

Arthralgie chronique : comment diagnostiquer un rhumatisme inflammatoire chronique ?

Chronic joint pain: How do we diagnose a chronic inflammatory arthritis?

S. Ralandison

Unité de Rhumatologie, Hôpital Joseph RASETA Befelatanana, CHU Antananarivo, Madagascar

Résumé

Le rhumatisme inflammatoire chronique (RIC) est un groupe d'affections ayant en commun des manifestations articulaires et un processus auto-immun ou auto-inflammatoire comme mécanisme pathogénique. Bien que la polyarthrite rhumatoïde soit la plus fréquente et la mieux étudiée, plusieurs étiologies sont possibles et le raisonnement diagnostique doit tenir compte des caractéristiques cliniques, des contextes épidémiologique, environnemental et socio-économique, détaillés dans cet article.

Les arthrites infectieuses et post-infectieuses sont capitales à éliminer avant d'envisager un RIC, en particulier dans un pays un développement comme Madagascar où la promiscuité et le manque d'hygiène favorise bon nombre d'infections. Chez les enfants, le rhumatisme articulaire aigu est le premier à évoquer devant une polyarthrite fébrile, tandis qu'il doit être un diagnostic d'élimination chez l'adulte. Les arthrites virales doivent être connues devant leur relative fréquence à Madagascar, ainsi que leur similitude clinique, voire biologique, avec la polyarthrite rhumatoïde.

Associé à la polyarthrite des mains, la présence du facteur rhumatoïde et de l'anticorps anti-peptide cyclique citrulliné est d'une grande valeur diagnostique dans la polyarthrite rhumatoïde. La lombalgie chronique inflammatoire et les données de l'IRM sont les éléments clés dans le diagnostic d'une spondylarthrite dans les nouveaux critères diagnostiques de l'ASAS. Ces nouveaux critères permettent de poser précocement le diagnostic, sans attendre les lésions radiographiques spécifiques mais d'apparition tardive.

Mots clés: polyarthrite, rhumatisme inflammatoire chronique, arthrite virale, polyarthrite rhumatoïde

Abstract

Chronic inflammatory arthritis (CIA) is a group of disorders with joint manifestations and an autoimmune process or autoinflammatory as pathogenetic mechanism. Although rheumatoid arthritis is the most common and best studied, several causes are possible and diagnostic reasoning must take into account clinical, epidemiological contexts, environmental and socio-economic, detailed in this article.

Infectious arthritis and post-infectious are critical to eliminate before considering CIA, especially in a country like Madagascar where a promiscuity and lack of hygiene facilitates many infections. In children, acute rheumatic fever is the first to evoke for febrile arthritis, while he must be a diagnosis of elimination in adulthood. Viral arthritis must be known because of their incidence in Madagascar. Viral arthritis may have a clinical and biological presentation similar to rheumatoid arthritis.

The presence of rheumatoid factor and anti-citrullinated cyclic peptide is highly diagnostic value in rheumatoid arthritis. Chronic low back pain and inflammatory MRI data are important in the diagnosis of spondylitis in the ASAS's diagnostic criteria. These new criteria have the advantage of raising early diagnosis, without waiting for specific radiographic lesions.

Keywords: chronic inflammatory arthritis, rheumatoid arthritis, viral arthritis, acute rheumatic fever

I. Introduction

Le rhumatisme inflammatoire chronique (RIC) est un groupe d'affections ayant en commun des manifestations

articulaires et un processus auto-immun ou auto-inflammatoire comme mécanisme pathogénique. Si dans le premier l'organisme produit des anticorps ou des cellules se retournant contre des composants du « soi », l'auto-inflammation est un processus au cours duquel l'inflamma-

tion persistante est liée à une mauvaise régulation de la réaction inflammatoire [1]. Une oligo ou une polyarthralgie chronique constituent ainsi le point d'appel clinique de ces affections et leur présence fait penser en premier lieu aux spondylarthropathies et à la polyarthrite rhumatoïde (PR), les plus fréquentes et les mieux étudiées des RIC. Cependant, une arthralgie chronique ne signifie pas toujours RIC. Plusieurs étiologies sont possibles, le raisonnement diagnostique doit tenir compte des caractéristiques cliniques, des contextes épidémiologique, environnemental et socio-économique. Nous essayons de revoir les étiologies fréquentes d'une arthralgie chronique en dehors des causes mécaniques, et de déterminer les éléments orientant vers les plus fréquents RIC.

II. Rhumatisme inflammatoire chronique : un problème de définitions ...

La difficile définition du RIC, clinique ou biologique, atteste la difficulté de son diagnostic. Du grec *rheumatismos*, synonyme de fluxion, un rhumatisme est défini comme une fluxion douloureuse des articulations, des muscles et des viscères. En rajoutant le mot « inflammatoire », le rhumatisme peut avoir une meilleure précision clinique sur le type de la douleur. Cependant, « inflammatoire » a surtout une valeur physiopathologique car les RIC sont secondaires à un processus auto-immun (production d'auto-anticorps) et/ou auto-inflammatoire. Si le premier concerne l'anomalie de l'immunité adaptative, l'auto-inflammation est due à une anomalie de l'immunité innée dont la plus connue est l'activation

anormale de la caspase-1 par l'inflammasome sur lequel de nombreuses mutations génétiques sont identifiées. Vu sous cet angle, à la fièvre périodique qui représentait le groupe des maladies auto-inflammatoires s'est ajouté une arthrite microcristalline : la goutte. En effet, les microcristaux d'urate monosodique sont détectés spécifiquement par l'inflammasome NALP3, lui-même siège de nombreuses mutations génétiques, qui induisent une forte production d'IL-1 β , l'événement initiateur de la réaction inflammatoire dans la goutte [1]. D'autres explications physiopathologiques du RIC sont possibles, le point commun étant la présence d'une désorganisation ou déséquilibre du système immunitaire. Les figures suivantes résument les étiologies et le mécanisme physiopathologique des maladies dysimmunitaires dont la plupart a des expressions rhumatologiques, pouvant ainsi entrer des le cadre des « rhumatismes inflammatoires (chroniques) » (Figures 1 et 2).

La discussion sur la définition de « chronique » pose moins d'intérêt malgré qu'il y a une certaine hétérogénéité. Dans les documentations académiques, le terme arthralgie « chronique » est défini comme une douleur articulaire évoluant depuis plus de 3 mois, en deca de laquelle une arthralgie est dite « récente » [2]. Cependant dans les nouveaux critères diagnostiques de la PR, une douleur articulaire de plus de 6 semaines suffit et constitue un des arguments cliniques forts au diagnostic (Critères de l'ACR 1987, Nouveaux critères ACR/EULAR 2009) [3,4]. Dans l'Arthrite Juvenile Idiopathique (AJI), la durée d'évolution des arthrites définissant la maladie a évolué avec l'appellation de la maladie elle-même : Arthrite Chronique Juvenile définie par une arthrite de l'enfant de moins de 16 ans durant depuis au moins

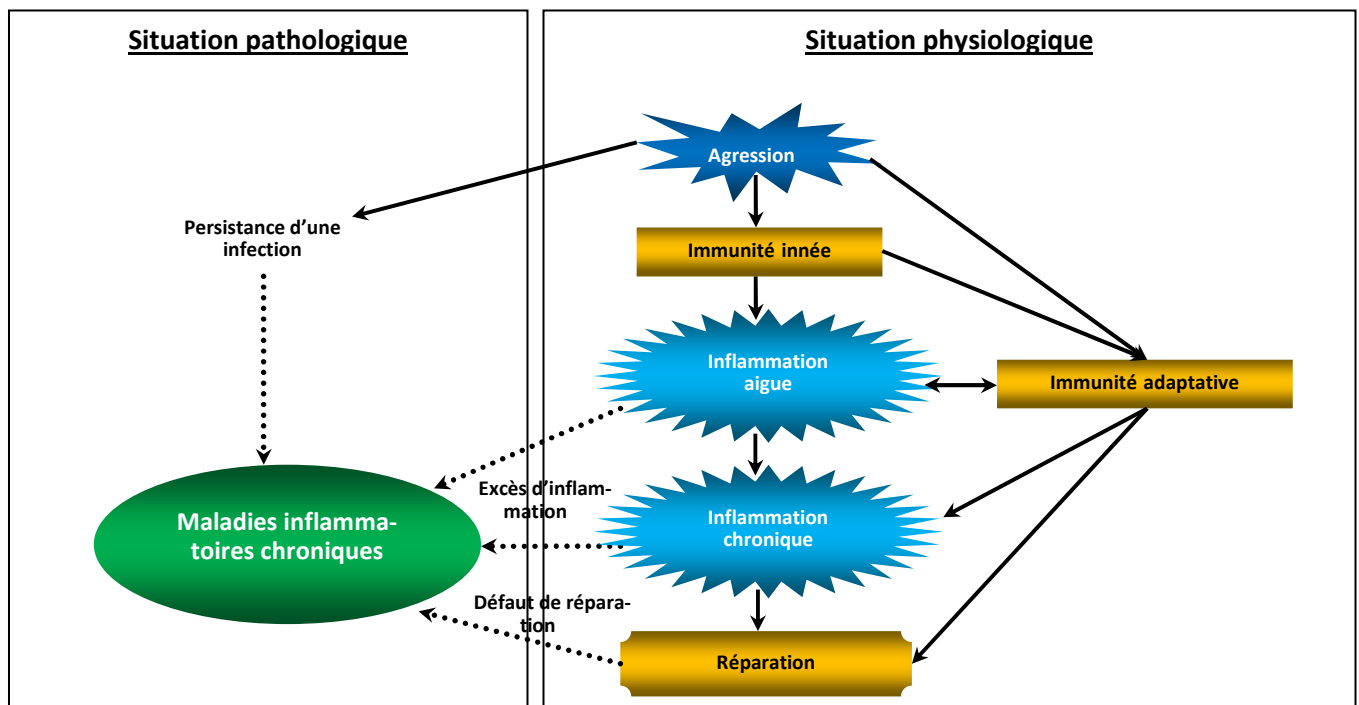
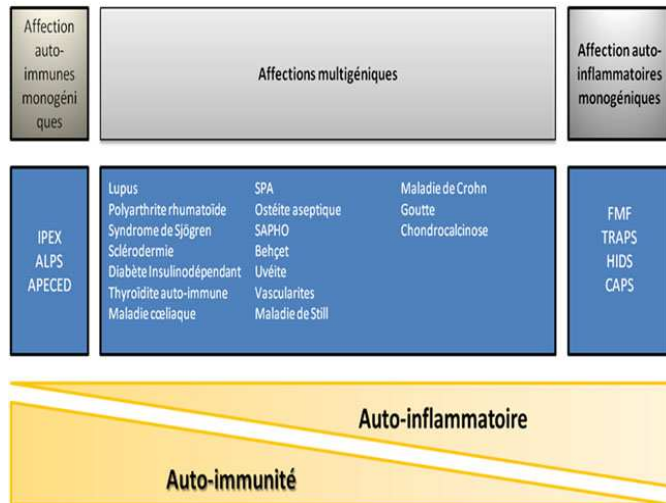


Figure 1. Déséquilibre immunitaire expliquant la survenue des maladies inflammatoires chroniques

3 mois, devenue actuellement AJI avec des signes articulaires persistant depuis au moins 6 semaines [5,6]. Pour les spondylarthrites, la durée de lombalgie inflammatoire, maître symptôme de la maladie, doit être au moins de 3 mois [7].



IPEX: immune dysregulation polyendocrinopathy-enteropathy X-linked; ALPS: auto-immune lymphoproliferative syndrom; APECED: autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrom; FMF: Fièvre méditerranéenne; TRAPS: TNF receptor associated periodic syndrom; CAPS: cryopyrine-associated periodic syndrom

Figure 2. Classification des rhumatismes inflammatoires chroniques

III. Eléments d'orientation diagnostique

Chaque RIC a des signes (extra-)articulaires et des éléments paracliniques qui lui sont plus ou moins spécifiques. Dans ce chapitre, nous ne détaillerons que les signes articulaires évocateurs d'une étiologie précise de RIC.

III.1. Siège des douleurs articulaires

Une arthrite touchant les poignets et/ou les métacarpo-phalangiennes (MCP) et les interphalangiennes proximales (IPP) des mains, une douleur à la pression des métatarso-phalangiennes (MTP) et/ou une atteinte symétrique d'au moins 3 articulations périphériques sont des signes communs retrouvés dans les différents critères diagnostiques de la polyarthrite rhumatoïde [3,4]. Il doit y avoir une atteinte des petites articulations des mains, sans lesquelles l'atteinte limitée aux grosses articulations telles les genoux, les coudes ne satisfait pas aux critères diagnostiques.

Une oligo-arthrite asymétrique des grosses articulations des membres inférieurs, particulièrement la coxo-fémorale, est évocatrice d'une spondylarthropathie. De plus, la présence ou l'association à une fessalgie (à bascule), à une rachialgie inflammatoire et à une enthésopathie (talalgie surtout) chez un homme de moins de 45 ans sont des éléments forts en faveur du diagnostic [7].

Une douleur des ceintures scapulaires avec enraidissement des épaules, et une douleur crurale avec enraidissement de la hanche sont évocatrices de la pseudo-polyarthrite rhizomélique (PPR), atteignant uniquement les patients de plus de 60 ans. Une polyarthralgie périphérique peut y être associée, posant un diagnostic différentiel avec une PR à début tardif.

La goutte peut devenir chronique et polyarticulaire, en général après les crises typiques antérieures qui permettent le diagnostic clinique rétrospectif. Habituellement, l'arthrite goutteuse se manifeste par une mono- ou oligoarthrite aiguë, d'emblée intense, au niveau des articulations périphériques. Habituellement, la hanche n'est pas atteinte et la présence d'une coxite aiguë doit faire réviser le diagnostic. L'articulation métatarso-phalangienne du gros orteil est touchée dans plus de 75% des cas, et constitue souvent la localisation inaugurale de la goutte. L'accès goutteux est plutôt bref (moins d'une semaine), mais volontiers récidivant à court terme en absence de traitement adéquat. L'installation brutale de la douleur après des facteurs déclenchant (alimentaires, stress, médicaments,...) est souvent bien reconnu par le patient. Bien que la présentation clinique de la goutte soit assez typique, le diagnostic est souvent porté à l'excès chez nous, surtout en cas de découverte d'une hyperuricémie associée qui ne signifie en aucun cas une maladie goutteuse.

Les autres arthrites microcristallines ont sensiblement une sémiologie clinique superposable à celle de la goutte (chondrocalcinose, rhumatisme à hydroxyapatite).

Beaucoup moins spécifique et plus rare, une bi-arthrite des chevilles doit faire penser à une sarcoïdose, ne particulier si les symptômes entrent dans le cadre d'un syndrome de Löfgren.

A coté de ces syndromes douloureux localisés ayant un rythme inflammatoire bien défini, il n'est pas rare d'avoir en consultation des patientes se plaignant de douleurs (articulaires) diffuses, sans horaire particulière, tantôt fixes, tantôt migratrices, avec des examens cliniques et paracliniques normaux. Un état névrotique est souvent retrouvé et les symptômes peuvent entrer dans le cadre du syndrome polyalgique idiopathique aigu ou fibromyalgie pour laquelle l'ACR a sorti des critères de diagnostic en 1990 [8].

III.2. Type de douleur articulaire

Il est important de faire la différence entre arthrite et arthralgie d'allure inflammatoire. Dans les différents critères diagnostiques de la PR, la présence de gonflement(s) articulaire(s) (au moins une articulation) est le point commun [4] [3,9]. Ce gonflement traduit une arthrite qui se définit elle-même au plan clinique par une triade associant gonflement articulaire (synovite ou épanchement), douleur d'horaire inflammatoire et raideur matinale. Une atteinte inflammatoire des gaines synoviales des tendons (ténosynovite) peut y être associée. La déformation des doigts « en fuseaux » est une

particularité de la PR, contre la déformation « en saucisse » retrouvée dans les spondylarthropathies périphériques où on retrouve également les mêmes définitions de l'arthrite. Le point commun aux deux maladies est la présence d'une raideur matinale, typiquement au niveau des (petites) articulations périphériques pour la PR, au niveau rachidien et sacro-iliaque pour une spondylarthropathie.

L'intensité des signes inflammatoires locaux, de survenue brutale, est caractéristique des arthrites microcristallines, superposable à ceux rencontrés dans l'arthrite septique. Chez un patient de plus de 60 ans, une arthrite des mains, douloureuse, œdémateuse et prenant le godet doit évoquer le RS3PE [10]. Chez l'enfant, une oligo/polyarthrite migratrice, fugace et mobile doit faire penser en premier lieu à un Rhumatisme articulaire aigu, en particulier dans les pays à faible revenu. L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) constitue un diagnostic différentiel important du RAA. La présence d'une fièvre durant plus de 2 semaines précédant ou accompagnant l'arthrite, la présence de facteur rhumatoïde ou d'anticorps anti-nucléaire sont autant d'éléments permettant de classer l'AJI [6].

Dans les connectivites et autres RIC, les granulomatoses et les vascularites, une arthrite vraie peut survenir mais habituellement elle n'est pas destructrice. Une arthralgie d'allure inflammatoire est plus fréquente dans ces situations, comme celle rencontrée dans les arthrites virales, les arthrites post-infectieuses, les arthralgies des endocrinopathies et les arthrites paranéoplasiques.

Nous pouvons également être confrontés à des douleurs articulaires et péri-articulaires, sans signes objectifs, sans horaires particuliers, sans distribution particulière. Très souvent, il s'agit d'une jeune femme qui a « mal partout depuis longtemps », et chez qui l'interrogatoire révèle des situations conflictuelles familiales ou professionnelles. Ces patients répondent souvent au critère de diagnostic de fibromyalgie de l'ACR [8].

III.3. Signes extra-articulaires

Les signes extra-articulaires sont d'une extrême importance dans l'orientation diagnostique devant une arthralgie chronique. La liste ne pourrait être exhaustive, nous nous limiterons à citer les principaux signes ayant une grande valeur diagnostique:

▪ **Des signes cutané-muqueux:**

- les nodules rhumatoïdes para-articulaires dans la PR, à différencier du tophus dans la goutte;
- un érythème malaire et une photosensibilité évocateurs d'un lupus;
- des lésions purpuriques ou nécrotiques d'une vascularite ou d'une connectivite;
- une sécheresse oculaire et/ou buccale d'un syndrome de Gougerot- Sjögren (syndrome sec);
- les aphotoses buccales et génitales récidivantes de la maladie de Behçet;
- un psoriasis orientant vers le rhumatisme psoriasique;

- un exanthème (fébrile) accompagnant une polyarthralgie d'origine virale. L'association à un ictère et un prurit oriente vers un virus de l'hépatite;

- le syndrome de Raynaud qui doit faire penser en premier lieu à une connectivite...

- **Une diarrhée chronique:** glairo-sanguinolente avec douleur abdominale diffuse fait penser à une maladie inflammatoire chronique de l'intestin;

- **Une urérite et/ou une conjonctivite** accompagnant une oligoarthrite des membres inférieurs sont évocatrices d'une arthrite réactionnelle...

III.4. Données des examens complémentaires

Les examens complémentaires doivent être dictés par la clinique. En effet, en dehors de la présence simultanée de facteur rhumatoïde et d'anticorps anti-peptide cyclique citrulliné (anticorps anti-CCP) très spécifique de la PR, aucune donnée biologique et/ou d'imagerie n'est spécifique d'une maladie devant une polyarthrite chronique. Cependant, la négativité simultanée de ces deux tests n'élimine pas une PR. Les syndromes inflammatoires biologiques sont inconsistants et non spécifiques dans les maladies inflammatoires chroniques, le type d'auto-anticorps et les autres explorations immunologiques/biochimiques doivent être recherchés en fonction du contexte clinique. Aussi, nous pensons que les examens complémentaires proposées dans les recommandations de l'HAS sur la prise en charge initiale de la PR peuvent servir de base dans la recherche étiologique d'une polyarthrite/polyarthralgie chronique [9]:

- Hémogramme, vitesse de sédimentation, Protéine C Réactive (CRP), créatininémie, transaminases, bandelette urinaire
- Facteur rhumatoïde IgM, anticorps anti-CCP, anticorps anti-nucléaires
- Radiographies des mains et des poignets de face, des pieds de face et de 3/4 en grandeur normale, radiographie de toutes articulations symptomatiques, radiographie du thorax.

Les radiographies des mains recherchent surtout des érosions osseuses, éléments forts de diagnostic d'une PR retrouvée dans tous les critères de diagnostic. En cas de doute clinique sur la présence d'une synovite, une échographie doppler réalisée par un opérateur entraîné disposant d'un module Doppler et d'une sonde haute fréquence (> 10MHz) est recommandée. Il n'est pas recommandé de réaliser en première intention une IRM pour confirmer le diagnostic de synovite et l'intérêt de la TDM dans cette indication n'est pas démontré [9]. L'IRM a cependant une place prépondérante dans le diagnostic précoce d'une spondylarthropathie, à l'origine de nouveaux critères de classification [7].

En résumé, la première étape devant une polyarthralgie chronique est d'éliminer ou de poser le diagnostic d'un RIC : au moins deux articulations périphériques gonflées avec raideur matinale de plus de 30 minutes, évoluant depuis plus de 6 semaines, et une douleur à la pression transverse des

métacarpo-phalangiennes et métatarso-phalangiennes (avant-pieds) à l'examen. Selon les recommandations de l'EULAR, les patients à risque de développer une arthrite persistante et/ou érosive et répondant à un score diagnostique précis devraient recevoir un traitement de fond aussi précocement que possible même s'ils ne remplissent pas encore les critères de classification d'un rhumatisme défini [11]. L'objectif étant de diagnostiquer précocement une PR, la deuxième étape consiste à éliminer les autres diagnostics différentiels d'un RIC et d'une PR.

IV. Principaux diagnostics différentiels des RIC

IV.1. Arthrose

Comme toute pathologie dégénérative, la douleur dans l'arthrose est typiquement de type mécanique. Cependant, une poussée d'arthrose peut donner une douleur d'horaire inflammatoire, voire permanente. Une localisation multiple de la poussée ne facilite pas la différenciation entre polyarthrose et polyarthrite, notamment dans l'arthrose digitale. L'historique de la douleur avec les facteurs déclenchant éventuels des poussées (surtout les surmenages articulaires), l'âge, l'absence de syndrome inflammatoire biologique, le liquide articulaire de type « mécanique » (moins de 2000 éléments/ml) et les données de la radiographie sont autant d'éléments orientant l'arthrose.

IV.2. Arthrites bactériennes et parasitaires

Les arthrites infectieuses et post-infectieuses sont capitales à éliminer avant d'envisager un RIC, en particulier dans un pays un développement comme Madagascar où la promiscuité et le manque d'hygiène favorise bon nombre d'infections. De plus, la conduite thérapeutique est diamétralement opposée entre les anti-infectieux et les immunosuppresseurs, en particulier la corticothérapie qui est largement prescrite, à tort ou à raison, chez nous.

Si les arthrites septique à pyogène sont de diagnostic assez facile devant un tableau aigu de mono ou oligo-arthrite fébrile avec liquide articulaire purulent, trois infections articulaires sont particulièrement à rechercher devant une mono- ou polyarthrite chronique :

- **L'arthrite tuberculeuse** : elle est presque toujours mono-articulaire et atteint surtout les grosses articulations (genou et hanche). L'arthrite est habituellement modérée mais persistante, pouvant mettre à confusion avec une atteinte mono-articulaire d'un RIC : douleur peu intense, gonflement articulaire et épaississement synovial importants sans signes d'arthrite évidente, augmentation de la VS. Les arthrites tuberculeuses que nous rencontrons dans notre service sont souvent oligo-articulaires, de diagnostic toujours difficile devant l'accès limité aux examens bactériologiques de référence (culture, coloration de Ziehl sur

biopsie de tissu synovial, PCR). Les éléments suivants doivent faire suspecter une arthrite tuberculeuse devant une mono- ou oligo-arthrite chronique : primo-infection tuberculeuse récente, présence d'un autre foyer tuberculeux en activité, adénopathies satellites à l'articulation atteinte, liquide articulaire riche en lymphocytes, et la présence de destruction osseuse sous-chondrale mal limitées ou lacunaires à la radiographie ;

- **L'arthrite syphilitique** : elle peut survenir à tous les stades de la syphilis. La syphilis secondaire s'accompagne parfois de polyarthrite subaigüe fébrile, ou d'arthralgies chroniques nocturnes. Une hydarthrose chronique du genou, destructrice ou non, peut survenir aussi bien dans la syphilis secondaire, tertiaire que congénitale. Dans tous les cas, nous pensons qu'une sérologie de la syphilis est indiquée devant une mono- ou polyarthrite chronique sans causes évidentes chez un patient en activité génitale. La recherche d'antécédent de chancre est primordiale à l'interrogatoire ;

- **La lèpre** : mal connue dans un pays où il y a encore une forte endémicité de la maladie, l'atteinte articulaire dans phase initiale de la lèpre se manifeste par une polyarthrite accompagnée d'érythème noueux. Dans la lèpre lépromateuse, on peut avoir une mono- ou polyarthrite chronique, asymétrique, destructrice, avec parfois présence de présence de bacille de Hansen dans la synoviale [12].

En Europe et en Amérique du Nord, la *maladie de Lyme* est une cause fréquente d'arthrite infectieuse chronique. Le germe responsable, le *Borrelia*, ainsi que son vecteur, n'a jamais été identifié à Madagascar. Il en est de même des cas de *brucellose* causée par *Brucella melitensis*, responsable de la fièvre sudoro-algique et d'une mono-arthrite chronique.

IV.3. Arthrites post-infectieuses

Les arthrites post-infectieuses méritent une attention particulière, en premier lieu le Rhumatisme Articulaire Aigu (RAA), un diagnostic trop souvent porté à l'excès chez nous. Si les classiques critères de Jones sont bien connus, de même que l'arthrite fugace, migratrice et mobile, il nous est important de rappeler les points suivants :

- le RAA commence typiquement à l'enfance ou l'adolescence : l'âge moyen de la première poussée se situe à 8 ans, 92% des cas surviennent avant l'âge de 18 ans. Le RAA est exceptionnel avant 4 ans et rare chez l'adulte de plus de 30 ans [13];

- bien que rare, le RAA peut débuter à l'âge adulte. Dans ce cas, les signes articulaires entrent dans le cadre d'une « Arthrite post-streptococcique » où les atteintes cardiaques sont rares. Ce point est important car l'atteinte cardiaque conditionne le pronostic dans le RAA, et sa présence implique l'instauration d'une antibioprophylaxie au long cours, voire à vie [14]. Le tableau suivant compare l'aspect clinique entre un RAA et le rhumatisme post-streptococcique (Tableau 1) [15].

- l'interprétation du taux élevé d'Anticorps anti-Streptolysine O (ASLO) mérite un grand discernement. Dans les critères diagnostiques de l'OMS basé sur les critères de Jones révisé, en plus des signes cliniques majeurs ou mineurs, le diagnostic du RAA (premier épisode, récurrence avec ou sans atteinte cardiaque) nécessite toujours la preuve d'une infection récente par le streptocoque β -hémolytique du groupe A : allongement de l'espace PR à l'ECG, et/ou culture positive sur prélèvement de gorge, et/ou test de diagnostic rapide sur un prélèvement de gorge, et/ou scarlatine récente, et/ou élévation du taux d'un anticorps marqueur d'une infection streptococcique dont l'ASLO [16,17]. Pour l'ASLO, il faut une séroconversion à 15 jours d'intervalle. L'utilisation conjointe de trois tests (ASLO, anti-désoxyribonucléase B et anti-streptokinase) fait passer leur sensibilité à 95 %. Il faut cependant savoir que 20% des patients atteints de RAA ont un taux d'ASLO normal [13]. Enfin, s'il est habituel de prendre le taux normal de l'ASLO à inférieur à 200 UI/l, il faut savoir que cette valeur dépend de l'âge et de l'origine de la population d'étude ayant permis de déterminer le seuil de normalité [18]. Aucune étude dans ce sens n'a été réalisée à Madagascar, rendant aléatoire l'interprétation des valeurs de l'ASLO.

Le RAA n'est pas ainsi le premier diagnostic à évoquer devant une polyarthrite de l'adulte. Cependant, il reste un diagnostic très important à éliminer devant toute polyarthrite fébrile de l'enfant avec recherche systématique de signes d'atteinte cardiaque (clinique, ECG et échographie doppler). Il ne faut en aucun cas négliger cette pathologie chez l'enfant car la cardite rhumatismale laisse des séquelles valvulaires dramatiques à l'âge adulte, cause fréquente d'insuffisance cardiaque. L'OMS a publié un rapport technique très intéressant avec des références bibliographiques actualisées concernant le RAA et les cardites rhumatismales [19].

Tableau 1. Comparaison entre RAA et rhumatisme post-streptococcique

	RAA	Rhumatisme post-streptococcique
Age de début	<i>Enfance</i>	<i>Adulte</i>
Antécédent d'angine	20%	70%
Délai angine/ signes articulaires	3- 4 semaines	1- 2 semaines
Arthrite migratrice	<i>Fréquente</i>	<i>Rare</i>
Atteinte axiale	<i>Non</i>	<i>Parfois</i>
Néphropathie, vascularite	<i>Non</i>	<i>Parfois</i>
Cardite	30- 60%	<i>Exceptionnelle</i>
Sensibilité à l'aspirine	<i>Oui</i>	<i>Non</i>
Durée d'évolution	< 3 mois	3-6 mois

Mal connues et de diagnostic difficile, les arthrites parasitaires méritent également d'être connues en milieu tropical. Les

mécanismes en sont mal connus : présence du parasite dans l'articulation ou inflammation réactionnelle de type immunologique. Le diagnostic est toujours difficile, mais il faut évoquer la possibilité d'une arthrite parasitaire devant un tableau de polyarthrite ou de spondylarthrite atypique [20,21]. La découverte récente dans notre service de cas d'arthrite bilharzienne simulant une spondylarthrite doit faire penser la fréquence de ces affections à Madagascar.

IV.4. Arthrites virales

Les arthrites virales constituent un diagnostic différentiel fréquent et souvent difficile d'un RIC, notamment de la polyarthrite rhumatoïde. Si bon nombre d'infections virales s'accompagnent classiquement d'une polyarthralgie et d'une myalgie, une véritable polyarthrite périphérique peut s'observer, la positivité du facteur rhumatoïde induit par l'infection peut errer le diagnostic. Les signes articulaires sont rarement au premier plan et rarement isolés dans les infections virales. L'étude de Zerrak portant sur 322 patients présentant une polyarthralgie inflammatoire ou une mono/oligo/poly-arthrite débutante montrait que la sérologie systématique de l'HVC était positive dans 2,7% des cas, 0,4% des cas pour le parvovirus B19, et aucun patient n'était positif à l'HVB [22]. Les éléments suivants sont en faveur de l'origine virale de l'arthralgie/ arthrite :

- les symptômes cèdent souvent au premier mois,
- l'arthrite n'est pas destructrice,
- les transaminases sont élevées au cours des viroses hépatotropes.

Voici quelques détails sémiologiques des arthrites/arthralgies suivant le virus responsable :

- **Virus de l'hépatite B** : la polyarthrite précède l'ictère, elle atteint préférentiellement les petites articulations des mains, similaire à une PR. La coexistence d'urticaires, de céphalée, d'asthénie intense, d'anorexie, de nausées et l'élévation des transaminases sont des éléments en faveur de l'infection à HVB. La sérologie virale (antigène anti-HBs) est positive [5];
- **Virus de l'hépatite C** : l'arthralgie est la première manifestation extra-hépatique de l'infection par le virus de l'hépatite C, soit 23% dans une série de 1614 infectés par le VHC [23]. Elle s'accompagne souvent d'une myalgie. Les arthrites vraies, en dehors de celles rattachées aux vascularites cryoglobulinémiques, sont plus rares. Ces arthrites peuvent toucher les petites articulations des mains, avec possibilité de ténosynovite, de syndrome du canal carpien, mimant parfaitement une PR débutante. Le tableau est d'autant plus trompeur quand le facteur rhumatoïde est positif, une activité rhumatoïde étant liée à la cryoglobulinémie du VHC [24]. Le dosage des anticorps anti-peptide citrulliné permet de faire la distinction car ils sont présents chez 75 à 85% des patients avec une polyarthrite rhumatoïde contre moins de 5% chez des patients infectés par le VHC [25] ;

- **Infection par le VIH** : tous les stades de l'infection par le VIH sont très riches en manifestations articulaires. A la primo-infection, il peut s'agir d'une arthro-myalgie simulant un syndrome grippal (60% des primo-infections symptomatiques). Durant la phase de latence peut survenir différentes manifestations similaires à celles des maladies auto-immunes (connectivites et vascularites), en rapport à la réaction immunitaire de l'organisme (5% des cas), ou au rôle direct du VIH sur l'articulation. Le syndrome de Fiesinger-Leroy- Reiter ou des signes de spondylarthropathies sont fréquentes à ce stade. Au stade de déficit immunitaire peut survenir des infections ostéo-articulaires aiguës et chroniques, à germe non spécifiques et/ou opportunistes. Les arthro-myalgies iatrogènes en rapport avec les médicaments anti-rétroviraux peuvent compliquer le diagnostic ;
- **Infection par le parvovirus B19** : plus fréquent chez les enfants d'âge scolaire, cette infection se manifeste par un mégalérythème du visage, accompagnée d'une douleur articulaire dans 10% des cas. L'atteinte articulaire est plus fréquente chez l'adulte (50%), sous forme de polyarthrite symétrique et périphérique. On peut avoir une séroconversion de l'IgM anti parvovirus B19, ce qui n'est cependant pas utilisé en pratique courante. Les symptômes cèdent spontanément et sans séquelles en moins de 8 semaines. Il est difficile de faire la part entre les manifestations articulaires induites directement par l'infection par EBV des maladies auto-immunes (PR, lupus) induites par dérèglement du système immunitaire;
- **Infections par les arbovirus** : les arbovirus comprennent deux familles dont les togaviridæ (du genre alphavirus responsable du chikungunya, O'Nyong-Nyong, Ross River, ...) et les flaviviridæ (responsable de la dengue). Ce sont des virus à ARN. Le chikungunya et la dengue se manifestent essentiellement par des douleurs polyarticulaires particulièrement invalidantes.
Madagascar se situe dans les zones définies comme des zones à risque de transmission de la dengue et du chikun-

gunya. Aucune statistique n'est publiée mais ces deux affections sévissent probablement de façon endémique sur les régions côtières de l'Ile [26]. Le cycle de transmission de la maladie nécessite la présence des arthropodes vecteurs (moustiques du genre *Aedes*, omniprésent dans les côtes) et les hôtes (oiseaux, marsupiaux, mammifères dont l'homme). La notion d'épidémie est ici importante car elle survient durant les périodes humides correspondant à la forte multiplication des moustiques. Un rash cutané, fièvre, asthénie profonde, et surtout une arthrite intense des articulations périphériques sont les signes communs à l'infection. L'incubation varie de 2 à 10 jours. La brutalité du début des symptômes et le séjour en zone d'endémie sont des éléments importants du diagnostic. La séroconversion à 14 jours d'intervalle sur un prélèvement réalisé à moins de 7 jours du début des symptômes fait le diagnostic de certitude biologique [27]. Le chikungunya peut se manifester par une arthrite chronique destructrice superposable aux manifestations d'une PR [28] ;

- **La rubéole et l'oreillon** peuvent donner chez l'adulte une polyarthrite périphérique, guérissant habituellement après 3 à 6 semaines de façon spontanée et sans séquelles. L'association à des éruptions cutanées et l'éventuel contexte épidémique orientent le diagnostic.

Les manifestations articulaires des infections virales peuvent être déclenchées directement par le rôle arthritogène du virus (EBV, HTLV-1, virus de la rubéole,...), ou secondaires aux troubles immunitaires qu'il induit. Les deux phénomènes peuvent également être combinés, comme le montre la présence d'auto-anticorps à la suite d'une infection virale directement arthritogène [27] (Tableau 2).

IV.5. Syndromes paranéoplasiques articulaires et musculo-squelettiques

La polyarthrite paranéoplasique peut simuler une PR dans la répartition des arthrites, mais le début « explosif », l'absence de nodules rhumatoïdes, le FR négatif, et la rareté

Tableau 2. Auto-anticorps détectés dans des infections virales.

	RF	ANA	Anti-DNA	ANCA	Anti-PL	Anti-CL	Anti-M	Anti-SM	Anti-collagen	CG	Anti-CCP
Parvovirus 19	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
Alphavirus	+	+									
Virus de la rubéole	+					+					
EBV	+		+		+				+		+
HVC	+	+									
HVB	+	+								+	
HTLV-1	+	+								+	
HIV		+				+				+	

RF : rheumatoid factor; ANA : antinuclear antibody; ANCA : antineutrophil cytoplasmic antibody; PL, : phospholipids; CL : cardiolipin; M : mitochondrial; SM : smooth muscle; CG : cryoglobulins; CCP : cyclic citrullinated peptide; EBV : Epsteine Barr virus; HCV : hepatitis C virus; HBV : hepatitis B virus ; HTLV-I : human T-lymphotropic virus type 1; HIV : human immunodeficiency virus.

des érosions articulaires en font la différence. Les cancers pulmonaires, digestifs et prostatiques sont les plus fréquemment accompagnés d'arthrite paranéoplasique. Morel J, *et al.* proposent des critères d'aide au diagnostic des polyarthrites paranéoplasiques [29]:

- Age de plus de 50 ans
- Délai moyen entre l'arthrite et le diagnostic de cancer inférieur à 6 mois
- Polyarthrite (symétrique ou asymétrique)
- Altération de l'état général
- Absence de nodule rhumatoïde
- Absence de facteur rhumatoïde
- Elévation du taux de CRP
- Absence d'érosion sur la radiographie standard
- Régression de l'arthrite après traitement anti-tumoral

Les douleurs articulaires paranéoplasiques peuvent être dues soit à une lésion articulaire directe, soit à des atteintes osseuses ou des autres structures péri-articulaires. Les mécanismes lésionnels en sont multiples : envahissement direct de l'os et des articulations, ou indirectement par un mécanisme non métastatique appelé syndrome paranéoplasique authentique où intervient des mécanismes auto-immuns. Le syndrome paranéoplasique survient dans environ 10% des cancers. L'auto-immunité provient [30]:

- de la libération de médiateurs pro-inflammatoires par les cellules tumorales, ou
- d'une réaction d'hypersensibilité due à la libération par les cellules tumorales d'antigènes intra-cellulaires durant l'apoptose, ou
- d'une immunisation due à l'expression par les cellules tumorales d'antigènes exprimés par cellules et/ou tissus ciblés par la maladie auto-immune.

Ainsi, on distingue [31] :

- **Les syndromes paranéoplasiques métastatiques directs** : métastases osseuses et arthrites métastatiques carcinomateuses, manifestations articulaires des leucémies et lymphomes (synovite, hémarthrose, goutte), réaction synoviale au contact d'une métastase, ...
- **Les syndromes paranéoplasiques articulaires non métastatiques** : ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique, polyarthrite associée au carcinome, arthrite amyloïde, goutte secondaire, lupus-like syndrome (avec sérite, arthrite, anticorps antinucléaires et anticorps antiphospholipides), ostéomalacie, ...
- **Les manifestations rhumatismales liées au traitement des cancers** : goutte (secondaire aux agents cytotoxiques, vinblastine, ciclosporine), syndrome de Raynaud (bléomycine, cisplatine), vascularite (tamoxifène), syndrome main-pied (5-fluorouracile), arthralgies/arthrites (dans 30-40% des cas avec les inhibiteurs des aromatasés, BCG-thérapie intravésicale)...

IV.6. Pathologies osseuses

Les douleurs osseuses para-articulaires posent rarement de problème de diagnostic différentiel par rapport aux arthral-

gies chroniques car souvent, les douleurs sont bien focalisées et l'horaire est plutôt mécanique (douleurs osseuses de l'ostéomalacie, ostéonécrose aseptique, ostéochondrite disséquante, fractures de fatigue) ou mixte (maladie de Paget, algodystrophie, tumeurs primitives ou secondaires).

IV.7. Arthropathies liées aux hémopathies

L'hémophilie peut être à l'origine d'une hémarthrose spontanée ou post-traumatique, plus fréquente chez l'enfant. L'hémarthrose peut prendre un tableau d'arthrite aiguë avec fièvre, cédant après quelques jours d'immobilisation articulaire. En cas d'hémarthrose récidivante, la douleur peut devenir chronique, déformante et destructrice : érosion osseuse, ostéosclérose et cavité kystique sous-chondrale. Le traitement par anticoagulants (surdosage) peut donner le même tableau.

Certaines hémopathies entraînent une hyper-uricogénèse par suite de renouvellement cellulaire très rapide des cellules sanguines. Il s'en suit ainsi une hyperuricémie pouvant être responsable de goutte secondaire. Cette situation se rencontre surtout dans la splénomégalie myéloïde, les leucémies myéloïdes et la polyglobulie essentielle. Indépendamment de la goutte secondaire, les *leucémies aiguës* peuvent s'accompagner chez l'enfant d'une oligo ou polyarthrite aiguë des grosses articulations simulant un RAA.

IV.8. Arthropathies métaboliques et endocriniennes

L'hyperparathyroïdie primitive peut être responsable de poussées d'arthrite aiguë pseudo-goutteuse sur une chondrocalcinoïse articulaire, ou de douleurs osseuses chroniques par affaissement du tissu osseux sous-chondral, simulant une arthralgie d'allure mixte. L'hyperparathyroïdie secondaire à une insuffisance rénale chronique peut également s'accompagner de poussées récidivantes d'arthrites aiguës à hydroxyapatites. Les anomalies du bilan phosphocalcique et la présence de calcifications péri- ou intra-articulaires à la radiographie sont les éléments clés du diagnostic.

La dysthyroïdie, aussi bien l'hypo que l'hyperthyroïdie, peut s'accompagner d'une arthralgie chronique sans signes objectifs, de syndrome du canal carpien et de myalgies.

IV.9. Arthropathies

Entité encore mal définie et discutée, la *fibromyalgie* doit rester un diagnostic d'élimination devant une polyarthralgie chronique. Il s'agit souvent d'une femme jeune qui présente des douleurs souvent mal localisées, sans horaire particulier, avec des examens complémentaires normaux. En 1990, l'ACR a sorti des critères diagnostiques avec une sensibilité à 88,4% et une spécificité à 81,1% [8]. Le diagnostic est retenu sur l'association des deux critères suivants :

- Douleurs diffuses : soit côté droit, soit côté gauche, au-dessus ou au-dessous de la taille et une douleur axiale

- Onze points douloureux sur les 18 sites suivants : occiput, cervical bas, trapéziens, sus-épineux, deuxième côte (jonction chondrocostale), épicondyliens, fessiers, trochan-tériens et les genoux.

V. Diagnostic précoce des principaux rhu-matismes inflammatoires chroniques

V.1. Polyarthrite rhumatoïde

Il n'y a pas de signes cliniques ou paracliniques typiques de la PR au stade de début. Cependant, elle se manifeste très souvent par une oligo- ou polyarthrite distale d'apparition progressive intéressant les poignets, une ou plusieurs articula-tions métacarpo-phalangiennes (surtout la 2ème ou la 3è-me) ou interphalangiennes proximales, parfois les avant-pieds. Il existe dans 90 % des cas un syndrome inflammatoi-re non spécifique, avec augmentation de la VS et de la CRP. Si le FR est positif dans plus de 80% des cas à la phase d'é-tat de la PR, il est souvent négatif à la phase débutante. Sa présence précoce à un taux élevé traduirait une évolutivité structurale de la PR. Les PR sévères avec manifestations extra-articulaires sont également à FR élevé. Il faut cepen-dant retenir que la présence d'un FR n'est pas spécifique de

la PR. Par manque de sensibilité, la recherche de FR par les méthodes de Waaler-Rose ou le Latex doit être abandonnée au profit de la technique ELISA ou néphélométrie. Ces deux techniques peuvent identifier les FR type IgA qui serait asso-cié à une PR plus sévère et accompagnée de manifestations extra-articulaires [32].

La recherche d'anticorps anti-peptide cyclique citrulliné (anti-CCP) doit faire partie du bilan initial d'une polyarthrite chroni-que. Ce marqueur peut être positif des années avant même l'apparition des signes cliniques d'une PR avec une sensibili-té et spécificité respectivement de 70% et de 73-99% [33]. La positivité simultanée de l'anticorps anti-CCP et du FR aug-mente leur valeur prédictive dans la PR.

Il faut systématiquement chercher l'anticorps anti-nucléaire (AAN), plus pour éliminer une autre connectivite que pour le diagnostic d'une PR. L'AAN est positif à titre faible dans 15-30% des PR.

Ainsi, devant une polyarthrite débutante, il faut rassembler et évaluer tous les facteurs prédictifs d'une maladie persistante et érosive : nombre d'articulations gonflées, nombre d'articu-lations douloureuses, VS et CRP, dosage des FR et anti-corps anti-CCP. Ces éléments permettent de poser le dia-gnostic précoce d'une PR et d'instituer le traitement de fond, selon les critères de l'ACR/ EULAR (Figure 3) [4].

Nouveaux critères ACR / EULAR 2009 pour la classification et le diagnostic de PR débutante

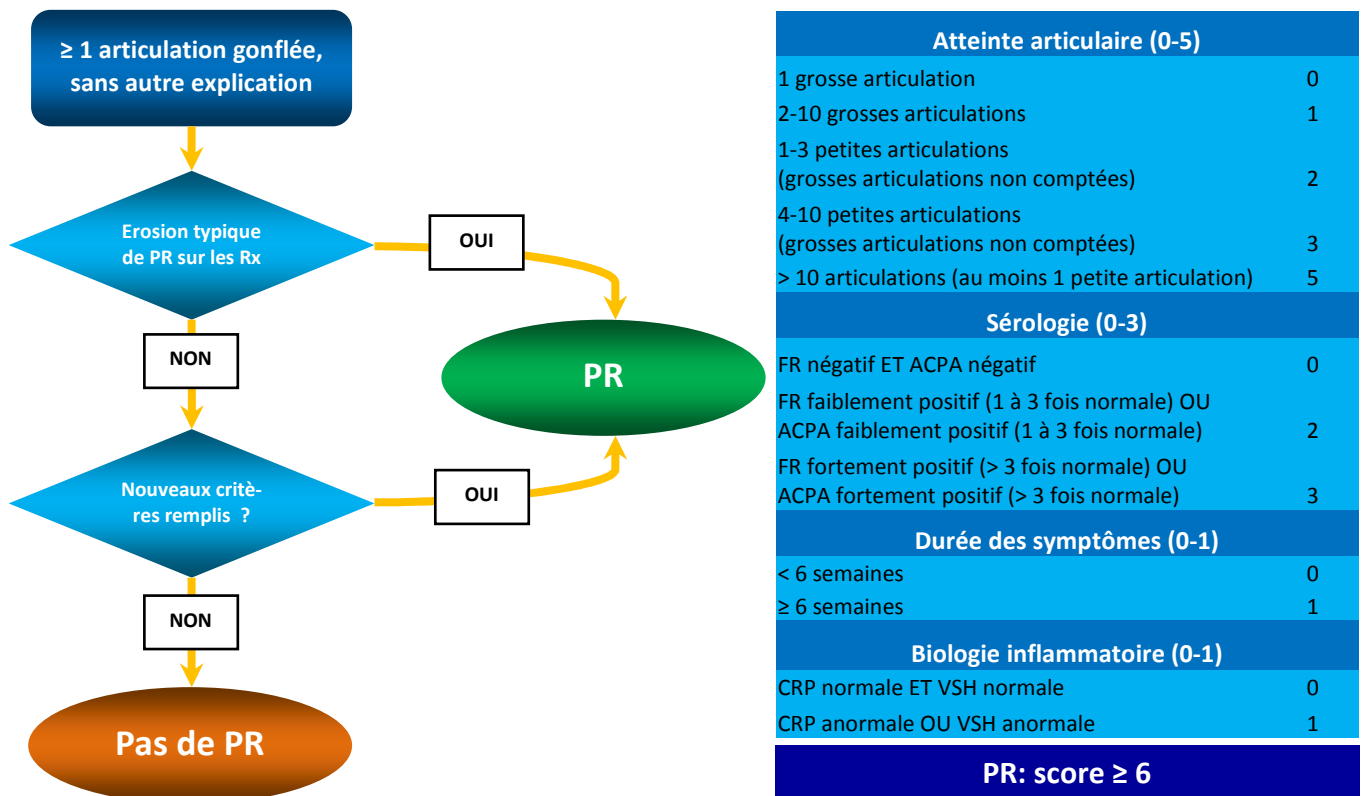


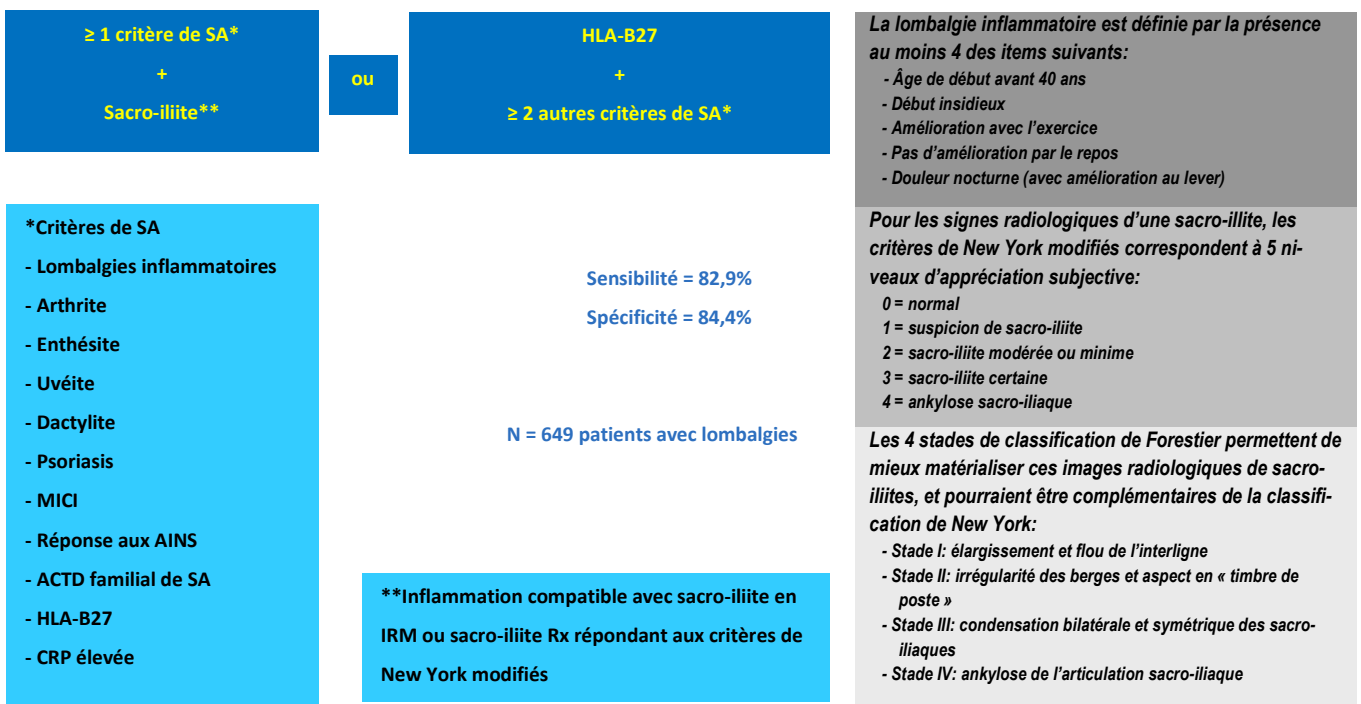
Figure 3. Critères ACR/EULAR 2009 pour le diagnostic d'une PR débutante et de l'instauration précoce de traitement de fond d'une polyarthrite rhumatoïde

L'importance des lésions radiologiques initiales est considérée comme le meilleur marqueur pronostique à moyen terme de la PR [34]. Aussi, les facteurs prédictifs de sévérité suivant peuvent être dégagés à partir de ce critère diagnostique [35]:

- nombre élevé d'articulations atteintes
- nodules rhumatoïdes et signes extra-articulaires (rare au stade de début d'une PR)
- élévation importante de la VS et la CRP
- présence de facteur rhumatoïde à titre élevé
- positivité de l'anticorps anti-CCP (à taux élevé)
- présence des gènes HLA DRB1*04, surtout si présent sur deux allèles
- érosions articulaires précoces

V.2. Spondylarthropathies

La spondylarthropathie regroupe des affections qui ont en commun des signes cliniques et radiographiques basées sur l'enthésite, l'inflammation des enthèses. Le diagnostic est souvent tardif car les signes radiologiques typiques n'apparaissent qu'après plusieurs années d'évolution. De nouveaux critères ont été ainsi élaborés par le groupe Assessment of spondyloarthritis international society (ASAS) dans le diagnostic d'une spondylarthrite axiale ou périphérique. Ces critères (Figure 4) mettent en exergue l'importance de la lombalgie inflammatoire ainsi que l'apport de l'IRM des articulations sacro-iliaques et du rachis lombaire dans la détection des lésions précoces [7].



AINS: anti-inflammatoires non stéroïdien de synthèse; CRP: protéine C réactive; IRM: imagerie par résonance magnétique; MICI: maladies inflammatoires chroniques de l'intestin; Rx: radiographie; SA: spondylarthropathies.

Figure 4. Critères ASAS dans la classification d'une spondylarthrite axiale

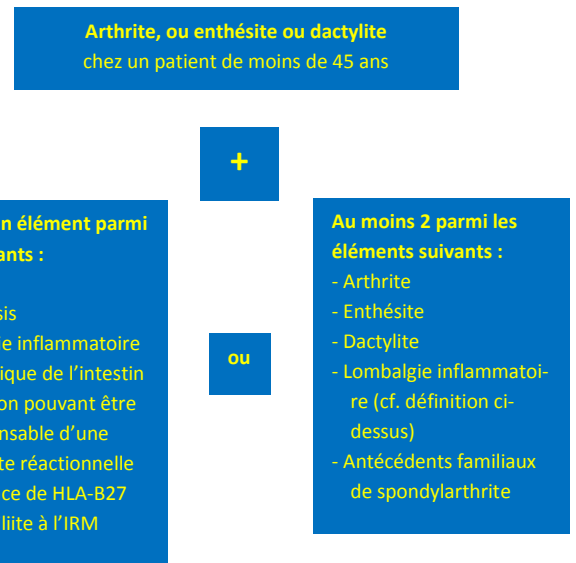


Figure 5. Critères diagnostiques ASAS d'une spondylarthrite périphérique

La figure 5 montre l'algorithme pour le diagnostic d'une spondylarthrite périphérique. Ce critère a une sensibilité de 75% et une spécificité de 82%.

L'évènement infectieux à tenir en compte et pouvant être responsable d'une arthrite réactionnelle est représentée par un épisode de diarrhée, ou d'urétrite ou cervicite non gonococcique, durant le mois ayant précédé l'arthrite.

VI. Conclusion

Avec l'augmentation du nombre et la diversification des patients rencontrés dans notre service de Rhumatologie, le rhumatisme inflammatoire chronique fait actuellement partie des affections rhumatologiques fréquentes. Ils sont surtout représentés par la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite. Cependant, il faut toujours garder en mémoire la possibilité d'une arthrite virale qui peut parfaitement simuler une polyarthrite rhumatoïde. Le bon raisonnement clinique permet dans la grande majorité des cas de venir à bout du diagnostic et de limiter les investigations complémentaires souvent onéreuses.

Références

- Fautrel B, Benhamou M. Chronic inflammatory disorders and reproduction. *Gynecol Obstet Fertil* 2007; 35(9): 848-52.
- Pétrillia V, Martinon F. The inflammasome, auto-inflammatory diseases, and gout. *Joint Bone Spine* 2007; 74: 1240-6.
- COFER (collège Français des Enseignants en Rhumatologie). Connaissances et Pratiques en Rhumatologie. Paris: Masson, 2002.
- Sarax A, Tobon G, Jousse-Joulin S, et al. Classification and/or prediction criteria in rheumatoid arthritis. *Rev Rhumatisme* 2010; 77: 12-6.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Against Rheumatism collaborative Rheumatology European League initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1580-8.
- Godeau P, Herson S, Piette J-C. Traité de Médecine, Quatrième Edition, Tome 2. Paris: Flammarion, 2004.
- Petty RE, Southwood TR, Baum J, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 1998; 10: 1991-4.
- Wendling D, Prati C, Toussiro E, et al. Spondyloarthritis, spondyloarthritides: Diagnosis and classification criteria. *Rev Rhumatisme* 2010; 77: 43-7.
- Wolfe F. Development of criteria for the diagnosis of fibrositis. *Am J Med* 1986; 81(3): 99-104.
- Haute Autorité de Santé. Recommandations Professionnelles: Polyarthrite Rhumatoïde diagnostic et PEC initiale. 2007.
- McCarty DJ, O'Duffy JD, Pearson L, et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. RS3PE syndrome. *JAMA* 1985; 254: 2763-7.
- Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. EULAR evidence recommendations for the management of early arthritis. Report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:34-45.
- Bardin T, Kuntz D, Ryckewaert A. Pathologies articulaires. Arthrites infectieuses. In S Herson P Godeau ed. Traité de Médecine, Paris: Flammarion. 2004.
- Zaouali RM, H Drissa. Rhumatisme articulaire aigu de l'adulte. *EMC Cardiol Angiol* 2003; 1: 161-76.
- Barsaoui, S. Acute rheumatic fever in children. *EMC Pédiatrie* 2005; 2: 243-55.
- Deligny C, Arfi S. Particularités des rhumatismes streptococciques chez le non caucasien. *Rev Rhumatisme* 2003; 70: 107-10.
- Stollerman GH. Report of the ad hoc Committee on Rheumatic Fever and Congenital Heart Disease of American Heart Association: Jones Criteria (Revised) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever. *Circulation* 1965; 32: 664-8.
- Shulman ST. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease of the American Heart Association. Jones Criteria (Revised) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever. *Circulation* 1984; 70: 204A-208A.
- Kaplan EL, Rothermel CD, Johnson DR. Antistreptolysin O and anti-deoxyribonuclease B titers: Normal values for children ages 2 to 12 in the United States. *Pediatrics* 1998; 101: 86-8.
- WHO Technical Report series. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. Geneva: s.n., Report of a WHO Expert Consultation 2001.
- Saidenberg-Kermanac'h N, Boissier M-C, Bouchaud O. Joint manifestations of parasitic diseases. *EMC Mal Infect* 2005; 2: 146-56.
- Peng, Stanford L. Rheumatic Manifestations of Parasitic Diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31(4): 228-47.
- Zerrak A, Bour JB, Tavernier C, et al. Usefulness of routine hepatitis C virus, hepatitis B virus, and parvovirus B19 serology in the diagnosis of recent-onset inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 477-8.
- Lamprecht P, Gause A, Gross L. Cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2507-16.
- Lovy MR, Sarkebaum G, Uberoi S. Hepatitis C infection presenting with rheumatic manifestations. A mimic of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23: 979-83.
- Wener MH, Hutchinson K, Morishima C, et al. Absence of antibodies to cyclic citrullinated peptide in sera of patients with hepatitis C virus infection and cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2305-8.
- WHO (World Health Organization). Dengue and dengue haemorrhagic fever. Factsheet 117, revised May 2008. Geneva, World Health Organization, 2008.
- Franssila R, Hedman K. Viral causes of arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20(6): 1139-57.
- Jaffar-Bandjee MC, Das T, Hoarau JJ, et al. Chikungunya virus takes centre stage in virally induced arthritis: possible cellular and molecular mechanisms to pathogenesis. *Microb Infect* 2009; 11: 1206-18.
- Morel J, Deschamps V, Toussiro E, et al. Characteristics and survival of 26 patients with paraneoplastic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 244-7.
- Szekanecz E, Andrés C, Sándor Z, et al. Malignancies and soluble tumor antigens in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2006; 6: 42-7.
- Fam AG. Paraneoplastic rheumatic syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000; 14(3): 515-33.
- Morel J, Combe B. How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 137-46.
- Aho K, Palusuo T, Kurki P. Marker antibodies of rheumatoid arthritis: diagnostic and pathogenic implications. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 23: 379-87.
- Dixey J, Solymossy C, Young A. Is it possible to predict radiological damage in early rheumatoid arthritis (RA)? A report on the occurrence, progression, and prognostic factors of radiological erosions over the first 3 years in 866 patients from the Early RA Study (ERAS). *J Rheumatol* 2004; 69: 48-54.