique central est une perte de tolérance des cellules B, entraînant une synthèse d'auto-Ac pathogènes, une production d'immunoglobulines polyclonales et le recrutement de cellules T auto-réactives (2). Des complexes immuns circulants sont produits en quantité importante, dont la solubilité va être réduite par déficit de fabrication du complément et dont l'élimination sera ralentie par déficit de la fonction Fc- γ -récepteur des macrophages spléniques, avec dépôt dans les vaisseaux et les organes, dont les articulations, et activation du complément. Cliniquement, il s'agit plus volontiers d'arthralgies fugaces que de véritables arthrites fixes, et l'atteinte érosive est extrêmement rare. Le développement d'une synovite intra-articulaire est possible, mais l'inflammation est paucicellulaire (3) et bien différente de celle observée dans la PR (4). Il existe une dissociation entre les paramètres inflamma-

INTRODUCTION

Polyarthrite rhumatoïde (PR) et lupus érythémateux disséminé (LED) ont été longtemps considérés comme deux maladies auto-immunes systémiques mutuellement exclusives avec des épidémiologies, des profils cliniques et biologiques et des traitements radicalement différents. Leurs pathogénies sont également aux antipodes l'une de l'autre, la PR étant médiée par une immunité Th1, quand le LED relève d'une immunité Th2.

La PR est une maladie de la synoviale caractérisée par le développement intra-articulaire du pannus, composé d'une hyperplasie des fibroblastes synoviaux, d'une néo-angiogenèse et d'une infiltration par des cellules de la défense (1). La symptomatologie est chronique, diffuse vers d'autres articulations de manière additive

(1) Assistant, (2) Chef de clinique-adjoint, (3) Chef de clinique, (6) Chef de Service, Professeur ordinaire, Service de Rhumatologie, CHU de Liège.

(4) Chef de Laboratoire, (5) Chef de Service, Professeur, Service de Chimie Médicale, CHU de Liège.

* Ces deux auteurs ont contribué de manière équivalente à la rédaction de ce manuscrit.

toires biologiques avec une VS augmentée alors que la CRP est le plus souvent normale. Des Ac anti-nucléaires (AAN), présentant souvent une image homogène en immunofluorescence, sont présents dans 100% des cas (leur spécificité n'étant que de 50%) avec deux Ac marqueurs de l'affection, l'Ac anti-dsDNA et l'Ac anti-Sm dont la spécificité atteint respectivement 95 et 99% pour une sensibilité basse de 70 et 30%. Les taux de complexes immuns circulants sont généralement élevés et le complément sérique est diminué, reflet de l'évolutivité de la maladie.

Il arrive néanmoins que certains patients présentent des caractéristiques cliniques et biologiques à la fois d'une PR et d'un LED. Il s'agit soit d'authentiques LED qui, au cours du temps, présentent des manifestations articulaires érosives, souvent d'ailleurs avec apparition de l'Ac anti-CCP. Il s'agit aussi de patients qui satisfont aux critères de classification à la fois du LED et de la PR. Dans ces deux conditions, la littérature les qualifie de rhupus (5). Il peut également s'agir d'authentiques PR qui voient apparaître des AAN, voire des Ac anti-dsDNA. Il s'agit, le plus souvent alors, des conséquences de la mise sous traitement par Ac anti-TNF- α avec, pour conséquences immunologiques, une évolution du climat Th1 vers un climat Th2 facilitateur d'auto-immunité (6). Ce ne sont pas des rhupus, mais des formes de lupus biologiques induits.

Près de 1.000 patients souffrant de PR et 200 souffrant de LED sont suivis en rhumatologie au CHU de Liège. L'objectif de ce travail est d'identifier, dans nos cohortes, des patients répondant à la qualification de rhupus. En l'absence de base informatique identifiant la satisfaction aux critères de classification du LED et de la PR, nous sommes partis de la base de données de biologie clinique «GLIMS» du CHU de Liège pour identifier les patients qui présentent une positivité à la fois pour l'Ac anti-dsDNA, marqueur du LED, et pour l'Ac anti-CCP, marqueur de la PR. Quatorze patients ont répondu à cette double positivité biologique, auxquels nous avons ajouté 2 autres patients connus pour présenter l'un un LED, l'autre une PR et dont l'évolution clinique était compatible avec nos objectifs et pourraient être qualifiés de rhupus. De ces 16 patients, 9 étaient des PR qui voient apparaître des Ac anti-dsDNA dans le décours d'un traitement par Ac anti-TNF- α . Les 7 autres étaient des candidats à la qualification de rhupus et 6 ont été retenus.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

L'extraction des données a été faite à partir de la base de biologie «GLIMS» du CHU de Liège de novembre 2005 à avril 2011, avec comme mots-clés «Ac anti-dsDNA > 30 UI/ml» et «Ac anti-CCP > 5 RU/ml». Les patients positifs ont été caractérisés pour la présence d'AAN (image et titre), de l'Ac anti-SS-A et du facteur rhumatoïde de type IgM (FR-IgM). Les AAN ont été identifiés par immunofluorescence indirecte sur cellules Hep-2. Les Ac anti-dsDNA sont dosés par méthode ELISA (Inova Diagnostics, San Diego, Etats-Unis). Les Ac anti-SS-A sont recherchés par immunoblot (Euroline ANA Profile 3, Euroimmun, Lübeck, Allemagne). Les Ac anti-CCP2 sont dosés par méthode ELISA (Euroimmun, Lübeck, Allemagne). Le FR-IgM est dosé par néphélogéométrie (Siemens, Marburg, Allemagne).

Ayant choisi comme définition du rhupus les patients qui répondent aux critères de classification à la fois du LED et de la PR, nous avons entrepris une étude exhaustive des dossiers médicaux. Nos références ont été les critères de classification 1987 (tableau I) (7) et 2010 (tableau II) (8) pour la PR, ainsi que les critères de classification 1997 (tableau III) (9) et 2009 (tableau IV) (10) pour le LED. Nous y avons ajouté les critères de classification 2003 (11) (tableau V) pour la maladie idiopathique de Sjögren car certains patients paraissaient également satisfaire à ces critères. Les conditions nécessaires pour évoquer un diagnostic de PR, de LED et de maladie de Sjögren sont rappelés dans chaque tableau. Un rhupus est défini, dans cette étude, comme un patient répondant à la fois aux critères du LED et de la PR.

TABLEAU I. CRITÈRES DE CLASSIFICATION 1987 DE L'AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY (ACR) POUR LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (PR)

Critères de classification 1987 de l'ACR pour la PR. PR si \geq 4/7

1. Raideur matinale
2. Arthrite d'au moins 3 articulations. Il faut considérer 14 articulations : interphalangiennes proximales, métacarpophalangiennes, poignets, coudes, genoux, chevilles, métatarsophalangiennes
3. Arthrite touchant la main
4. Arthrite symétrique
5. Nodules rhumatoïdes
6. Facteur rhumatoïde
7. Signes radiographiques : anomalies radiographiques typiques de la PR sur des clichés postéro-antérieurs des mains et des poignets, avec érosions osseuses et ostéoporose péri-articulaire.

TABLEAU II. CRITÈRES DE CLASSIFICATION 2010 DE L' AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY (ACR) POUR LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (PR)

Critères de classification 2010 de l'ACR pour la PR. PR si $\geq 6/10$	
Distribution sur les articulations	Nombre de points
1 grande articulation	0
2-10 grandes articulations	1
1-3 petites articulations (avec ou sans grandes articulations)	2
4-10 petites articulations (avec ou sans grandes articulations)	3
>10 articulations (au moins 1 petite articulation)	5
Sérologie	
FR négatif + anti-CCP négatif	0
FR faiblement positif ou anti-CCP faiblement positif	2
FR fortement positif ou anti-CCP fortement positif	3
Durée des symptômes	
<6 semaines	0
>6 semaines	1
Molécules réactives de la phase aiguë	
CRP normale + VS normale	0
CRP anormale ou VS anormale	1
FR = facteur rhumatoïde; Anti-CCP = anticorps anti-peptide citrulliné; CRP = C-réactive protéine; VS = vitesse de sédimentation.	

TABLEAU III. CRITÈRES DE CLASSIFICATION 1997 DE L' AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY (ACR) POUR LE LUPUS ÉRYTHÉMATEUX DISSÉMINÉ (LED)

Critères de classification 1997 de l'ACR pour le LED. LED si $\geq 4/11$
1. Erythème malaire
2. Lupus discoïde
3. Photosensibilité
4. Ulcérations buccales ou oropharyngées
5. Polyarthrite non érosive
6. Pleurésie ou péricardite
7. Atteinte rénale : protéinurie >1 g ou cylindres
8. Atteinte neurologique : convulsion ou psychose
9. Cytopénie périphérique
10. Atteinte immunologique : Ac anti-dsDNA, Ac anti-Smith, anticorps anti-phospholipides
11. Ac
Ac = anticorps; dsDNA = ADN double-brin; AAN = anticorps anti-nucléaire.

RÉSULTATS

Le tableau VI présente les données épidémiologiques, le diagnostic initialement posé et les données biologiques des 16 patients retenus. Il s'agit de 9 femmes (56%) et de 7 hommes. L'âge médian est de 57 ans (min 26, max 79). Le diagnostic initialement posé était une PR dans 11 cas (69%), un LED dans 4 cas (25%) et une maladie idiopathique de Sjögren dans 1 cas (6%). Des Ac anti-dsDNA ont été identifiés 14 fois sur 16 (87%) avec une positivité médiane de 61 UI/ml (min 33, max 1.459). Dans tous les cas, des AAN ont été identifiés, avec 15 fois (94%) une image homogène et 1 fois (6%) mouchetée. L'Ac anti-SS-A a été retrouvé 7 fois (44%). Par définition, 16/16 avaient des Ac anti-CCP posi-

TABLEAU IV. CRITÈRES DE CLASSIFICATION 2009 DE L' AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY (ACR) POUR LE LUPUS ÉRYTHÉMATEUX DISSÉMINÉ (LED)

Critères de classification 2009 de l'ACR pour le LED. LED si néphrite lupique (classe I-VI de l'OMS) avec AAN ou Ac anti-dsDNA ou $\geq 4/17$ critères dont au moins 1 clinique et 1 biologique
Critères cliniques
1. Lupus cutané aigu ou subaigu
2. Lupus cutané chronique
3. Ulcérations muqueuse buccale/nasale
4. Alopecie non cicatricielle
5. Synovite inflammatoire avec un gonflement observé par le médecin de deux (ou plus) articulations, ou douloureuses avec ankylose matinale
6. Sérite
7. Rein : protéine/créatinine urinaire (ou protéinurie de 24 hr) ≥ 500 mg/24 hr ou cylindres hématiques
8. Système nerveux: épilepsie, psychose, multinévrite, myélite, neuropathie cranienne ou périphérique, encéphalite (état confusionnel aigu)
9. Anémie hémolytique
10. Leucopénie (<4.000/mm ³ au moins une fois) ou lymphopénie (<1.000/mm ³ au moins une fois)
11. Thrombocytopenie (<100.000/mm ³ au moins une fois)
Critères immunologiques
1. AAN > valeurs de références du laboratoire
2. Anti-dsDNA > valeurs de références du laboratoire (sauf ELISA: > 2 x valeurs de références)
3. Anti-Sm
4. Ac antiphospholipide, anticoagulant lupique, test faussement positif pour la syphilis, Ac anticardiolipine- au moins 2 x les valeurs normales ou titres moyennement élevés-, anti- $\beta 2$ glycoprotein 1
5. Complément bas : C3, C4 et CH50
6. Coombs direct positif en l'absence d'anémie hémolytique
AAN = anticorps anti-nucléaire; dsDNA = ADN double-brin; Sm = Smith.

TABLEAU V. CRITÈRES EUROPÉENS RÉVISÉS DE LA MALADIE DE SJÖGREN

Critères européens révisés de la maladie de Sjögren	
Maladie de Sjögren si ≥ 4 critères avec au moins le critère 5 ou 6 présent	
1	Symptômes oculaires : au moins 1 parmi : - sensation quotidienne d'yeux secs ≥ 3 mois - sensation fréquente de sable dans les yeux - utilisation de larmes artificielles > 3/jour
2	Symptômes buccaux : au moins 1 parmi : - sensation quotidienne de bouche sèche ≥ 3 mois - à l'âge adulte, glandes salivaires enflées de manière répétée - consommation fréquente de liquides pour avaler les aliments secs
3	Signes cliniques ophtalmologiques : au moins 1 parmi : - test de Schirmer < 5mm en 5 minutes - score de Bijsterveld > 3
4	Atteinte des glandes salivaires : au moins un test positif parmi : - scintigraphie salivaire - sialographie parotidienne - flux salivaire sans stimulation < 1,5 ml/15minutes
5	Histopathologie : sialadénite de score > 1 sur une biopsie de glandes salivaires accessoires
6	Auto-anticorps : anti-Ro (SS-A) ou anti-La (SS-B)

tifs, avec une valeur médiane de 29 RU/ml (min 9, max 416). Enfin, le FR-IgM a été identifié 13 fois (81%) avec une valeur positive médiane de 45 UI/ml (min 12, max 872).

TABLEAU VI. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET IMMUNOLOGIQUES DES PATIENTS RETENUS EN ITALIQUE*, LES CANDIDATS À LA DÉFINITION DE RHUPUS

Cas	Patient [sexe, âge (ans)]	Diagnostic initial (date)	AAN, fluorescence, titre	Ac anti-dsDNA (vn < 30 UI/ml)	Ac anti-CCP (vn < 5 U/ml)	Ac anti-SSA	FR-IgM (vn < 11 U/ml)
1*	AF (F, 49)	PR (2000)	Homogène 1/1280	35	10	+	519
2*	BF (F, 58)	LED (2006)	Homogène 1/320	57	10	+	18
3*	JS (F, 31)	Sjögren (2005)	Homogène > 1/2560	480	11	+	16
4	BJ (H, 39)	PR (2001)	Homogène 1/2560	33	72	-	72
5	DFG (H, 66)	PR (1997)	Homogène 1/320	131	25	-	-
6	JY (F, 56)	PR (1978)	Homogène 1/640	58	95	-	12
7*	PM (F, 49)	PR (2001)	Homogène 1/320	80	42	+	45
8	TP (H, 62)	PR (1991)	Homogène 1/1280	87	30	-	21
9	VL (H, 73)	PR (1996)	Homogène 1/640	57	416	-	-
10*	NI (F, 53)	LED (2001)	Homogène 1/1280	-	98	+	325
11	EM (F, 79)	PR (2005)	Homogène 1/320	44	68	-	42
12	MV (H, 26)	PR (2002)	Homogène 1/160	-	11	-	872
13	BG (H, 71)	PR (1999)	Homogène 1/1280	64	27	-	62
14*	DAM (F, 67)	LED (2010)	Mouchetée 1/640	92	32	+	710
15	HF (H, 42)	LED (2011)	Homogène > 1/2560	1.459	9	+	-
16	MC (F, 60)	PR (1983)	Homogène 1/1280	38	25	-	32

AAN = anticorps anti-nucléaires; dsDNA = ADN double brin; CCP = C-peptide citrulliné; FR = facteur rhumatoïde; PR = polyarthrite rhumatoïde; LED = lupus érythémateux disséminé.

Dans 9 cas (n° 4-6, 8, 9, 11-13, 16) (Tableaux VI et VII), il s'agit de patients atteints de PR dont les Ac anti-CCP sont identifiés dans le temps clinique articulaire, alors que les AAN et les Ac anti-dsDNA apparaissent secondairement à la mise en route d'un traitement par Ac anti-TNF- α . Par ailleurs, au moment de la découverte des AAN et des Ac anti-dsDNA, il n'est pas rapporté l'apparition de manifestation clinique de la lignée lupique. De plus, aucun patient n'a d'Ac anti-SS-A, de cytopénie ou d'hypo-complémentémie. Parmi les 7 autres cas, 6 ont été retenus comme des rhupus (marqués d'une astérisque dans les tableaux VI et VII). Le cas n°15 est un authentique LED qui ne répond pas aux critères de la PR, bien que les anti-CCP soient positifs

Quatre cas (cas 2, 3, 7, 10) satisfont totalement aux critères de classification de la PR (1988 et 2010) et aux critères 2009 du LED pouvant dès lors être appelés rhupus. Si l'on a comme référence les critères anciens de 1997, le LED est qualifié de complet dans 2 cas sur 4 (cas 2 et 3) (≥ 4 critères sur 11) et d'incomplet dans les 2 autres cas ($< 4/11$) (cas 7 et 10), mais le diagnostic de LED reste posé. Dans deux autres cas (cas 1 et 14), les critères de PR sont remplis, alors que les critères 2009 ou 1997 de LED ne le sont pas (lupus incomplet). Nous les qualifierons de rhupus probable car ils ont, malgré tout, le critère articulaire et la positivité des AAN et des Ac anti-dsDNA et que leur histoire clinique est entièrement compatible avec celle d'un LED.

Ces 6 rhupus sont tous des femmes, ont un âge médian de 51 ans (extrêmes 31-67), et sont

tous positifs pour les Ac anti-SS-A (la septième positivité pour cet anticorps est le cas 15, qui est un LED typique). Dans tous les cas de positivité anti-SS-A, seul le cas 3 était aussi positif pour l'Ac anti-SS-B. Il est intéressant de remarquer (Tableau VIII) que les AAN et les Ac anti-SS-A sont, 6 fois sur 6, positifs dès la première exploration biologique, que le médecin qualifie ensuite son patient de PR, de maladie de Sjögren ou de LED. Tous les cas sont positifs pour les Ac anti-CCP, qui ne sont positifs d'emblée que 2 fois sur 6, et de surcroît chez des patients étiquetés LED. Cinq patients sur 6 ont des Ac anti-dsDNA, 2 fois dès la première exploration biologique et chez 2 patients étiquetés d'emblée de LED. Le cas 10, authentique rhupus, n'a jamais présenté de positivité pour cet Ac en 10 ans d'évolution. Une autre observation intéressante est la présence chez tous, et 4 fois sur 6 immédiatement, de FR-IgM (taux médian de 185 UI/ml, extrêmes 16-716) y compris chez les 2 patients étiquetés PR (alors que les Ac anti-CCP sont négatifs). Enfin, 3 cas sont érosifs et 3 ne le sont pas, mais pour le cas 14, le recul n'est que de 8 mois.

DISCUSSION

LES AC ANTI-TNF- α SONT-ILS INDUCTEURS DE LED ?

Dans notre travail, 9 cas appartiennent à la catégorie d'une biologie de type lupique (AAN, Ac anti-dsDNA) induite par un traitement par Ac anti-TNF- α . Hormis ces deux anomalies, ils ne présentent aucun tableau clinique évocateur d'un LED.

TABLEAU VII. APPLICATION DES CRITÈRES DE CLASSIFICATION POUR LA MALADIE DE SJÖGREN, LE LED ET LA PR À LA COHORTE
EN ITALIQUE*, LES PATIENTS QUI SATISFONT AUX CRITÈRES DE LED ET DE PR, ET QUI SONT DONC DES RHUPUS

Cas	Diagnostic initial	Critères de maladie de Sjögren $\geq 4/6$	Critères 2009 de LED $\geq 4/17$	Critères 2010 de PR $\geq 6/10$	Maladie érosive	Rhupus
1* AF	PR	<i>non, mais SS-A+ (1) xérostomie (1) et sialadénite de grade I [2/6]</i>	<i>non, mais 2 synovites (1), AAN+ (1) et anti-dsDNA+ (1), [3/17]</i>	<i>oui, 1-3 petites articulations (2), > 6 sem (1), FR 519 (3), VS/CRP (1), [7/10]</i>	+	<i>(oui)</i>
2* BF	LED	<i>non, mais SSA+ (1) et xérostomie (1) [2/6]</i>	<i>oui, 2 synovites (1), AAN+ (1) anti-dsDNA+ (1) péricardite (1), [4/17]</i>	<i>oui, 4-10 petites articulations (3), > 6 sem (1), anti-CCP ou FR faible (2), [6/10]</i>	-	<i>oui</i>
3* JS	Sjögren	<i>oui, xérophtalmie (1) xérostomie (1), Shirmer + (1) SS-A+ (1) [4/6]</i>	<i>oui, glomérulonéphrite lupique avec anti-dsDNA +</i>	<i>oui, 4-10 petites articulations (3), > 6 sem (1), anti-CCP faible (2), VS/CRP (1), [7/10]</i>	-	<i>oui</i>
4 BJ	PR	non	non	oui, 4-10 petites articulations (3), > 6 sem (1), anti-CCP élevé (3), VS/CRP (1), [8/10]	+	non
5 DFG	PR	non	non	oui, 1-3 petites articulations (2), > 6 sem (1), anti-CCP élevé (3), VS/CRP (1), [7/10]	+	non
6 JY	PR	non	non	oui, 4-10 petites articulations (3), > 6 sem (1), anti-CCP élevé (3), VS/CRP (1), [8/10]	+	non
7* PM	PR	<i>non, mais xérophtalmie (1), xérostomie (1), SS-A+ (1), [3/6]</i>	<i>oui, 2 synovites (1), alopecie (1), AAN+ (1), anti-dsDNA+ (1), [4/17]</i>	<i>oui, 4-10 petites articulations (3), > 6 sem (1), anti-CCP ou FR élevé (3), VS/CRP (1), [8/10]</i>	+	<i>oui</i>
8 TP	PR	non	non	oui, 4-10 petites articulations (3), > 6 sem (1), anti-CCP élevé (3), VS/CRP (1), [8/10]	+	non
9 VL	PR	non	non	oui, 1-3 petites articulations (2), > 6 sem (1), anti-CCP élevé (3), VS/CRP (1), [7/10]	+	non
10* NI	LED	non	<i>oui, 2 synovites (1), péricardite (1), AAN+ (1), hypocomplémentémie (1), [4/17]</i>	<i>oui, 1-3 petites articulations (2), > 6 sem (1), anti-CCP ou FR élevé (3), VS (1), [7/10]</i>	+	<i>oui</i>
11 EM	PR	non	non	oui 4-10 petites articulations (3), > 6 sem (1), anti-CCP élevé (3), VS (1), [8/10]	+	non
12 MV	PR	non	non	oui, 4-10 petites articulations (3), > 6 sem (1), FR élevé (3), [7/10]	+	non
13 BG	PR	non	non	oui, 4-10 petites articulations (3), > 6 sem (1), anti-CCP élevé (3), [8/10]	+	non
14* DAM	LED	non	<i>non, mais 2 synovites (1), AAN+ (1), anti-dsDNA+ (1), [3/17]</i>	<i>oui, 1-3 petites articulations (2), > 6 sem (1), anti-CCP élevé (3), VS (1), [7/10]</i>	-	<i>(oui)</i>
15 HF	LED	non	oui, glomérulonéphrite lupique avec anti-dsDNA+	non, mais 2-10 moyennes ou grosses articulations (1), > 6 sem (1), anti- CCP faible (2), VS/CRP (1), [5/10]	-	non
16 MC	PR	non	non	oui, > 10 articulations (au moins une petite) (5), > 6 sem (1), anti-CCP élevé (3), VS/CRP (1), [10/10]	+	non

AAN = anticorps anti-nucléaires. dsDNA = ADN double brin. CCP = C-peptide citrulliné. FR = facteur rhumatoïde. PR = polyarthrite rhumatoïde.
LED = lupus érythémateux disséminé. CRP = C-réactive protéine. VS = vitesse de sédimentation.

La première description d'un LED induit a été rapportée en 1945 avec la sulfadiazine (12). Depuis, la liste des médicaments inducteurs n'a cessé de s'allonger. Le lupus induit est classiquement moins sévère, réversible à l'arrêt du traitement coupable

et associé à des anticorps anti-histone. Les chutes du complément sont moindres, avec plus d'arthralgies et moins d'atteintes viscérales (13).

A partir de 1998, les Ac anti-TNF- α sont apparus sur le marché et ont été employés dans la PR,

TABLEAU VIII. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET IMMUNOLOGIQUES DES PATIENTS RETENUS EN ITALIQUE*, LES ANOMALIES IMMUNOLOGIQUES PRÉSENTES LORS DU DIAGNOSTIC INITIAL

Cas	Patient [sexe, âge (ans)]	Diagnostic initial (date)	AAN,	Ac anti-dsDNA	Ac anti-CCP	Ac anti-SSA	FR-IgM	Erosion
1	AF (F, 49)	<i>PR (2000)*</i>	<i>2000*</i>	2007	2009	<i>2000*</i>	<i>2000*</i>	2002
2	BF (F, 58)	<i>LED (2006)*</i>	<i>2006*</i>	<i>2006*</i>	<i>2006*</i>	<i>2006*</i>	2009	-
3	JS (F, 31)	<i>Sjögren (2005)*</i>	<i>2005*</i>	2006	2006	<i>2005*</i>	<i>2005*</i>	-
7	PM (F, 49)	<i>PR (2001)*</i>	<i>2001*</i>	2005	2005	<i>2001*</i>	<i>2001*</i>	2006
10	NI (F, 53)	<i>LED (2001)*</i>	<i>2001*</i>	-	2008	<i>2001*</i>	2008	2010
14	DAM (F, 67)	<i>LED (2011)*</i>	<i>2011*</i>	<i>2011*</i>	<i>2011*</i>	<i>2011*</i>	<i>2011*</i>	-

AAN = anticorps anti-nucléaires. dsDNA = ADN double brin. CCP = C-peptide citrulliné. FR = facteur rhumatoïde. PR = polyarthrite rhumatoïde. LED = lupus érythémateux disséminé.

la spondylarthrite ankylosante, l'arthrite psoriasique, les maladies inflammatoires digestives et le psoriasis. Cette médication innovatrice n'est malheureusement pas dénuée de manifestations indésirables, avec un risque théorique accru d'infections et de maladies démyélinisantes, mais également d'atteintes auto-immunes, allant d'une altération biologique asymptomatique jusqu'à une maladie active (14). Selon Charles et al., le taux d'AAN chez des PR passe de 29 à 53 % après un traitement par Ac anti-TNF- α (15). Quatorze pour cent développeront également des Ac anti-dsDNA. Ces anticorps sont majoritairement des IgM, à courte demi-vie et probablement non pathogènes.

La seule curiosité observée dans notre étude par rapport à la littérature est que les Ac anti-dsDNA détectés sont de nature IgG en raison du kit utilisé. Nous ne savons pas s'il y a des IgM anti-dsDNA dans le sérum des patients étudiés. Bien que les Ac anti-dsDNA détectés soient de la même classe que ceux qui accompagnent les LED naturels, il n'y a eu, dans notre série, aucun LED clinique. La prévalence des LED cliniques induits, mal connue, avoisinerait les 0,2%. Il est, par contre, bien établi que le profil des lupus induits par anti-TNF- α est radicalement différent du LED médicamenteux classique : augmentation des atteintes cutanées, neurologiques et rénales, moindre fréquence des Ac anti-histones et présence plus fréquente des Ac anti-dsDNA (90 *versus* 1%) (16, 17). Le lupus induit disparaîtrait dans 94% des cas à l'arrêt du traitement (16).

COEXISTENCE ENTRE LED ET PR : ASSOCIATION FORTUITE OU NOUVELLE ENTITÉ RHUMATOLOGIQUE ?

Longtemps, LED et PR ont été considérés comme deux maladies auto-immunes systémiques mutuellement exclusives. Cette affirmation est soutenue par les profils cliniques, génétiques et pathogéniques différents des deux maladies, la PR faisant intervenir l'immunité Th1 et le LED la Th2. Les premiers à ébranler le socle de cette vision manichéenne furent Toone et al. en 1960 (18) qui ont décrit la présence de cellules lupiques chez 15 patients atteints de PR. Différents éléments ont ensuite contribué à semer le doute et ont introduit le concept d'«auto-immunité partagée» : présence d'érosions osseuses chez des patients lupiques, apparition d'un LED dans les suites d'un traitement par anti-TNF- α et, plus récemment, description d'anti-CCP chez des LED.

Une recherche systématique des critères de LED dans une cohorte de PR montre que 15% remplissent au moins 4 critères (dont l'arthrite), mais qu'un diagnostic supplémentaire de LED n'avait été posé que dans 1,5% des cas. Chez ces patients, la mortalité totale est augmentée (19). A l'inverse, une recherche des critères de PR chez des patients lupiques a été positive chez 3,6% d'entre eux, fréquence plus élevée que celle liée à une coïncidence (1,2%) (20). Il faut évidemment garder à l'esprit que certaines atteintes sont communes (arthropathie périphérique si elle est non érosive, sérite de manière plus exceptionnelle) et que les traitements de la PR peuvent avoir des complications propres qui peuvent faire évoquer un LED (rash cutané, protéinurie, AAN) (6). Les frontières entre LED et PR sont loin d'être fixées ...

LES AC ANTI-CCP INFLUENCENT-ILS L'ÉVOLUTION DES MALADIES RHUMATOLOGIQUES ?

D'autres éléments biologiques viennent entretenir ce flou immunologique. Une forte association existe entre le développement d'une PR, l'épitope partagé (sous-types de DR4 et DR1) et la présence d'Ac anti-CCP. Ces associations sont, de plus, prédictives du caractère érosif de la maladie (21, 22).

Chez les patients lupiques, le caractère homozygote pour l'épitope partagé multiplie par 8 le risque d'érosion osseuse (23). Des Ac anti-CCP ont, de façon surprenante, été détectés dans 2 % des LED, et ce pourcentage monte jusqu'à 20 à 80% si le LED est érosif (24, 25). Dans une étude chinoise récente, 14% des LED sont Ac anti-CCP positifs, et ce pourcentage est significativement plus élevé dans le sous-groupe de LED souffrant d'arthrites. La présence d'Ac anti-CCP chez ces patients lupiques était également associée à un risque d'érosion osseuse significativement augmenté (26). Une autre étude chinoise confirme ces faits, avec des Ac anti-CCP dans 27,3% d'une cohorte de LED, dans 42,1% des LED avec arthrite, 5,5% des LED sans arthrite, 85,5% d'une cohorte de PR et 1,1% des sujets contrôles. La présence des Ac anti-CCP était également liée à l'existence d'une polyarthrite des mains et au caractère érosif (27). Il semble donc aussi y avoir un lien entre épitope partagé, Ac anti-CCP et arthrite érosive dans le LED, bousculant les frontières établies jusqu'ici.

Dans la maladie idiopathique de Sjögren, s'il semble bien que la présence d'Ac anti-CCP soit liée à des arthrites, le lien avec le caractère érosif n'a pas été mis en évidence (28, 29).

VERS UNE NOUVELLE ENTITÉ RHUMATOLOGIQUE : LE RHUPUS ?

En 1971, Schur (30) introduit le concept de rhupus et, en 1988, Panush et al. (5) décrivent avec précision 6 patients atteints d'une PR et d'un LED (5). La définition du rhupus n'est pas encore claire et deux clans s'affrontent dans la littérature :

- Une première définition est celle d'une expression articulaire érosive osseuse chez des patients lupiques. Un rhupus serait donc toujours érosif.

- Une seconde définition est celle d'un véritable syndrome de chevauchement, nécessitant l'association des critères de l'American College of Rheumatology (ACR) du LED et de la PR. Cette définition est plus conforme à la descrip-

tion originelle et c'est elle que nous privilégions ici.

Ces deux définitions se chevauchent cependant car un LED qui possède des anti-CCP est à haut risque de développer une atteinte érosive (de 10 à 28 fois) (23, 31). La présence du FR augmente également le risque d'érosions et celui d'appartenir au spectre des rhupus (32). Récemment, les partisans de la seconde définition ont séparé, de manière intéressante, 4 sous-groupes : les LED non érosifs, les LED érosifs, les rhupus au sens de cette définition et les PR. Seuls les sous-groupes «rhupus» et «PR» avaient des anti-CCP présents (33).

La revue de la littérature montre une grande hétérogénéité et des biais de sélection influencent fortement l'image type d'un rhupus. Ainsi, pour Cohen et Webb (20), les 11 cas satisfont d'abord aux critères de PR, puis en moyenne 11 ans plus tard, aux critères de LED. Aucun n'a débuté comme LED, avec secondairement ou simultanément des caractéristiques de PR, car un diagnostic initial de LED était exclu. Dans ces conditions, on comprend mieux la présence d'une arthrite érosive dans 9 cas sur 11, du FR-IgM dans 11 cas sur 11 et des Ac anti-SS-A dans seulement 5 cas. Dans une autre série de 11 cas (34), les critères de sélection étaient la double positivité pour les critères de classification de PR et de LED. Dans ces conditions, une arthrite érosive a été retrouvée 6 fois sur 11, du FR-IgM 11 fois sur 11 et des Ac anti-SS-A 5 fois sur 11. Dans une série de 22 cas publiée par Simon et al. en 2002 (35), la PR doit être érosive, de telle sorte que les 22 rhupus sont donc tous érosifs. Tous ces rhupus érosifs avaient une positivité pour le FR-IgM alors que des Ac anti-SS-A n'étaient retrouvés que 1 fois. Enfin, dans une série française de 28 cas (36), les rhupus, définis comme satisfaisant aux 2 classifications, avaient des Ac anti-CCP dans 64%, des FR-IgM dans 75%, des AAN dans 100%, des Ac anti-dsDNA dans 72% des cas, et tous avaient au moins une arthrite symétrique des mains. Le caractère érosif ou non n'est pas décrit de même que l'éventuelle positivité pour les Ac anti-SS-A.

Dans notre série de 6 cas, 3 ont un diagnostic initial de LED, 2 de PR et 1 de maladie de Sjögren. Au niveau clinique, les symptômes lupiques des patients atteints de rhupus seraient moins sévères avec, notamment, moins d'atteintes rénales. Néanmoins, l'évolution n'est pas toujours paisible, comme en témoigne la néphropathie de notre cas n° 3 ou le décès décrit dans un contexte de pancytopenie et de sérite d'une patiente souffrant de rhupus (37). Sur une base de patients évalués à 1.000 PR et 200 LED

suivis, notre prévalence serait donc de 0,5%. Il y a cependant un biais de sélection puisque nous avons sélectionné les patients qui étaient positifs pour l'Ac anti-CCP (sensibilité de 82%) et ceux qui étaient positifs pour les Ac anti-dsDNA (sensibilité de 70%). Or, on peut parfaitement satisfaire aux critères de PR et de LED sans avoir d'Ac anti-CCP pour la PR ou d'Ac anti-dsDNA pour le LED. La prévalence est donc probablement supérieure et pourra être calculée plus précisément dans un nouveau travail partant de l'encodage systématique des items de classification. Bien que notre prévalence soit même inférieure à la coexistence fortuite des deux affections (1,2%), il est tentant de considérer que le rhupus forme une maladie avec un spectre clinique et immunologique original. Ainsi, on relèvera avec intérêt que les 6 patients rhupus sont tous porteurs de l'Ac anti-SS-A.

QUELLE EST LA SIGNIFICATION DES AC ANTI-SS-A ?

SS-A est un complexe ribonucléoprotéique soit nucléaire, soit cytoplasmique, selon la nature du tissu servant à l'isoler. Il existe plusieurs isoformes de la protéine, toutes immunogènes : les Ac anti-SS-A détectés dans ce travail sont tous des Ac dirigés contre la forme 60 kDA, présente dans les lymphocytes (38).

La prévalence des Ac anti-SS-A au cours du LED varie selon les auteurs de 25 à 35% (38). Les LED avec Ac anti-SS-A semblent présenter plus de photosensibilité, de positivité pour le FR-IgM, d'hypergammaglobulinémie, de complexes immuns circulants, d'arthropathie déformante et de syndrome sec. Classiquement, dans le LED, ils sont un marqueur de 7 situations cliniques : (a) un chevauchement LED/Sjögren; (b) le lupus séronégatif (sans Ac anti-dsDNA); (c) le lupus cutané subaigu; (d) le déficit congénital en C2 et C4; (e) la mort fœtale (chez le sujet noir); (f) le lupus néonatal cutané; (g) le bloc auriculo-ventriculaire congénital (38).

La prévalence des Ac anti-SS-A au cours de la PR est faible et varie selon les auteurs de 4 (technique utilisant l'immuno-empreinte) à 21% (dosage par ELISA). Les PR avec Ac anti-SS-A semblent présenter plus de photosensibilité, plus de leucopénie, plus de purpura vasculaire, plus d'hypocomplémentémie, et plus de syndrome sec (39).

Les Ac anti-SS-A furent initialement considérés comme fort évocateurs de la maladie idiopathique de Sjögren. Leur fréquence est variable selon les séries, dépendant fortement de la méthode de détection choisie, et, de surcroît, variable selon l'ethnie, avec une séroprévalence

de 30 à 50% (40, 41). La présence des Ac anti-SS-A semble être indépendante de la présence de synovites (29). Dans une étude portant sur 100 patients atteints de connectivite indifférenciée et porteurs de l'Ac anti-SS-A, Simmons-O'Brien et al. montrent que, dans 25% des cas, le profil de l'affection évolue vers le développement d'une maladie de Sjögren ou d'une arthrite «de type rhumatoïde» (42). Plus d'études sont nécessaires pour évaluer leur prévalence chez les patients atteints de rhupus.

LES RHUPUS ONT-ILS UN PROFIL CLINIQUE OU BIOLOGIQUE SPÉCIFIQUE ?

On ne peut tirer aucune conclusion solide sur une série de 6 cas. Néanmoins, comme dans la littérature, nos rhupus sont (quasi) exclusivement des femmes (5, 20, 34, 35, 36). L'âge médian est de 51 ans dans notre série, ce qui est similaire aux données de la littérature. Il s'agit d'un âge supérieur à l'image classique du LED de la femme de 20-40 ans. Dans le travail de Panush et al (5), l'âge médian était cependant de 35 ans, et dans celui de Sparsa et al (36) de 39 ans, mais il est étonnant de constater que les extrêmes allaient de 11 à 64 ans suggérant l'inclusion de «rhupus juvéniles». La présence des AAN et des Ac anti-SS-A a été immédiate chez nos 6 patients, le FR-IgM étant aussi d'emblée positif chez 4 d'entre eux (66,7%). Ce mode d'entrée n'est pas courant dans la PR pour aucun de ces 3 paramètres biologiques.

Le concept de rhupus n'est pas une simple discussion nosologique d'experts et des traitements spécifiques commencent à être suggérés. Par ailleurs, nous avons évoqué le fait que les Ac anti-TNF- α soient inducteurs de LED. Malgré cela, des études les ont essayés dans le traitement du LED avec des résultats mitigés, à l'exception peut-être de la néphrite lupique (43). Sparsa et al. (44) ont traité 15 rhupus par étanercept et ont observé une amélioration significative du DAS28 (marqueur d'activité de la PR) et du SLEDAI (marqueur d'activité du LED), dès 3 mois et maintenue après 24 mois. Le rhupus pourrait donc être un sous-groupe prometteur répondant aux anti-TNF- α .

En février 2011, Prabhakaran et Handler introduisent pour la première fois le concept de «sjrupus» (45). Les auteurs ne définissent pas clairement son concept, sa description clinique est parcellaire, et il est difficile de savoir s'il correspond à l'association PR et Sjögren ou, plus logiquement, à la triple association PR, LED et Sjögren. Quoi qu'il en soit, dans notre série, le cas 3 répond totalement à cette triple

définition. Si ce concept survit et est consacré par la littérature, ce cas serait parmi les premiers «sjrupus» rapportés.

CONCLUSION

Notre étude identifie 6 cas, tous féminins, qui satisfont aux critères de classification pour un LED et une PR. Ils peuvent être qualifiés de rhupus, une nouvelle entité rhumatologique qui commence à être caractérisée dans la littérature. Ils présentaient tous d'emblée des AAN et des Ac anti-SS-A. Le marqueur du LED, l'Ac anti-dsDNA a été retrouvé 5 fois sur 6, dont 2 fois de manière inaugurale. Parallèlement, ils présentaient tous le marqueur de la PR, l'Ac anti-CCP, présent 2 fois inauguralement. En raison de différents biais de sélection, y compris dans notre travail, les caractéristiques cliniques et immunologiques ne sont pas univoques. Ces patients pourraient avoir une forme de LED qui répondrait aux Ac anti-TNF- α , mais il n'y a pas encore de série importante publiée et le débat reste ouvert dans la littérature.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient les Drs B. André, C. Hauwaert, A-M. Jeugmans, M-J. Kaiser, C. Ribbens et C. Rinkin qui, par la tenue des dossiers médicaux, ont permis l'exploitation scientifique qui est présentée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Firestein G.— *Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis*. In Firestein GS, Budd RC, Harris ED, McInnes IB, Ruddy S, Sergent JS Eds, *Kelleys' textbook of rheumatology*, 8 th ed, Saunders Elsevier, Philadelphie, 2009, 1035-1086.
2. Tassioulas IO, Boumpas DT.— *Clinical features and treatment of systemic lupus erythematosus*. In Firestein GS, Budd RC, Harris ED, McInnes IB, Ruddy S, Sergent JS Eds, *Kelleys' textbook of rheumatology*, 8 th ed, Saunders Elsevier, Philadelphie, 2009, 1263-1300.
3. Natour J.— A study of synovial membrane of patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Rheumatol*, 1991, **9**, 221-225.
4. Nzeusseu Toukap A, Galant C, Theate I, et al.— Identification of distinct gene expression profiles in the synovium of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2007, **56**, 1579-1588.
5. Panush RS, Edwards L, Longley S, et al.— «Rhupus» syndrome. *Arch Intern Med*, 1988, **148**, 1633-1636.
6. Williams EL, Gadola S, Edwards CJ.— Anti-TNF-induced lupus. *Rheumatology*, 2009, **48**, 716-720.
7. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al.— The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1988, **31**, 315-324.

8. 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.
9. Hochberg MC.— Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1997, **40**, 1725.
10. Petri, Michelle, Systemic Lupus International Collaborating Clinic (SLICC).— SLICC revision of the ACR classification criteria for SLE. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum*, 2009, **59**, Abstract 895.
11. Vitali C.— Classification criteria for Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*, 2003, **62**, 94.
12. Hoffman BJ.— Sensitivity of sulfadiazine resembling acute disseminated lupus erythematosus. *Arch Dermatol Syph*, 1945, **51**, 190-192.
13. Uetrecht J.— Current trends in drug-induced autoimmunity. *Autoimmun Rev*, 2005, **4**, 309-314.
14. Desai SB, Furst DE.— Problems encountered during anti-tumor necrosis factor therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2006, **20**, 757-790.
15. Charles PJ, Smeenk RJ, De Jong J, et al.— Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum*, 2000, **43**, 2383-2390.
16. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Munoz S, et al.— Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine*, 2007, **86**, 242-251.
17. Costa MF, Said NR, Zimmermann B.— Drug-induced lupus due to anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Semin Arthritis Rheum*, 2008, **37**, 381-387.
18. Toone EC, Irby R, Pierce EL.— The L.E. cell in rheumatoid arthritis. *Am J Med Sci*, 1960, **240**, 599-608.
19. Icen M, Nicola PJ, Maradit H, et al.— Systemic lupus erythematosus features in rheumatoid arthritis and their effect on overall mortality. *J Rheumatol*, 2009, **36**, 50-57.
20. Cohen MG, Webb J.— Concurrence of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus : report of 11 cases. *Ann Rheum Dis*, 1987, **46**, 853-858.
21. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, et al.— The HLA-DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2006, **54**, 1117-1121.
22. Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL, et al.— High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis : results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis*, 2008, **67**, 212-217.
23. Chan MT, Owen P, Dunphy J, et al.— Associations of erosive arthritis with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and MHC Class II alleles in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 2008, **35**, 77-83.
24. Mediawake R, Isenberg DA, Schellekens GA, et al.— Use of anti-citrullinated peptide and anti-RA33 antibodies in distinguishing erosive arthritis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2001, **60**, 67-68.

25. Martinez JB, Valero JS, Bantista AJ, et al.— Erosive arthropathy: clinical variance in lupus erythematosus and association with anti-CCP case series and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*, 2007, **25**, 47-53.
26. Zhao Y, Li J, Li XX, et al.— What can we learn from the presence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in systemic lupus erythematosus ? *Joint Bone Spine*, 2009, **76**, 501-507.
27. Qing YF, Zhang QB, Zhou JG, et al.— The detecting and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2009, **18**, 713-717.
28. Mohammed K, Pope J, Le Riche N, et al.— Association of severe inflammatory polyarthritis in primary Sjögren's syndrome : clinical, serologic, and HLA analysis. *J Rheumatol*, 2009, **36**, 1937-1942.
29. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Lama N, et al.— Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in primary Sjögren syndrome may be associated with non-erosive synovitis. *Arthritis Res Ther*, 2008, **10**, R51.
30. Schur PH.— *Systemic lupus erythematosus*. In Cecil-Loeb Textbook of Medicine Beeson PB, McDermott W (eds) Philadelphia, PA 1971, 821.
31. Amezcua-Guerra LM, Márquez-Velasco R, Bojalil R, et al.— Erosive arthritis in systemic lupus erythematosus is associated with high serum C-reactive protein and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *Inflamm Res*, 2008, **57**, 555-557.
32. van Vugt RM, Derksen RH, Kater L, et al.— Deforming arthropathy or lupus and rhupus hands in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 1998, **57**, 540-544.
33. Damián-Abrego GN, Cabiedes J, Cabral AR, et al.— Anti-citrullinated peptide antibodies in lupus patients with or without deforming arthropathy. *Lupus*, 2008, **17**, 300-304.
34. Brand CA, Rowley MJ, Tait BD, et al.— Coexistent rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus : clinical, serological, and phenotypic feature. *Ann Rheum Dis*, 1992, **51**, 173-176.
35. Simon JA, Granados J, Cabiedes J, et al.— Clinical and immunogenetic characterization of Mexican patients with 'rhupus'. *Lupus*, 2002, **11**, 287-292.
36. Sparsa L, Sordet C, Chatelus H, et al.— *Caractéristiques clinico-biologiques et radiologiques du rhupus : résultat d'une cohorte de 28 patients*. Snfi.org/Data/moduleProgramme/PageSite/resume/5380.asp
37. Younes M, Korbaa W, Zrour S, et al.— Association polyarthrite rhumatoïde-lupus d'évolution fatale. *Rev Rhum Mal Ostéo*, 2007, **74**, 1195-1196.
38. Meyer O, Kahn MF.— Lupus érythémateux systémique. In Kahn MF, Peltier A-P, Meyer O, Piette J-C Eds. *Maladies et syndromes systémiques*. 4ème ed, Médecine-Sciences Flammarion, Paris, 2000, 132-368bis.
39. Bardin T, Bouchaud-Chabot A.— Manifestations systémiques de la polyarthrite rhumatoïde. In Kahn MF, Peltier A-P, Meyer O, Piette J-C Eds, *Maladies et syndromes systémiques*, 4ème ed, Médecine-Sciences Flammarion, Paris, 2000, 397-432.
40. Harley JB, Alexander EL, Bias WB, et al.— Anti-Ro (SSA) and anti-La (SSB) in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*, 1986, **29**, 196-206.
41. Tzioufas AG, Youinou P, Moutsopoulos HM.— Sjögren's syndrome. In Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN Eds, Oxford Textbook of Rheumatology ue. In Kahn MF, Peltier A-P, Meyer O, Piette J-C Eds, *Maladies et syndromes systémiques*, 4ème ed, Médecine-Sciences Flammarion, Paris, 2000, 132-368bis., 2 th ed, Oxford medical publications, Oxford, 1998, 1301-1317.
42. Simmons-O'Brien E, Chen S, Watson R, et al.— One hundred anti-Ro (SS-A) antibody positive patients : a 10-year follow-up. *Medicine*, 1995, **74**, 109-130.
43. Aringer M, Houssiau F, Gordon C, et al.— Adverse events and efficacy of TNF-alpha blockade with infliximab in patients with systemic lupus erythematosus: long-term follow-up of 13 patients. *Rheumatology*, 2009, **48**, 1451-1454.
44. Sparsa L, Sordet C, Chatelus H, et al.— Rhupus et traitement par anti-TNF- α : efficacité et tolérance. Données de 15 patients. *Rev Rhum Mal Ostéo*, 2009, **76**, abstract.
45. Prabhakaran S, Handler R.— Lupus, "Rhupus" and "Sjrupus". *J Rheumatol*, 2011, **38**, 39.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. M. Malaise, Service de Rhumatologie, CHU de Liège, Belgique.
Email : Michel.malaise@chu.ulg.ac.be