

Éditorial

Michel De Bandt¹, Alain Saraux^{2*}, Bernard Combe³, au nom du club rhumatismes et inflammation (CRI)

¹Département de médecine, hôpital européen Georges-Pompidou, 20-40, rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15, France ; ²service de rhumatologie, CHU Brest, 29609 Brest cedex, France ; ³fédération de rhumatologie, hôpital Lapeyronie, 34295 Montpellier cedex 5, France

La valeur diagnostique des examens complémentaires utilisés pour le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde a rarement été évaluée dans des cohortes de rhumatismes inflammatoires débutants (RID) suivis longitudinalement.

Aussi, les rhumatologues se basent essentiellement sur une formation empirique, leur expérience personnelle, et leur propre analyse de la bibliographie pour choisir les examens complémentaires qu'ils prescrivent dans cette optique. Chaque rhumatologue ayant une formation, une expérience, et une appréciation de la littérature propres, une hétérogénéité des pratiques semble inévitable en l'absence de standardisation.

Nous avons pu démontrer que les examens complémentaires diffèrent d'un rhumatologue à l'autre, seul un petit groupe d'examen étant demandé par plus de 50 % des rhumatologues. Il s'agit des facteurs rhumatoïdes, des anticorps antinucléaires, des radiographies des mains pieds et genoux, et d'examen biologiques de routine (numération formule sanguine, vitesse de sédimentation, protéine C-réactive, transaminases) [1].

Dans un premier temps, il paraît donc utile de faire une revue de littérature objective pour savoir tout ce qui est connu dans le domaine de la valeur diagnostique des examens complémentaires nécessaires au diagnostic de polyarthrite débutante devant un rhumatisme inflammatoire débutant. Pour que cette revue de la littérature soit la plus objective possible, il est indispensable, après avoir choisi les principaux thèmes à traiter, de demander à des lecteurs spécialisés dans chacun de ces domaines de fournir une analyse critique utilisant une même grille.

Le bien-fondé de cette décision de pratiquer une revue de la littérature selon une méthode standardisée est dans la droite ligne d'une nécessité de recourir à des pratiques médicales basées sur des preuves suscitées par un courant récent originaire d'Amérique du Nord. La base du mouvement veut qu'une médecine, dans le domaine de la décision clinique, se fonde de préférence sur des arguments prouvés et démontrés et non plus seulement sur la clinique et l'expérience du médecin. La pierre angulaire de ce mouvement est l'utilisation systématique d'études contrôlées randomisées comme référence de base à toutes décisions cliniques. Les critiques de cette pratique ont été revues récemment dans un éditorial de la revue du rhumatisme [2]. Si les critiques apportées à une telle démarche sont nombreuses, elle n'en demeure pas moins intéressante. En effet, l'analyse systématique de la littérature, attribuant à chaque travail un indice de qualité, permet d'obtenir une somme d'informations d'où découleront des conduites basées sur des démonstrations scientifiques. La démarche que nous avons menée est donc basée sur ce principe.

L'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation sanitaire (ANAES) a publié en juin 1999, un guide d'analyse de la littérature et des gradations des recommandations, l'élaboration de recommandations professionnelles s'attachant quelle que soit la méthode choisie à identifier l'information la plus rigoureuse et la plus pertinente après pondération des niveaux de preuves scientifiques fournies par la littérature médicale. Nous avons donc adopté une démarche similaire en quatre étapes :

- identification des informations ;
- sélection des articles à étudier ;
- analyse des articles ;
- synthèse de la littérature.

*Correspondance et tirés à part.

Performances des critères 1987 de polyarthrite rhumatoïde de l'American College of Rheumatology dans le contexte des arthrites débutantes : étude de la littérature

Jean-Marie Berthelot^{1*}, Daniel Wendling², Bernard Combe³, Xavier Le Loët⁴, Alain Saraux⁵, pour le CRI (Club rhumatismes et inflammation, sous-section de Société française de rhumatologie)

¹Service de rhumatologie, CHU de Nantes, France ; ²service de rhumatologie, Besançon, France ; ³fédération de rhumatologie, Montpellier, France ; ⁴service de rhumatologie, Rouen, France ; ⁵service de rhumatologie, Brest, France

critères / méta-analyse / polyarthrite débutante / polyarthrite rhumatoïde
criteria / early arthritis / meta-analysis / rheumatoid arthritis

Il n'y a sans doute pas de consensus concernant la nosologie des polyarthrites rhumatoïdes (PR) débutantes. En témoigne par exemple l'étude de la littérature consacrée aux devenir des polyarthrites débutantes : le pourcentage des patients classés « PR débutante » y oscille de 15 à 47 %, celui des polyarthrites indifférenciées de 8 à 61 %, et celui des spondylarthropathies débutantes de 1 à 33 %. Ces discordances s'expliquent sans doute autant par des conceptions nosologiques différentes selon les auteurs que par les biais d'inclusion et l'hétérogénéité des cohortes étudiées [1]. Ce constat est aussi étayé par les résultats d'une étude de la classification par des experts de différents pays de dix cas de polyarthrites débutantes dans laquelle les mêmes patients étaient classés de manières très différentes selon les praticiens [2]. Faute de critères reconnus pour les PR débutantes, la plupart des études consacrées à ces pathologies (y compris les essais de nouveaux traitements)

requièrent que les critères 1987 de PR de l'American College of Rheumatology (ACR) [3] soient validés. Pourtant ces critères n'ont été établis que par et pour des PR à la phase d'état, et par rapport à un groupe de pathologies témoins également à la phase d'état [3]. Or il se pourrait que les performances de ces critères soient bien moins bonnes dans le contexte des arthrites débutantes [4]. Cela serait un argument important pour justifier l'optimisation et l'adoption de critères internationaux de PR débutante (ce même raisonnement pouvant être appliqué aux spondylarthropathies débutantes). De ce fait, les articles consacrés aux performances des critères 1987 de PR de l'ACR dans le contexte des arthrites débutantes ont été recherchés par la base de données Medline et ont été analysés selon la grille de l'ANAES.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Les articles consacrés aux performances des critères 1987 de PR de l'ACR ont été recherchés à la fin de l'année 2000 d'une part via la base de données Medline à partir des mots-clés : *early, onset, recent, arthritis, polyarthritis, rheumatoid arthritis, criteria*, et d'autre

*Correspondance et tirés à part : service de rhumatologie, pôle ostéoarticulaire, Hôtel-Dieu, CHU Nantes, 44035 Nantes cedex, France.

Les facteurs rhumatoïdes sont-ils utiles au diagnostic nosologique d'un rhumatisme inflammatoire évoluant depuis moins de 12 mois en l'absence de signes cliniques d'orientation ?

Olivier Vittecoq^{1*}, Michel de Bandt², Olivier Meyer³, Éric Hachulla⁴, Xavier Le Loët¹, et les membres du Club rhumatismes et inflammation (CRI)⁵

¹Service de rhumatologie, CHU de Rouen, Inserm U519, IFR 23, 76031 Rouen cedex, France ; ²département de médecine, hôpital Européen Georges-Pompidou, 20-40, rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15, France ; ³service de rhumatologie, hôpital Bichat, 46, rue Huchard, 75018 Paris, France ; ⁴service de médecine interne, hôpital Claude-Huriez, CHRU de Lille, 59037 Lille cedex, France ; ⁵club rhumatismes et inflammation, section spécialisée de la Société française de rhumatologie (SFR), France

arthrite débutante / diagnostic / facteurs rhumatoïdes / polyarthrite rhumatoïde
early arthritis / diagnosis / rheumatoid factors / rheumatoid arthritis

Les facteurs rhumatoïdes (FR) sont des anticorps (Ac) polyclonaux dirigés contre des déterminants antigéniques portés par le fragment Fc des IgG. Ils peuvent être détectés par différentes méthodes, à savoir les techniques d'agglutination (réactions de fixation du latex et de Waaler-Rose) qui sont les plus utilisées en pratique courante, la néphélobimétrie et les techniques immunoenzymatiques de type Elisa. Les deux premières techniques détectent principalement les FR de classe IgM alors que la méthode Elisa permet l'identification des différents isotypes IgM, IgA, IgG voire IgE des FR [1, 2]. Cette technique est plus sensible, plus spécifique et plus reproductible que les tests conventionnels [3]. Toutefois, la méthode Elisa n'est pas standardisée, chaque laboratoire utilisant sa propre procédure. Le test permettant la détection des FR est normalement positif chez moins de 5 % des sujets dits sains.

Les FR sont les seuls marqueurs biologiques des critères de classification de l'ACR de 1987 [4]. Ils sont classiquement considérés comme peu spécifiques de la PR. Toutefois, leur intérêt clinique semble dépendre de la méthodologie employée pour leur étude, notamment

de la population sélectionnée et de la technique de détection. La question se pose donc de savoir si, au vu des données de la littérature, les FR ont véritablement un intérêt pour le diagnostic nosologique d'un rhumatisme inflammatoire évoluant depuis moins de 12 mois, en l'absence de signes cliniques d'orientation.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Il s'agit d'une revue de la littérature. Grâce aux moteurs de recherche médicaux Ovid et PubMed, nous avons recherché sur une période de 15 ans les articles originaux de la littérature française et anglo-saxonne susceptibles de répondre à la question posée. Pour ce faire, nous avons sélectionné plusieurs mots-clés : *arthritis, synovitis, undifferentiated arthritis, early arthritis, recent-onset arthritis, incipiens arthritis, autoantibodies, rheumatoid factor, diagnosis, diagnostic value*. Vingt-sept études ont été retenues et analysées selon les grilles de lecture diagnostique de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation sanitaire (ANAES).

RÉSULTATS-DISCUSSION

Les FR sont habituellement considérés comme dénués de valeur diagnostique car détectés dans de nombreuses

*Correspondance et tirés à part.

Intérêt du dosage des anticorps antinucléaires, des anticorps antiphospholipides et des anticorps anticytoplasme des neutrophiles dans le diagnostic nosologique des rhumatismes inflammatoires chroniques débutant sans signe clinique d'orientation

Éric Hachulla^{1*}, Michel de Bandt², Sylvain Dubucquoi³, Olivier Vittecoq⁴, Xavier Le Loët⁴, Olivier Meyer⁵, et les membres du Club rhumatismes et inflammation (CRI)⁶

¹Service de médecine interne, hôpital Claude-Huriez, centre hospitalier régional et universitaire, 59037 Lille cedex, France ; ²service de rhumatologie, hôpital européen Georges-Pompidou, 25, rue Leblanc, 75015 Paris, France ; ³laboratoire d'immunologie, faculté de médecine, 59045 Lille cedex, France ; ⁴service de rhumatologie, CHU Rouen, 76031 Rouen cedex, France ; ⁵service de rhumatologie, hôpital Bichat, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France ; ⁶club rhumatismes et inflammation, section spécialisée de la Société française de rhumatologie, France

anticorps anticytoplasme des neutrophiles / anticorps antinucléaires / antiphospholipides / rhumatisme inflammatoire débutant

antineutrophil cytoplasmic antibodies / antinuclear antibodies / antiphospholipid antibodies / early arthritis

De nombreuses maladies systémiques peuvent débuter par une atteinte mono-, oligo- ou polyarticulaire. Lorsque le tableau articulaire reste au premier plan, le clinicien, en quête du bon diagnostic, doit souvent s'aider d'examen complémentaires, notamment biologiques. Lorsque les signes articulaires inflammatoires prédominent, c'est en premier lieu la polyarthrite rhumatoïde (PR) qui est évoquée, du fait de sa fréquence, mais aussi du fait de son pouvoir destructeur devant amener à discuter précocement l'utilisation de traitements de fond capables de freiner l'évolution naturelle de la maladie.

Notre objectif dans ce travail est de préciser par l'analyse de la littérature l'intérêt de la recherche d'anticorps antinucléaires (AAN), d'anticorps antiphospholipides (aPL) et d'anticorps anticytoplasme des neutrophiles (ANCA) dans le diagnostic étiologique

des rhumatismes inflammatoires débutants ayant une évolution de moins de 12 mois et sans signe clinique d'orientation initiale.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Nous avons fait une recherche bibliographique à partir de la banque de données Medline, sur une période de 15 ans (1984-juin 2001), en utilisant les mots-clés suivants : *arthritis, early arthritis, synovitis, recent-onset arthritis, diagnosis, diagnostic value*. Nous avons dans un premier temps retenu 92 publications retrouvées dans la littérature française et anglo-saxonne. Seules 39 ont finalement été retenues, mais aucune ne répondait directement à la question posée. Ainsi, toutes les études publiées tentent de définir la sensibilité et la spécificité des marqueurs biologiques ainsi que parfois leur valeur prédictive afin de valider la valeur diagnostique de

*Correspondance et tirés à part.

Faut-il faire un typage HLA dans les rhumatismes inflammatoires débutants sans signe clinique d'orientation ? Analyse de la littérature

Éric Toussirot^{1*}, Aleth Perdriger², et le Club rhumatismes et inflammation (CRI)³

¹Service de rhumatologie, CHU hôpital Jean-Minjoz, Boulevard Fleming, 25030 Besançon cedex, France ; ²service de rhumatologie, CHU hôpital Sud, 16, boulevard de Bulgarie, 35056 Rennes, France ; ³hôpital européen Georges-Pompidou, 20 rue Leblanc, 75015 Paris, France

HLA / pronostic / rhumatismes inflammatoires débutants / valeur diagnostique

HLA / prognosis / early inflammatory rheumatic diseases / diagnostic value

Les rhumatismes inflammatoires débutants (RID), qui correspondent à une situation clinique fréquente en pratique quotidienne, posent des difficultés à deux niveaux :

- celui de leur diagnostic étiologique ;
- celui de leur pronostic ou tout au moins de leur devenir.

Il peut en effet s'agir d'un rhumatisme inflammatoire érosif à potentiel destructeur, ou d'un rhumatisme inflammatoire d'évolution plus insidieuse, de pronostic plus favorable. Si les rhumatismes inflammatoires d'origine microcristalline, les sepsis articulaires et même les connectivites sont généralement bien identifiés, et ce de façon relativement rapide, le clinicien reste confronté à des incertitudes entre une polyarthrite rhumatoïde (PR) débutante, une spondylarthropathie (SpA) et un rhumatisme inclassé. Les critères de classification ont été élaborés pour aider le clinicien mais leur manque de spécificité en fait des outils diagnostiques d'un faible rendement [1]. Les examens paracliniques prennent alors tout leur intérêt. Certains sont en effet réputés utiles dans une situation de RID : facteurs rhumatoïdes, anticorps antiflaggrine par exemple.

Le système HLA, porté par le bras court du chromosome 6, est un système très polymorphe codant pour de nombreux allèles. Il joue un rôle central dans la réponse immunitaire par sa fonction de présentation de peptides antigéniques, expliquant ainsi les études effectuées depuis de nombreuses années pour montrer son implication dans la physiopathologie de diverses maladies auto-immunes et/ou inflammatoires [2]. Toutefois, indépendamment des données fondamentales impliquant tel locus et/ou tel antigène ou allèle dans divers modèles de maladies inflammatoires auto-immunes, l'utilisation clinique qui en découle reste très modeste [2-5]. En effet, hormis la relation HLA-B27 et SpA qui a été clairement établie et l'inclusion de la présence de l'antigène HLA-B27 dans leurs critères diagnostiques [6], la détermination des antigènes et/ou allèles HLA de classe I et /ou II ne fait pas partie de la panoplie des examens biologiques demandés face à un RID.

La question qui se pose est donc celle de l'utilité d'une telle détermination dans cette situation [4, 5]. L'objet de cet article est d'essayer de répondre à cette question, en s'appuyant sur les données de la littérature.

MÉTHODES

Le Club rhumatismes et inflammation (CRI) mène un travail sur l'ensemble des examens complémentaires utiles devant un RID sans signe clinique d'orientation.

*Correspondance et tirés à part.

Adresse e-mail : eric.toussirot@ufc-chu.univ-fcomte.fr (E. Toussirot).

Quels examens biologiques sont nécessaires pour identifier une atteinte viscérale dans les rhumatismes inflammatoires débutants sans signe clinique d'orientation ?

Charles Masson^{1*}, Philippe Gaudin², Alain Cantagrel³

¹Service de rhumatologie, CHU Angers, 49033 Angers cedex 01, France ; ²service de rhumatologie, CHU Grenoble, 38043 Grenoble cedex, France ; ³service de rhumatologie, CHU Rangueil, 31054 Toulouse cedex, France

arthrite débutante / atteinte viscérale / hépatopathie / néphropathie

early arthritis / hepatopathy / nephropathy / visceral involvement

Parmi les atteintes viscérales chez un patient développant une arthrite débutante, sans qu'il y ait d'arguments cliniques en faveur de leur expression, deux organes — le foie et les reins — sont explorables par des tests biologiques usuels.

Pour rechercher les travaux qui permettraient de préciser ou valider les demandes ou non-demandes d'examen biologiques du clinicien dans l'élimination d'une atteinte viscérale devant un rhumatisme inflammatoire débutant, sans signe clinique d'orientation, nous avons fait une interrogation PubMed Medline sur les articles comportant les termes *early arthritis* et *systemic involvement* ou *biological abnormalities* ou *transaminases* ou *aminotransferases* ou *lactate dehydrogenase* ou *creatininemia* ou *hematuria* ou *proteinuria*.

RÉSULTATS

La littérature étudiée dans ces conditions ne permet pas de répondre clairement à la question posée. Nous n'avons pas identifié de travaux portant sur des arthrites indifférenciées et évaluant de façon systématique l'atteinte hépatique ou l'atteinte rénale. Il existe en revanche des publications offrant des renseignements sur ces atteintes viscérales, mais dans un contexte nosologique restrictif.

Un travail récent [1] sur la pseudopolyarthrite rhizomélique (PPR) et la polyarthrite rhumatoïde (PR) du sujet de plus de 50 ans a étudié l'atteinte hépatique chez 116 patients ayant initialement des douleurs des ceintures avec ou sans raideur matinale, une évolution de plus d'un mois et une vitesse de sédimentation supérieure à 40 mm à la première heure. Chez 65 de ces patients, le diagnostic de PPR a été retenu avec un recul d'un an. Une élévation des phosphatases alcalines et/ou des gamma-GT a été observée chez 16 d'entre eux. (24,6 %). Ces perturbations biologiques hépatiques n'ont été trouvées que chez un seul des 19 patients (5,2 %) pour qui le diagnostic final était celui de PR. Dans les mêmes groupes, une cytololyse portant sur les ASAT ou les ALAT a été notée dans deux cas sur 65 PPR et un cas sur 19 PR (3 contre 5,2 %).

Plusieurs travaux ont évalué l'atteinte rénale au cours de la PR avec étude de la protéinurie ou de la microalbuminurie ou du sédiment urinaire. Un travail plus ancien de Cantagrel et al. [2] avait mis en évidence des lésions de glomérulonéphrite mésangiale révélées par une hématurie microscopique dans une série importante de PR. Pedersen et al. [3] ont trouvé une élévation de la microalbuminurie chez 27,7 % des 65 patients souffrant de PR (contre 7,8 % dans le groupe contrôle), résultat confirmé par le travail de Nordin et al. [4]. Le rapport albumine sur créatinine urinaire s'est révélé augmenté dans le groupe PR comparé au groupe témoin, augmentation corrélée à la valeur de la protéine

*Correspondance et tirés à part.

Adresse e-mail : ChMasson@chu-angers.fr (C. Masson).

Quels examens biologiques non immunologiques sont nécessaires pour éliminer une origine infectieuse ou microcristalline dans les rhumatismes inflammatoires débutants sans signe clinique d'orientation ?

Thierry Schaefferbeke^{1*}, Jean Sibilia², Bruno Fautrel³

¹Service de rhumatologie, hôpital Pellegrin, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France ; ²service de rhumatologie, hôpital de Hautepierre, avenue Molière, 67096 Strasbourg cedex, France ; ³service de rhumatologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83 boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France

biologie / liquide synovial / rhumatisme inflammatoire débutant / sérologies
biology / early arthritis / serology / synovial fluid

Une oligoarthritis ou une monoarthritis peut constituer le mode de début de tout rhumatisme inflammatoire, mais peut également être la manifestation d'une arthrite infectieuse, post-infectieuse, réactionnelle ou microcristalline. Une polyarthrite récente peut inaugurer un rhumatisme inflammatoire chronique, quel qu'il soit, ou témoigner d'une pathologie virale, post-infectieuse, réactionnelle, voire microcristalline.

L'enjeu d'un diagnostic précoce est important, tant pour évaluer le pronostic général de l'affection articulaire que pour orienter la thérapeutique ; cet enjeu devient fondamental devant une monoarthritis : affirmer ou infirmer l'origine bactérienne de l'arthrite devient alors une priorité absolue compte tenu des conséquences désastreuses d'un retard thérapeutique dans l'arthrite septique.

L'objectif de ce travail est de déterminer, au travers de l'analyse de la littérature, si, devant un rhumatisme inflammatoire débutant (RID), des explorations biologiques sont susceptibles de permettre d'éliminer l'hypothèse d'une origine infectieuse (arthrite septique,

arthrite post-infectieuse ou réactionnelle, arthrite virale) ou microcristalline de l'arthrite.

MÉTHODE

Cette étude repose sur une analyse de la littérature. Les articles ont été sélectionnés par interrogation de la base de données Medline, à laquelle nous avons accédé sur le serveur Pubmed de la National Library of Medicine. L'interrogation a été effectuée via le moteur de recherche du gestionnaire de bibliographies EndNote 5.0 (Niles Software Inc, Berkeley, Ca).

Les mots clés utilisés ont été les suivants : *early arthritis, arthritis, reactive arthritis, rheumatoid fever, infection, septic arthritis, viral arthritis, synovitis, diagnosis, prognosis, etiology, biological markers, biological abnormalities, blood sedimentation, C-reactive protein, ASLO, ferritin, lactoferrin, procalcitonin, serology, enzyme-linked immunosorbent assay, crystal associated, crystal induced, uric acid, synovial fluid.*

Parmi les références bibliographiques répondant à ces mots-clés, nous avons sélectionné les articles évaluant la rentabilité des examens biologiques à visée diagnostique.

*Correspondance et tirés à part.

Apport de l'imagerie au diagnostic d'une polyarthrite débutante

Valérie Devauchelle^{1*}, Anne Cotten², Frédéric Lioté³, pour le club rhumatismes et inflammation (CRI)

¹Service de rhumatologie, CHU Brest, 29000 Brest et Inserm U477, hôpital Cochin, Paris, France ; ²service de radiologie ostéoarticulaire, hôpital Roger-Salengro, 59037 Lille, France ; ³centre Viggo-Petersen, Fédération de rhumatologie, hôpital Lariboisière, 75475 Paris, France

échographie / imagerie par résonance magnétique nucléaire / polyarthrite rhumatoïde / radiographie / rhumatisme inflammatoire débutant / scanner / scintigraphie osseuse

bone scan / computed tomography / early arthritis / magnetic resonance imaging / radiographs / rheumatoid arthritis / ultrasonography

Le diagnostic d'une polyarthrite débutante incluse peut faire appel à différents examens d'imagerie radiologique ou de médecine nucléaire. Ces examens ont pour but :

- de distinguer une polyarthrite d'une polyarthralgie ;
- d'identifier le caractère érosif d'une polyarthrite ;
- d'approcher le diagnostic étiologique.

Actuellement, il n'existe pas de consensus sur l'indication de ces examens devant un rhumatisme inflammatoire débutant (RID). Notre objectif était, par conséquent, d'analyser les données publiées dans la littérature.

MÉTHODOLOGIE

L'analyse de la littérature a été réalisée à partir de la base de données Medline depuis 1980, selon la méthode proposée par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation sanitaire (ANAES) (service des recommandations et références professionnelles). Les mots-clés utilisés étaient : *arthritis, early arthritis, polyarthritis, rheumatoid arthritis, early rheumatoid arthritis* croisés avec *radiography, radiograph, plain film, X-ray, hand*

and/or foot radiograph, sonography, echography, ultrasound, CT (computed tomography) scan, MRI, MR imaging, scintigraphy, PET scan. Chaque article a été examiné sur la base d'une grille de lecture standardisée visant à apprécier la qualité méthodologique et le niveau de preuve apporté. Ainsi, étaient prises en compte : la méthode de sélection des patients ; la définition de la « normalité » ; la fréquence de la maladie dans l'échantillon étudié par rapport aux données épidémiologiques connues, les valeurs diagnostiques du test ainsi que sa reproductibilité et sa variabilité inter- et intraobservateur. Cependant, il n'a pas été possible d'identifier a priori un étalon or en ce qui concerne la lecture des examens d'imagerie et les particularités de l'enfant n'ont pas été prises en compte.

Pour les radiographies, 1 632 citations ont été examinées, dont nous avons extrait deux sous groupes : *hand radiograph* : 277 citations, et *foot radiograph* : 84 citations. Dix articles ont finalement été retenus [1-10].

Pour la scintigraphie, 386 citations ont été examinées, 80 titres retenus, 20 résumés sélectionnés. Trois articles ont finalement été retenus [11-13].

Pour le scanner, 1 505 citations ont été examinées, 12 titres retenus, huit résumés sélectionnés. Deux articles ont finalement été retenus mais ils concernent des polyarthrites anciennes [14, 15].

*Correspondance et tirés à part : Inserm U477, hôpital Cochin, bâtiment Hardy A, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris France.
Adresse e-mail : devauch@cochin.inserm.fr (V. Devauchelle).

Apport de l'histologie synoviale pour le diagnostic d'une polyarthrite débutante

Marcel Francis Kahn^{1*}, Maggy Grossin²

¹Service de rhumatologie, hôpital Bichat, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France ; ²service d'anatomie pathologique, hôpital Bichat, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France

histologie synoviale / rhumatisme inflammatoire débutant

Le diagnostic positif, différentiel et nosologique d'une polyarthrite débutante pose fréquemment un problème. Les possibles conséquences pronostiques et thérapeutiques ont conduit à organiser des consultations spécialisées pour les stades très initiaux des tableaux cliniques réalisés.

Nous commencerons par évacuer les problèmes posés par les polyarthrites aiguës, le mot aigu étant pris au double sens de brutalité de survenue et d'intensité inflammatoire, tant en ce qui concerne les articulations que les signes généraux, telle la fièvre.

Moins que l'histologie synoviale proprement dite, c'est l'analyse des antécédents immédiats, les signes cliniques d'accompagnement, les éléments biologiques en faveur d'une atteinte infectieuse ou microcristalline et surtout l'analyse du liquide synovial qui vont amener au diagnostic.

Nous n'en dirons pas plus si ce n'est pour rappeler qu'une polyarthrite rhumatoïde (PR), un rhumatisme psoriasique (RP) ou une maladie de Still de l'adulte peuvent avoir un début aigu trompeur, tableau dont seule la persistance et la négativité des recherches ci-dessus va orienter vers le diagnostic d'un rhumatisme inflammatoire chronique (RIC).

Nous traiterons donc essentiellement le problème du classement nosologique de ce RIC avec les choix thérapeutiques qui en découlent – même si les avancées récentes (notamment les anti-TNF) tendent à rendre les distinctions moins importantes.

La relative facilité autorisée par les prélèvements à l'aiguille de l'examen de la synoviale avait fait espérer que l'analyse par des moyens classiques et par immunohistologie permettrait un classement nosologique précis.

Notons au passage que pour les rhumatologues d'outre Atlantique, les distinctions nosologiques étaient jusqu'au milieu des années quatre-vingt de peu d'importance dans la mesure où toutes les arthropathies inflammatoires chroniques non spécifiques entraient dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde. Les critères de l'American Rheumatism Association (ARA) citaient comme 10^e critère un aspect inflammatoire de la synoviale, sans chercher à différencier les différentes lésions observées [1]. Les nouveaux critères dits de classement de l'American College of Rheumatology (ACR) pour la PR ont supprimé le critère histologique tout en évitant de donner des diagnostics différentiels, ce qui laisse intact le problème nosologique ! [2]

Un nombre relativement restreint de travaux plus ou moins contrôlés et comparatifs se sont donnés pour but de différencier les divers tableaux observés et notamment les arthropathies inflammatoires récentes, inclasées et inclassables, en partant de l'histologie synoviale.

La première étude systématique de l'histologie d'une arthrite récente de moins d'un mois d'évolution est celle de Schumacher et Kitridou, en 1972 [3]. Elle étudie en microscopie optique et électronique la synoviale de 24 patients répondant au critère ci-dessus. Elle est couplée à l'étude du liquide synovial, et menée de façon non aveugle. Six patients ont une PR, trois une

*Correspondance et tirés à part.

Conclusion

Alain Saraux¹, Michel De Bandt², Bernard Combe³ au nom du club de rhumatismes et inflammation (CRI)

¹Service de rhumatologie, CHU Brest, 29609 Brest cedex 15, France ; ²département de médecine, hôpital européen Georges-Pompidou, 20-40 rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15, France ; ³fédération de rhumatologie, hôpital Lapeyronie, 34295 Montpellier cedex 15, France

Les publications médicales peuvent être séparées en trois groupes :

- les études scientifiques,
- les analyses standardisées d'articles ayant pour but de dégager les données validées au travers de plusieurs études scientifiques publiées au préalable,
- et les publications didactiques qui correspondent à une prise de position par un médecin spécialisé dans un domaine.

Plusieurs publications didactiques ont été rédigées pour décrire la valeur diagnostique des tests utilisables par le clinicien pour porter précocement le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde devant un rhumatisme débutant, mais peu d'études scientifiques ont été accordées à ce sujet et aucune analyse standardisée de la littérature n'avait jusqu'à lors été réalisée.

Cette revue de la littérature éclaire d'un jour nouveau la prise en charge diagnostique de la polyarthrite rhumatoïde en mettant à la disposition du lecteur les données actuellement validées portant sur la valeur diagnostique de différents tests utilisés pour isoler la polyarthrite rhumatoïde débutante des autres rhumatismes inflammatoires débutants.

Pour résumer, on peut retenir que les critères 1987 de polyarthrite rhumatoïde proposés par l'American College of Rheumatology (ACR) en 1987 ne suffisent pas au diagnostic précoce de polyarthrite rhumatoïde, ce qui suggère la nécessité d'autres critères cliniques et/ou de l'utilisation d'autres examens complémentaires pour permettre le diagnostic précoce.

Parmi les tests biologiques, seuls les facteurs rhumatoïdes et les anticorps anticitrulline (dépistés d'une façon ou d'une autre) ont réellement démontré leur utilité pour le diagnostic positif de polyarthrite rhumatoïde. Les données de la littérature ne permettent pas d'accorder un crédit aux autres examens complémentaires biologiques, qu'ils soient utilisés pour le diagnostic positif ou pour le diagnostic

différentiel, soit du fait de l'absence d'étude de qualité, soit du fait de résultats négatifs.

En terme d'imagerie, seule la radiographie des mains et des pieds est actuellement validée, avec cependant une faible valeur diagnostique dans ce contexte.

Enfin, la biopsie synoviale n'a pas aujourd'hui démontré son utilité dans le diagnostic précoce de polyarthrite rhumatoïde, même si les travaux immunohistochimiques suggèrent la possibilité de son utilisation dans le futur.

Cette revue de la littérature ne doit bien-sûr pas faire écarter l'intérêt diagnostique de tous les tests cliniques, biologiques, et d'imagerie qui n'ont pas été évalués à l'heure actuelle, mais doit servir de base pour les travaux futurs.

En attendant leur publication, on ne peut qu'insister sur la valeur de l'examen clinique et de l'expérience du praticien confronté à cette situation. En effet, c'est souvent la survenue de signes articulaires ou extra-articulaires orientant soit vers une polyarthrite rhumatoïde (nodules par exemple) soit vers un autre diagnostic que celui de polyarthrite rhumatoïde (atteinte cutanée, atteinte muqueuse, atteinte vasculaire, sacro-iliite, etc.) au cours des semaines qui suivent l'apparition des premiers symptômes qui permettra de faire évoluer le diagnostic et donc la démarche thérapeutique. En attendant la validation d'une démarche diagnostique élaborée à partir d'une cohorte de rhumatismes inflammatoires débutants, on ne peut qu'insister fortement sur une prise en charge rhumatologique précoce, et initialement répétée, pour permettre un diagnostic le plus précoce possible.

Une proposition de recommandations basée sur les données rapportées dans ce numéro et l'opinion des rhumatologues français pourrait dès maintenant permettre une homogénéisation des pratiques diagnostique.

Cette proposition devrait logiquement être suivie de recommandations d'ordre thérapeutique, ce qui devrait faire l'objet d'un travail ultérieur du CRI.

arthrite chronique juvénile, deux un lupus, un respectivement une sclérodermie, une vascularite et un érythème noueux. Les neuf restants ont une synovite transitoire avec des signes systémiques dans cinq cas. Il est difficile de dégager de cette première étude essentiellement descriptive des éléments permettant de classer de façon précise sur l'histologie, à quel groupe nosologique appartient le patient. Tous ont des lésions vasculaires, des signes inflammatoires histologiques même ceux classés dans le groupe des synovites transitoires.

Schumacher et al. sont revenus, douze ans plus tard, sur les aspects histologiques, cette fois uniquement pour la PR, observé de façon extrêmement précoce, c'est-à-dire dans les six premières semaines de l'évolution de cas dont l'appartenance à la PR sera ultérieurement prouvée [4]. Qu'il s'agisse de l'étude en histologie classique ou en électronique, les auteurs constatent que les modifications vasculaires (congestion et parfois oblitération) et l'hyperplasie de la couche bordante sont présentes alors que l'infiltration cellulaire est peu importante, et alors même que le liquide articulaire, lui, montre dans les six cas une hypercellularité notable. Ces données, notamment en ce qui concerne la couche bordante sont confirmées en microscopie électronique.

Ces caractéristiques sont déjà mentionnées par Soden et al. qui ont biopsié des genoux cliniquement indemnes chez des patients dont l'atteinte d'autres articulations prouvent qu'ils sont atteints de PR [5]. Or malgré la latence clinique, ces auteurs montrent que la synoviale de ces genoux a les mêmes modifications précoces que celles décrites par Schumacher et al.

Le travail de Goldenberg et Cohen en 1978 ne permet pas de classer sur des bases anatomiques les différents rhumatismes inflammatoires chroniques [6].

En France, en 1986, Aral et al. étudient 80 arthropathies inclassées par biopsie à l'aiguille ou chirurgicale en superposant les données histologiques et le diagnostic finalement retenu [7]. Mais l'étude est rétrospective, même si les dossiers ont été sélectionnés au hasard parmi 33 oligopolyarthrites chroniques. Dix fois seulement l'histologie de la synoviale correspondait au diagnostic final retenu, en l'occurrence celui de PR. Dans six cas, un diagnostic erroné d'arthrite septique a été écarté au profit de celui de PR.

En 1983, Linblad et al. étudient par histologie classique et immuno-histologie 22 prélèvements synoviaux obtenus par arthroscopie [8]. Des coupes à congélation sont étudiées : le diagnostic étant connu au moment de la biopsie. Ces auteurs trouvent les mêmes aspects et notamment des couples de lymphocytes T helper au

contact de macrophages/cellules dendritiques portant une spécificité DR, aussi bien dans des PR que dans toute une série de polyarthropathies chroniques dites séronégatives (arthrites chroniques juvéniles, rhumatismes psoriasiques, syndrome de Behçet) et même dans des arthrites microcristallines et traumatiques !

En 1985, Gibson et al. étudient de façon prospective l'histologie de 59 patients atteints cliniquement d'arthrite de cause obscure [9]. Trente-deux prélèvements sont effectués sous arthroscopie, et 27 à l'aiguille. Cinq biopsies ne ramènent pas de tissus synovial. L'étude histologique est couplée avec celle du liquide synovial. Le résultat est décevant puisque, en histologie classique, un diagnostic de PR n'est éliminé par la suite que trois fois. Onze cas (dont cinq avec un volumineux épanchement) se relèvent des arthroses. Cinq suspicions de PR seront confirmées par un suivi de plusieurs années. À noter que des dépôts d'immunoglobulines IgM et/ou IgG sont détectés dans 11 cas différents de la PR (deux colites ulcéreuses, quatre spondylarthrites [SPA] et cinq syndromes de Behçet). La conclusion des auteurs est donc plutôt négative quant à l'intérêt de la biopsie.

La même année 1985, Gallagher et al. étudient de façon prospective mais non aveugle la synoviale de 78 patients atteints d'arthrites inflammatoires diverses [10]. En dehors de la confirmation d'un diagnostic de PR connue, l'étude semi-quantitative des synoviales n'a d'intérêt que pour montrer l'absence habituelle de lésion de type PR dans le groupe des arthrites microcristallines, des arthroses et des monoarthrites chroniques.

En 1992, Chang et Schumacher étudient dix synoviales de SPA avec atteintes périphériques. L'étude est faite de façon semi-quantitative, en microscopie optique et électronique et est couplée avec l'étude du liquide synovial [11]. Elle est surtout descriptive et ne règle pas le problème du diagnostic par rapport à la PR.

De ces études préliminaires, non aveugles et non contrôlées, il est, on le voit, difficile de tirer des conclusions précises. Mais plus récemment, quatre études ont repris le problème de façon plus rigoureuse.

En 1989, Kidd et al. comparent, en aveugle cette fois, dix synoviales de PR dont neuf séropositives, dix de SPA toutes porteuses de l'HLA B27 et deux oligoarthrites indéterminées [12].

La constatation la plus nette est faite en immunohistologie. Dans la PR, il y a dans l'infiltrat inflammatoire une nette prédominance de lymphocytes T helper CD4+, par rapport aux CD8+ alors que dans les SPA avec atteinte périphérique, les deux populations sont en proportion égale. Il faut cependant noter que les PR

ont, sauf une, moins de dix ans d'évolution alors que sept des SPA ont plus de dix ans. De toutes façons, il ne s'agit pas ici d'arthrites très récentes.

Dix ans plus tard, Kraan et al. [13] étudient de façon prospective et en aveugle la synoviale de 95 patients ayant une arthrite inflammatoire comportant une atteinte du genou et évoluant depuis moins d'un an. Le diagnostic final est établi après un suivi de deux ans. Il se répartit en 36 PR, 21 arthrites restant indifférenciées, 17 arthroses, trois arthrites réactives, trois SPA, trois rhumatismes psoriasique (RP) et six arthropathies microcristallines. L'étude, outre l'histologie classique, comporte un recours quantitatif aux anticorps monoclonaux (anti-CD3, CD4, CD8, CD22 [lymphocytes B] CD38 [plasmocytes] CD68 [macrophages] et CD55 [synoviocytes type fibroblastes]).

L'analyse des résultats montre que les scores les plus élevés pour CD38 et CD22 sont les meilleurs discriminants en faveur d'une PR, surtout le premier. Une analyse en régression multiple comparant trois catégories (PR, spondylarthropathies de type divers et le groupe arthrose/microcristaux) montre que les meilleurs discriminants sont les CD38, et en plus les CD 68+ correspondant aux macrophages situés sous la couche bordante. Certes, l'analyse du travail montre qu'il existe des chevauchement et que les différentes quantitatives ne permettent pas un classement totalement sûr, mais il s'agit là du premier travail contrôlé rigoureux montrant que l'histologie avec ses moyens modernes peut aider à discriminer la nosologie d'un RIC.

C'est également en 1999 que Reece et al. étudient les modifications vasculaires des synovites vues précocement (moins d'un an d'évolution) dans le RP, les arthrites réactives et la PR [14]. Cette étude est faite sous arthroscopie, et si elle n'est pas à proprement parler histologique, elle comporte une comparaison de certains aspects tissulaires appréciés visuellement. De façon intéressante, les données anatomoarthroscopiques furent recueillies sans connaissance de l'identité du patient et surtout du diagnostic, par deux et parfois trois observateurs dont on a établi si les conclusions étaient concordantes, ce qui était le cas. Une différence nette apparaît dans la comparaison de 18 PR et 26 spondylarthropathies dont 13 RP et 12 arthrites réactives. Alors que les vaisseaux synoviaux de la PR sont linéaires et branchés, ceux des spondylarthropathies sont sinueux et broussailleux, aspects que la capillaroscopie digitale a appris à connaître. Les autres données appréciables sont à peu près identiques. Les images fournies par ce travail sont d'autant plus convaincantes

qu'à notre connaissance, des constatations similaires ont été faites par d'autres auteurs et en cours de publication.

Un quatrième travail, tout récent par Cunnane et al. a étudié l'histochimie de la synoviale, du point de vue de l'expression des gènes des protéases et leur corrélation avec l'intensité de la destruction articulaire [15]. Ce travail, comme plusieurs autres antérieurs consacrés à la seule PR, est surtout destiné à déterminer précocement si cette histochimie permet d'évaluer très tôt le degré d'agressivité du pannus et partant de là, en tirer des conclusions pronostiques et éventuellement thérapeutiques. Mais il se trouve que les 20 patients étudiés comportent 12 PR, et six RP (avec deux « divers »). Par ailleurs, les auteurs ont étudié les caractéristiques des populations de cellules mononucléées présentes dans l'infiltrat synovial.

Alors que leur travail démontre des différences significatives dans l'expression des gènes des protéases, selon que l'atteinte est ou non érosive, aucune différence ne ressort de la comparaison, y compris par analyse des populations cellulaires, entre PR et RP.

Un cinquième travail avait été présenté sous forme de résumé par Kotake et al. au cours de la réunion de l'ACR en 1995 [16]. Les auteurs avaient étudié le profil cytokinique synovial d'arthrites récentes, 110 prélèvements chez 33 patients. Le but était de vérifier un travail préliminaire montrant que dans la PR, on trouve surtout des cytokines de type 1 alors que dans les arthrites réactives, on trouve les deux types et que l'IL-4 (type 2) est trouvée en abondance dans ces arthrites. En fait, compte tenu de variations importantes d'un spécimen à l'autre, les auteurs n'ont pas trouvé de caractéristiques différentielles selon le diagnostic. En revanche, ils notent que dans ces arthrites vues précocement, alors que les RNA de l'IL-10 et de l'IL-15 sont présents, les autres ARN des cytokines des deux types sont rares quel que soit le diagnostic ultérieur.

QUE CONCLURE ?

Contrairement aux problèmes posés par les monoarthrites hors sujet ici, mais où l'examen histologique de la synoviale est souvent nécessaire, ceux posés par le diagnostic nosologique d'une polyarthrite inflammatoire débutante sont rarement résolus par l'examen histologique de la synoviale.

Même si les remaniements histologiques, nous l'avons vu, sont très précoces, les autres éléments du diagnostic, y compris bien-sûr l'examen du liquide articulaire suf

Tableau I. Quelques polyarthropathies inflammatoires subaiguës ou chroniques où l'histologie de la synoviale peut aider au diagnostic.

Sclérodermies systémiques	Sarcoïdose
Polysynovite tuberculeuse	Maladie de Whipple
Brucellose	Hémopathies
Vascularites nécrosantes	Panniculites

fisent en général pour affirmer le caractère inflammatoire et non dégénératif de l'atteinte, et surtout pour éliminer une atteinte infectieuse ou microcristalline.

Dans cette optique, les examens histologiques mettant en jeu les techniques d'immunohistologie et d'immunogénétique ont surtout un intérêt dans le domaine de la recherche étiologique, la détermination des mécanismes physiopathologiques et les implications pronostiques et thérapeutiques, comme le montrent le travail de Redlich et al. [17] pour la PR et de Curran et al. [18] pour le RP.

En revanche, et malgré des résultats initiaux peu prometteurs, il se peut que dans l'avenir et pour quelques cas les examens histologiques puissent à la fois préciser l'orientation nosologique ce qui peut avoir un intérêt thérapeutique. Et cela dans la mesure où la prise en charge précoce ciblée d'une polyarthropathie inflammatoire débutante n'est pas forcément identique selon que l'on a à faire à une PR, à une spondylarthropathie où a des modèles plus rares voire exceptionnels réalisant une telle atteinte (*tableau I*) tout en ayant une histologie évocatrice.

RÉFÉRENCES

- Ropes MW, Bennett GA, Cobb S, Jacox R, Jessar RA. 1958 revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis* 1958 ; 9 : 175-6.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Copper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988 ; 31 : 315-24.
- Schumacher HR, Kitridou RC. Synovitis of recent onset. A clinicopathologic study during the first month of disease. *Arthritis Rheum* 1972 ; 15 : 465-85.
- Schumacher HR, Bautista BB, Krauser RE, Mathur AK, Gall EP. Histological appearance of the synovium in early rheumatoid arthritis. *Semin. Arthritis Rheum* 1994 ; 23 (Suppl 2) : 3-10.
- Soden M, Rooney M, Cullen A, Whelan A, Feighery C, Bresnihan B. Immunohistological features in the synovium obtained from clinically uninvolved joints of patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1989 ; 28 : 287-92.
- Goldenberg DL, Cohen AS. Synovial membrane histopathology in the differential diagnosis of rheumatoid arthritis, gout, pseudogout, systemic lupus erythematosus, infectious arthritis and degenerative joint disease. *Medicine* 1978 ; 57 : 239-52.
- Aral O, Clerc D, Bisson M, Massias P. Apport de la biopsie synoviale dans les arthropathies inclassées. *Rev Rhum Mal Ostéoartic* 1986 ; 53 : 227-30.
- Linblad S, Klareskog L, Hedfors E, Forsum U, Sundstrom C. Phenotypic characterization of synovial tissue cells in different types of synovitis. *Arthritis Rheum* 1983 ; 26 : 1321-2.
- Gibson T, Fabb N, Highton J, Wilton M, Dyson M. The diagnostic value of synovial biopsy in patients with arthritis of unknown cause. *Br J Rheumatol* 1985 ; 24 : 232-41.
- Gallagher PJ, Blake DR, Lever JV. Audit of closed synovial biopsy in the diagnosis of inflammatory joint disease. *Scand J Rheumatol* 1985 ; 14 : 307-14.
- Chang CP, Schumacher HR. Light and electron microscopic observations on the synovitis of spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 1999 ; 22 : 54-65.
- Kidd BL, Moore K, Walters MT, Smith JL, Cawley MID. Immunohistological features of synovitis in ankylosing spondylitis : a comparison with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1989 ; 48 : 92-8.
- Kraan MC, Haringman JJ, Post NJ, Versendaal I, Breedfeld FC, Tax DP. Immunohistological analysis of synovial tissue for differential diagnosis in early arthritis. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 1481-4.
- Reece RJ, Kanete JD, Parsons WJ, Emery P, Veale DJ. Distinct vascular pattern of early synovitis in psoriatic reactive and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 1481-4.
- Cunnane G, Fitzgerald O, Hummel KM, Yousseff PP, Gay RE, Gay S, et al. Synovial tissue protease gene expression and joint erosion in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 1744-53.
- Kotake S, Schumacher HR, Kanik SK, Pandoja, Klippel JH, Gourley MF, et al. Type 1 and type 2 cytokine profiles in synovium from early synovitis patients [abstract]. *Arthritis Rheum* 1995 ; 38 (Suppl) : 354.
- Redlich K, Kiener HP, Schett G, Tohidast-Selzer E, Akrad M, Radda I, et al. Other expression of transcription factor Ets.1 in rheumatoid arthritis synovial membrane. Regulation of expression and activation by interleukin 1 and TNF- α . *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 266-74.
- Curran S, Winchester R, Costello P, Bresnihan B, Fitzgerald O. Psoriatic arthritis synovium is infiltrated by non antigen specific T cells that are selectively suppressed by methotrexate therapy [abstract]. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 (Suppl) : 235.

Tableau I. Revue de la littérature concernant la valeur diagnostique des différents examens d'imagerie réalisés au cours d'une polyarthrite débutante.

<i>Examens d'imagerie</i>	<i>Articles retenus</i>	<i>Distinction polyarthralgie/ polyarthrite</i>	<i>Distinction du caractère érosif</i>	<i>Diagnostic étiologique</i>	<i>Remarques</i>
Rx des mains et pieds	[1–10]		[6] Se (mains et pieds) = 47 % (53/113) [2] Pieds seuls = 16,3 %, Mains seules = 7,7 % Mains et pieds = 5,4 % [3] Se = 23 % (3/13) [5] Se = 2,4 %		[6] PR avérées évoluant depuis 11,4 mois, pas de témoins [2] PR de moins d'un an [5] PR de moins d'un an
Scintigraphie* (critère érosion non précisé)	[11–13]		[13] Se = 95 % (57/60) [12] Se = 100 % (20/20) Sp = 53 % (10/19)	[11] Se = 88 % (7/8), Sp = 97 % (38/39)	[13]
Scanner	[14, 15]		[15] Se = 77 % (20/26)		[15] PR anciennes Atteinte de l'épaule
Échographie	[13, 17]		[17] Se = 56 % (56/100) Sp = 95 % (19/20) [13] Se = 55 % (33/60)		[13] Définition des érosions imprécise
IRM	[13, 6–19]		[13] Se = 80 % (53/60) [19] Se = 45 % (18/40)	[20] pour la PR : Se = 96 % (25/26) Sp = 86 % (19/22)	[13] Étude des MCP, IPP, IPD [20] Prise de gadolinium [19] Étude du poignet dominant

PR : polyarthrite rhumatoïde ; Rx : radiographie ; Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; IRM : imagerie par résonance magnétique nucléaire ; MCP : articulation métacarpophalangienne ; IPP : articulation interphalangienne proximale ; IPD : articulation interphalangienne distale.

Pour l'échographie, 801 citations ont été examinées, 68 retenues, 49 résumés sélectionnés. Trois articles ont finalement été retenus [13, 16, 17].

Pour l'IRM, 6 542 citations ont été examinées, 193 titres retenus, 82 résumés sélectionnés. Six articles [13, 16–20] ont finalement été retenus, concernant des polyarthrites inclassées ou débutantes évoluant depuis moins de quatre mois.

Les résultats de cette analyse sont résumés dans le *tableau I*. Il faut d'emblée souligner que la majorité des études a porté, en réalité, sur des polyarthrites rhumatoïdes (PR) débutantes ou des spondylarthropathies et ne répond donc pas strictement à la question posée qui concernait des polyarthrites inclassées. Le caractère érosif est rarement utilisé en tant que test diagnostique et son association statistique à la PR n'est jamais précisée. Les études comportant des sujets sains ou des sujets atteints d'autres rhumatismes que la PR sont très peu nombreuses et ne peuvent être retenues selon les critères de l'ANAES. Ceci rend donc l'étude de la spécificité très limitée.

APPORT DE LA RADIOGRAPHIE DES MAINS ET DES PIEDS

Sélection des patients

L'étude de la littérature ne permet pas de retenir d'article concernant l'évaluation de la valeur diagnostique des radiographies au cours des rhumatismes inflammatoires débutants. La littérature à ce sujet est assez pauvre et seule une étude [21] remplit les critères de validité de l'ANAES. Ce travail étudie la valeur diagnostique des radiographies de mains lors d'une polyarthrite débutante inclassée.

Valeur diagnostique de l'examen

Dans l'étude de Devauchelle et al. [21], la valeur diagnostique des radiographies de mains réalisées dans le bilan initial d'une polyarthrite débutante est modeste. En effet, la sensibilité du critère « érosion » pour poser le diagnostic de PR après deux ans de suivi est de 17 % et la spécificité de 96 %.

Nous avons décidé arbitrairement de prendre aussi en compte les travaux portant sur des PR débutantes depuis moins d'un an, pour évaluer la sensibilité des lésions élémentaires identifiées précocement sur les radiographies. Celle-ci varie, selon les études de 7 à 23 % [2, 3, 6] lorsqu'on prend en compte les érosions des mains et des poignets. Si l'on considère l'atteinte des mains et des pieds, la sensibilité varie alors de 2,4 à 47 [2, 5, 6]. Il faut rappeler l'intérêt de la prise en compte des érosions siégeant aux pieds [8] qui augmentent la sensibilité de l'item radiologique de l'ACR 1987 [22] pour la classification des PR débutantes. La spécificité n'a pas, à notre connaissance, été évaluée.

Définition des lésions

Les lésions élémentaires décrites par les auteurs sont principalement les érosions, le pincement articulaire et la déminéralisation en bande ; seul un article [21] a validé en terme de reproductibilité de lecture ou d'association statistiquement significative à la polyarthrite rhumatoïde les érosions et la déminéralisation en bande. La reproductibilité de lecture des érosions est satisfaisante avec un coefficient kappa > 0,7 alors que la déminéralisation est peu fiable avec un coefficient < 0,5. En revanche, de nombreuses études valident globalement la reproductibilité inter- et intraobservateur des scores radiologiques dans la PR [9]. Les scores les plus utilisés actuellement sont ceux de Larsen [23], de Sharp [24] ou de Van der Heijde [25]. Les érosions sont actuellement considérées comme le critère radiologique évocateur de PR le plus fiable [26]. Certains auteurs se sont référés à des atlas [5] pour les décrire afin de les coter chez les patients présentant une PR mais actuellement aucune description ne permet de poser un diagnostic étiologique devant une polyarthrite érosive ; il peut s'agir en effet aussi bien d'une PR que d'un rhumatisme psoriasique par exemple.

Reproductibilité de l'examen

Les coefficients de corrélation inter- et intraobservateurs ont été largement évalués au cours des études visant à comparer les différents scores radiographiques existant dans la PR. Ils sont réalisés la plupart du temps sur un nombre important de patients et sont généralement satisfaisants, avec des valeurs allant de 0,75 à 0,99 [5, 26].

Méthode de réalisation de l'examen

La revue de la littérature ne permet pas non plus de répondre sur les incidences à réaliser. La majorité des auteurs réalise des clichés de mains en incidence antéropostérieure mais d'autres préconisent plutôt des clichés en supination qui permettent de mieux visualiser le lieu d'insertion de la capsule articulaire aux articulations métacarpophalangiennes [4, 27].

Les articulations prises en compte sont généralement les petites articulations des mains et des pieds [1, 10]. Elles sont en effet affectées plus fréquemment et plus précocement que les grosses articulations au cours de la PR. Cependant des études récentes montrent que les grosses articulations sont aussi atteintes au cours des premières années d'évolution de la PR et ont un retentissement fonctionnel important [9, 28]. À noter que dans son étude, Kuper et al. [9] ont réalisé des radiographies des mains et des pieds systématiques alors que les grosses articulations n'étaient radiographiées que si elles étaient douloureuses. L'intérêt d'un cliché des articulations sacro-iliaques ou de la charnière dorso-lombaire au cours d'un rhumatisme inflammatoire débutant reste aussi à préciser [29].

Problèmes non résolus

Ils concernent le choix de la technique, de l'incidence de face comparée à celle de 3/4 des mains, l'utilité de la radiographie des avants pieds de face et de profil avant toute autre investigation complémentaire aux mains, l'indication d'une radiographie des articulations sacro-iliaques dans une polyarthrite inclassée.

APPORT DE LA SCINTIGRAPHIE

La majorité des études a porté sur la scintigraphie au pyrophosphate de technétium 99m.

Sélection des patients

Certaines études sur la scintigraphie ont comparé des patients atteints de rhumatismes inflammatoires débutants et tenté de différencier les arthrites des arthralgies [11]. Cependant le nombre de patients est souvent très faible [12].

Définition des lésions

La scintigraphie ne permet pas de différencier le caractère érosif d'une polyarthrite débutante puisque le résul

tat est exprimé en intensité de fixation du marqueur, sous forme d'un spot. Mais pour certains auteurs [3], la prise de contraste est prédictive des érosions.

Valeur diagnostique de l'examen

Selon Backhaus et al., la scintigraphie semble avoir une meilleure sensibilité que la radiographie conventionnelle pour détecter des atteintes osseuses, notamment infraradiologiques [13]. Selon de Bois et al. [11], elle permet lors de polyarthralgies de porter un diagnostic de PR avec une meilleure sensibilité que la biologie. Cependant, sa spécificité est faible. Elle ne permet pas dans le cadre d'une polyarthrite débutante, de différencier des lésions inflammatoires, dégénératives, microcristallines, etc. L'étude de Van de Wiele et al. [12] est rétrospective, et compare 39 patients (19 lupus et 20 PR) présentant des arthrites ou des arthralgies symétriques des mains évoluant depuis moins de trois mois, sans anomalies radiologiques. Selon les auteurs, la fixation scintigraphique au Tc99m, diffuse et d'intensité modérée dans le lupus, se différencie de celle plus intense et focale de la PR. Mais les résultats sont difficiles à interpréter car la cotation d'une intensité de spot reste subjective malgré la comparaison à un atlas de référence et dans cette courte série, seul un petit sous-groupe de lupiques avait des arthralgies.

Reproductibilité de l'examen

La reproductibilité de lecture inter- et intraobservateur n'est jamais précisée.

Méthode de réalisation de l'examen

La réalisation est lourde pour le patient, nécessitant une injection intraveineuse et plusieurs phases d'acquisition des images.

Problèmes non résolus

Le choix du produit radioactif optimal reste à faire car plusieurs techniques d'imagerie sont disponibles (indium 111, technétium 99, etc.) mais la plus fréquemment utilisée est la scintigraphie au pyrophosphate de technétium. L'intérêt du PET scan n'est pas établi. L'intérêt des clichés précoces n'est pas non plus validé.

APPORT DE LA TOMODENSITOMÉTRIE

Sélection des patients

Il n'existe aucun article sur l'utilité diagnostique du scanner dans les oligoarthrites ou les polyarthrites récentes. La plupart des études scanographiques concernent les grosses articulations telles que les articulations sacro-iliaque au cours des spondylarthropathies ou les épaules [15]. La comparaison avec le sujet sain ou les sujets atteints de différents rhumatismes inflammatoires est quasi-inexistante.

Valeur diagnostique de l'examen

L'étude de Alasaarela et al. [15] concernant 26 patients atteints de PR certaines et anciennes trouve une meilleure sensibilité du scanner par rapport à la radiographie pour visualiser les érosions des épaules. La seule étude exploitable concernant les articulations des poignets est celle de Yu et al. [14]. Elle retrouve aussi une meilleure sensibilité du scanner dans la détection des érosions comparativement à la radiographie chez 30 patients atteints de PR certaines.

La reproductibilité de lecture n'est pas évaluée.

Méthode de réalisation de l'examen

Le scanner permet, à partir de coupes axiales et actuellement de reconstruction en deux ou trois dimensions, de visualiser les anomalies osseuses et tissulaires avec d'excellentes résolutions.

Les problèmes non résolus

Les conditions techniques et le site anatomique doivent être précisés. L'analyse de la littérature ne permet pas actuellement, de démontrer l'utilité du scanner au cours des polyarthrites débutantes. Le rendement diagnostique doit être comparé aux autres examens.

APPORT DE L'ÉCHOGRAPHIE

Sélection des patients

Le développement de l'échographie pour le diagnostic de lésions évocatrices de PR est relativement récent. Aucune étude ne répond actuellement aux critères de l'ANAES. Arbitrairement, nous en avons retenu trois concernant des PR débutantes, des rhumatismes inflammatoires débutants et des sujets sains [13, 16, 17].

Valeur diagnostique de l'examen

L'étude de Wakefield et al. [17] tend à prouver la supériorité de l'échographie sur les radiographies, voire même sur l'IRM au cours de PR définies selon les critères de l'ACR 1987. Pour les PR de moins d'un an, 5 % (2/40) des patients ont des érosions radiographiques contre 37,5 % (15/40) en échographie. Quarante pour cent des érosions vues sur les radiographies sont vues aussi en échographie. Celles qui ne sont pas retrouvées en échographie sont situées généralement à la base de la quatrième articulation métacarpophalangienne. La comparaison avec des sujets sains montre une bonne spécificité des anomalies échographiques chez les malades atteints de PR. Backhaus et al. [13] dans une étude prospective de 60 rhumatismes inflammatoires, avec et sans lésions radiographiques, confirment une bonne sensibilité de l'échographie pour détecter des lésions articulaires. Dans le groupe sans lésions radiographiques mais avec une atteinte articulaire clinique, 47 % ont des irrégularités osseuses en échographie. L'étude de Grassi et al. [30] est une des rares à avoir étudié les pieds mais elle ne comporte que neuf patients (six PR et trois témoins), l'échographie permet de bien visualiser la cinquième articulation métatarsophalangienne dans plusieurs plans de l'espace et ainsi de mettre en évidence des lésions érosives lorsque la radiographie est douteuse ou normale.

Définition des lésions

Les anomalies décrites varient selon les auteurs. Les définitions de la synovite ou des érosions (défaut cortical visible dans un ou les deux plans) sont parfois imprécises et nécessitent la mise au point d'un consensus [30].

Reproductibilité de lecture

Elle est difficile à réaliser en inter- et surtout en intraobservateur.

Méthode de réalisation de l'examen

L'échographie semble être un examen très prometteur en terme de détection précoce des lésions osseuses mais actuellement les études valides font défaut. Sa réalisation est simple pour le patient. Mais les types de machines, de sondes et de fréquences utilisées diffèrent selon les études.

Problèmes non résolus

Les conditions techniques, la nécessité d'un entraînement préalable, les articulations à explorer, la définition et la cotation des lésions (cotation des lésions en nombre de croix, etc.), l'intérêt du doppler puissance et des produits de contraste échographiques ne sont pas évalués.

APPORT DE L'IRM

Sélection des patients

La plupart des études réalisées ne remplissent pas les critères de l'ANAES. Le nombre de patients est encore de l'ordre des dizaines mais il existe des études comparant des rhumatismes inflammatoires débutants [13, 20] et des sujets témoins [17].

Valeur diagnostique de l'examen

Deux articles [18, 20] ont rapporté l'intérêt de la détection des synovites des poignets et des doigts dans les polyarthrites débutantes par l'IRM, avec une valeur prédictive négative de 100 % mais la spécificité n'était que de 73 % pour le diagnostic de PR. Ces patients présentaient des polyarthralgies débutantes évocatrices de PR, mais seuls 38 % d'entre eux (19/50) remplissaient les critères de l'ACR 1987 à l'entrée contre 54 % (26/48) au terme d'un suivi de deux ans. Cependant ces auteurs ont exclu de l'étude les patients présentant les critères diagnostiques d'autres rhumatismes inflammatoires. En terme de sensibilité, on constate que la prise de contraste bilatérale en IRM a la même sensibilité que l'arthrite symétrique des mains (Se = 96 %) pour le diagnostic de PR, mais la spécificité est meilleure pour l'IRM avec 86 contre 59 %. Backhaus et al. [13] retrouvent des érosions en IRM chez 80 % (26/32) des patients sans lésions radiographiques. Wakefield et al. [17] confirment aussi la supériorité de l'IRM sur la radiographie standard. Deux études sont en revanche discordantes quant à la performance de l'IRM par rapport à l'échographie en ce qui concerne la détection des érosions [13, 17]. L'IRM est donc un examen sensible et dont la spécificité est satisfaisante pour le diagnostic de PR.

Définition des lésions

La définition des érosions en IRM varie parfois selon les auteurs [31]. Actuellement les auteurs la définissent en

général comme une diminution localisée de l'hyposignal de l'os cortical en pondération T1 ou un hypersignal localisé en pondération T2. L'IRM semble sensible pour identifier les érosions et la synovite. Sa sensibilité est meilleure que celle des radiographies, mais l'échographie semble plus sensible pour détecter la synovite, alors que l'IRM détecte mieux les ténosynovites.

Reproductibilité de lecture

Elle est réalisée le plus souvent dans les études mais sans préciser les coefficients de corrélation obtenus car le nombre de patients est très faible.

Méthode de réalisation de l'examen

L'IRM est un examen d'imagerie non irradiant qui fait l'objet de progrès techniques constants ces dernières années, améliorant sans cesse la qualité des images obtenues. Un des problèmes reste quand même celui de son accessibilité pour le médecin praticien et son coût.

Problèmes non résolus

Les conditions techniques [32] incluant le type d'appareil utilisé (conventionnel avec antenne de surface ou machine dédiée), le type de séquence et de fenêtre (T1, T2, en spin écho ou en écho de gradient, avec ou sans suppression du signal de la graisse, avec ou sans injection de produit de contraste), l'orientation des coupes (coronales, sagittales ou axiales), l'épaisseur des coupes (1,5 à 4 mm), le temps de réalisation des images après l'injection du produit de contraste... sont autant de variables rencontrées dans les études. Il faut par ailleurs souligner l'intérêt de l'IRM dans la détection de l'œdème osseux et des enthésopathies inflammatoires. Toutefois ces anomalies ne sont pas spécifiques de la PR ou des spondylarthropathies et justifient des études complémentaires.

EN CONCLUSION

Cette revue de la littérature permet de répondre à deux des trois questions identifiées par le groupe de réflexion :
 – distinguer une polyarthrite d'une polyarthralgie : l'échographie et surtout l'IRM (meilleur recul) constituent une aide appréciable et peuvent être utilisées en pratique ;
 – identifier le caractère érosif d'une polyarthrite. L'échographie et l'IRM permettent de préciser avec une

meilleure sensibilité que la radiographie l'existence d'érosions aux os du carpe et aux articulations MCP et IPP ;

– l'approche du diagnostic étiologique n'est actuellement pas réalisable en imagerie en raison du nombre insuffisant d'études.

Les stratégies d'application des différentes techniques ne sont pas identifiées. Seul le travail de Sugimoto et al. [20] a suggéré que l'IRM pouvait trouver sa place dans l'arbre décisionnel du diagnostic d'une polyarthrite selon les critères de l'ACR. Les comparaisons entre les modalités techniques sont encore peu nombreuses et n'ont pas encore concerné le scanner.

La stratégie d'utilisation des méthodes d'imagerie disponibles pour le diagnostic nosologique de polyarthrite inclassée n'est pas établie. Leur spécificité reste également à évaluer.

REMERCIEMENTS

Ce travail a en partie été financé par un PHRC 1995.

RÉFÉRENCES

- 1 Grote R, Rapp U, Rosenthal H, Hendrickx P, Hammer M, Kratz G, et al. Arthritic changes in small and large joints in digital and conventional x-ray images. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1992 ; 156 : 277-81.
- 2 Okubo S, Lehtinen K, Isomaki H. Sensitivity of radiographic changes of hand and foot joints as a diagnostic criterion in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1992 ; 21 : 145-7.
- 3 Mottonen T, Hannonen P, Jokinen I, Arvilommi M, Oka M. Relation between bone erosions and rheumatoid factor IgA and IgM isotypes in recent onset rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1988 ; 75 (Suppl) : 244-9.
- 4 Moreland LW, Daniel WW, Alarcon GS. The value of the Norgaard view in the evaluation of erosive arthritis. *J Rheumatol* 1990 ; 17 : 614-7.
- 5 Van der Heijde DM, Van Leeuwen MA, Van Riel PL, Koster AM, Van't Hof MA, Van Rijswijk MH, et al. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective follow-up of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992 ; 35 : 26-34.
- 6 Fex E, Jonsson K, Johnson U, Eberhardt K. Development of radiographic damage during the first 5-6 years of rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of a Swedish cohort. *Br J Rheumatol* 1996 ; 35 : 1106-15.
- 7 Limido G, Sessa V, Superchi A, Cione R, Lepori G, Gaini ME, et al. Radiographic diagnosis in the early recognition and evaluation of incapacity sequelae of advanced rheumatoid arthritis. *Minerva Med* 1985 ; 76 : 119-24.
- 8 Paimela L, Laasonen L, Helve T, Leirisalo-Repo M. Comparison of the original and the modified Larsen methods and the Sharp method in scoring radiographic progression in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998 ; 25 : 1063-6.
- 9 Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van Riel PL, Prevoo ML, Houtman PM, Lolkema WF, et al. Radiographic damage in large joints in early rheumatoid arthritis : relationship with

- radiographic damage in hands and feet, disease activity, and physical disability. *Br J Rheumatol* 1997 ; 36 : 855-60.
- 10 Van der Jagt EJ, Hofman S, Kraft BM, Van Leeuwen MA. Can we see enough ? A comparative study of film-screen versus digital radiographs in small lesions in rheumatoid arthritis. *Eur Radiol* 2000 ; 10 : 304-7.
 - 11 de Bois MH, Arndt JW, Speyer I, Pauwels EK, Breedveld FC. Technetium-99m labelled human immunoglobulin scintigraphy predicts rheumatoid arthritis in patients with arthralgia. *Scand J Rheumatol* 1996 ; 25 : 155-8.
 - 12 Van de Wiele C, Van den Bosch F, Mielants H, Simons M, Veys EM, Dierckx RA. Bone scintigraphy of the hands in early stage lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997 ; 24 : 1916-21.
 - 13 Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, Loreck D, Fritz J, Wolf KJ, et al. Arthritis of the finger joints : a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 1232-45.
 - 14 Yu W, Xie YZ, Jiang M, Zheng WF, Wang LH, Wong YZ, et al. CT detection of wrist bone erosion in rheumatoid arthritis. *Chin Med J (Engl)* 1993 ; 106 : 509-13.
 - 15 Alasaarela E, Suramo I, Tervonen O, Lahde S, Takalo R, Hakala M. Evaluation of humeral head erosions in rheumatoid arthritis : a comparison of ultrasonography, magnetic resonance imaging, computed tomography and plain radiography. *Br J Rheumatol* 1998 ; 37 : 1152-6.
 - 16 Grassi W, Filippucci E, Farina A, Cervini C. Sonographic imaging of the distal phalanx. *Semin Arthritis Rheum* 2000 ; 29 : 379-84.
 - 17 Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Pease C, et al. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis : a comparison with conventional radiography. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 2762-70.
 - 18 Sugimoto H, Takeda A, Masuyama J, Furuse M. Early-stage rheumatoid arthritis : diagnostic accuracy of MR imaging. *Radiology* 1996 ; 198 : 185-92.
 - 19 McQueen FM, Benton N, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, McLean L, et al. What is the fate of erosions in early rheumatoid arthritis ? Tracking individual lesions using X-rays and magnetic resonance imaging over the first two years of disease. *Ann Rheum Dis* 2001 ; 60 : 859-68.
 - 20 Sugimoto H, Takeda A, Hyodoh K. Early-stage rheumatoid arthritis : prospective study of the effectiveness of MR imaging for diagnosis. *Radiology* 2000 ; 216 : 569-75.
 - 21 Devauchelle-Pensec V, Saraux A, Berthelot JM, Alapetite S, Chalès G, Le Henaff C, et al. Ability of the hand radiographs for predicting a further diagnosis of rheumatoid arthritis in patients with early arthritis. *J Rheumatol* 2001 ; 28 : 2603-7.
 - 22 Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988 ; 31 : 315-24.
 - 23 Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diagn* 1977 ; 18 : 481-91.
 - 24 Sharp J, Lidsky MD, Collins LC, Moreland J. Methods of scoring the progression of radiologic changes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1971 ; 14 : 706-20.
 - 25 Van der Heijde DM, Van Riel PL, Van Leeuwen MA, Van't Hof MA, Van Rijswijk MH, Van de Putte LB. Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients. *Br J Rheumatol* 1992 ; 31 : 519-25.
 - 26 Wolfe F, Van der Heijde DM, Larsen A. Assessing radiographic status of rheumatoid arthritis : introduction of a short erosion scale. *J Rheumatol* 2000 ; 27 : 2090-9.
 - 27 Amirudin AMMPM, Cockshott P, Buchanan WW. Observer differences in detecting erosions in radiographs of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1983 ; 10 : 216-21.
 - 28 Drossaers-Bakker KW, Amesz E, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JM. A comparison of three radiologic scoring systems for the long-term assessment of rheumatoid arthritis : findings of an ongoing prospective inception cohort study of 132 women followed up for a median of twelve years. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 1465-72.
 - 29 Rahman P, Gladman DD, Cook RJ, Zhou Y, Young G, Salonen D. Radiological assessment in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1998 ; 37 : 760-5.
 - 30 Grassi W, Filippucci E, Farina A, Salaffi F, Cervini C. Ultrasonography in the evaluation of bone erosions. *Ann Rheum Dis* 2001 ; 60 : 98-103.
 - 31 Dawes P. MRI abnormalities in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1999 ; 354 : 1051-2.
 - 32 Marco A, Bountis C, Silvestri E, Garlaschi G, Accardo S. An appraisal of magnetic resonance imaging of the wrist in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2000 ; 30 : 180-95.

Les articles ont été analysés à l'aide d'une grille de lecture adaptée à l'évaluation des tests diagnostiques [1].

RÉSULTATS

Très peu d'articles évaluent correctement la rentabilité des examens biologiques dans le diagnostic d'une arthrite. Les notions de sensibilité, de spécificité, de valeur prédictive sont notamment impossibles à extrapoler au domaine particulier que constitue le diagnostic d'une arthrite indifférenciée. Nous avons donc retenu l'essentiel des rares publications évaluant ces tests, bien qu'aucune ne satisfasse pleinement les critères d'évaluation de la grille de lecture utilisée.

Afin de simplifier la lecture, et pour respecter au mieux l'esprit des articles analysés, nous critiquerons les différents examens biologiques en fonction des pathologies qu'ils visent à identifier.

ARGUMENTS BIOLOGIQUES EN FAVEUR D'UNE ORIGINE INFECTIEUSE DE L'ARTHRITE

Hémogramme et paramètres inflammatoires

Soderquist et al. ont évalué le caractère discriminant de différents paramètres biologiques sériques en comparant rétrospectivement les résultats observés dans une population de 54 patients présentant une arthrite septique bactériologiquement prouvée et chez 34 patients ayant une arthrite microcristalline. La formule sanguine ne différait pas significativement entre les deux groupes. Par contre, la vitesse de sédimentation (VS) et les taux de protéine C-réactive (CRP) étaient significativement plus élevés dans le groupe arthrite septique ($p = 0,002$ et $p = 0,03$ respectivement) [2]. Ces auteurs ont également étudié les concentrations sériques de différentes cytokines impliquées dans la réaction inflammatoire. Les taux sériques de TNF- α , d'IL-8 et de G-CSF étaient significativement plus élevés dans le groupe arthrites septiques que dans le groupe arthrites microcristallines, tandis que les taux d'IL-6 étaient comparables dans les deux groupes. Rappelons cependant que ces dosages ne sont pas réalisables en pratique courante. Enfin, d'importants chevauchements des intervalles de répartition existaient entre les deux groupes pour l'ensemble des paramètres étudiés, interdisant l'estimation d'une valeur prédictive de l'un ou l'autre de ces tests.

Ces résultats sont étayés par ceux d'un autre travail, comparant les dosages de nombreux paramètres biolo-

giques de la réponse inflammatoire dans des groupes de patients présentant une polyarthrite rhumatoïde ou des pathologies infectieuses non articulaires variées : pneumonie franche lobaire aiguë, tuberculose pulmonaire active, complication septique d'une aplasie médullaire induite par une chimiothérapie. À la phase aiguë de ces diverses pathologies infectieuses ou inflammatoires, les taux de CRP et la VS ne varient pas de façon significative entre les différentes pathologies [3].

La CRP est présentée comme un marqueur sensible et fiable de l'infection articulaire dans de nombreux articles qui, n'évaluant pas cet examen de façon comparative dans des pathologies articulaires infectieuses ou non infectieuses, ne permettent cependant pas d'estimer la spécificité de ce marqueur biologique. Dans une série prospective de 75 patients atteints d'arthrite septique, Gupta et al. constatent que la CRP est élevée chez 98 % des patients, alors que l'hyperleucocytose est absente chez 38 % d'entre eux [4]. Unkila-Kallio et al. ont comparé les valeurs de la CRP, de la VS et de la leucocytose dans deux groupes d'enfants présentant soit une ostéomyélite isolée, soit une ostéomyélite associée à une arthrite septique. Seule la CRP semble évoluer différemment lorsqu'il existe un sepsis articulaire : elle s'élève de façon plus rapide et plus intense au cours de l'arthrite septique, et se normalise plus lentement sous traitement antibiotique que lorsque l'ostéomyélite est isolée [5]. Si la CRP paraît ainsi constituer un marqueur sensible de l'infection articulaire, sa normalité ne permet cependant pas d'éliminer un processus infectieux articulaire, comme le montrent certaines observations d'arthrite septique où le taux de CRP demeure normal [6].

Le caractère aspécifique de l'élévation de la CRP peut également être illustré par des travaux ayant évalué son aptitude à refléter l'intensité de la réaction inflammatoire au cours de pathologies articulaires non infectieuses. Il a ainsi été montré que la sensibilité de la CRP était supérieure à celle de la VS dans l'évaluation de l'activité de la spondylarthrite ankylosante et de l'arthrite réactionnelle [7] ; au cours de la polyarthrite rhumatoïde, la persistance de taux élevés de CRP serait associée à un risque important de dégradation articulaire [8].

Il semble ainsi que les paramètres inflammatoires biologiques, notamment la VS et le taux de CRP, soient, en moyenne, plus élevés au cours des arthrites septiques que dans les arthrites inflammatoires. Cependant, et quel que soit le paramètre considéré, aucune valeur seuil ne permet de différencier formellement ces pathologies. Face à une arthrite, l'hyperleucocytose à

polynucléaires neutrophiles, la forte accélération de la VS et des taux très élevés de CRP constituent des éléments d'orientation pour une pathologie infectieuse. Ils ne permettent cependant en aucun cas, quelles que soient leurs valeurs, d'affirmer la nature septique d'une arthrite. De plus, la normalité de la leucocytose, une élévation modérée de la VS et du taux de CRP ne permettent pas d'éliminer l'origine infectieuse d'une arthrite.

Fer sérique, ferritine

L'hyposidérémie et l'hyperferritinémie sont des témoins de l'inflammation, et ne diffèrent pas selon la nature septique ou inflammatoire de la pathologie articulaire [3, 9]. Les taux sériques de ferritine et de ferritine glyquée paraissent cependant significativement plus élevés au cours de la maladie de Still de l'adulte [10].

Lactoferrine

Dans l'étude de Soderquist, les taux sériques de lactoferrine n'étaient pas différents chez les patients présentant une arthrite septique et chez ceux porteurs d'un rhumatisme microcristallin [2]. Deux études ont évalué le taux de lactoferrine dans le liquide articulaire chez des patients présentant diverses pathologies articulaires : épanchement post-traumatique, arthrose, polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, arthrite réactionnelle, chondrocalcinose articulaire, goutte ou arthrite septique [11, 12]. Ces travaux ont montré que le taux synovial de lactoferrine était étroitement corrélé au nombre de neutrophiles présents dans le liquide articulaire, quelle que soit la pathologie responsable.

Ainsi, la lactoferrine constitue le reflet de l'activité des polynucléaires neutrophiles [9]. Son dosage sérique ou synovial ne permet pas de différencier une arthrite septique d'une arthrite inflammatoire ou microcristalline.

Procalcitonine

La procalcitonine, précurseur peptidique de la calcitonine, a été décrite comme un marqueur sensible et spécifique des infections bactériennes ou fongiques sévères ; son taux demeurerait normal ou peu élevé dans les autres pathologies inflammatoires. À titre d'exemple, les taux de procalcitonine ont été mesurés chez 81 patients présentant une vascularite systémique à ANCA, 27 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et 25 patients lupiques, avec ou sans infection [13].

Cependant, les taux sériques de procalcitonine ne permettaient pas de différencier arthrites septiques et arthrites microcristallines dans le travail de Soderquist [2].

Sibilia et al. ont comparé les taux de procalcitonine sériques et synoviaux dans trois groupes de patients présentant une arthrite bactérienne ($n = 10$), une arthrite micro cristalline ($n = 11$) ou une polyarthrite rhumatoïde ($n = 11$) [14]. Si les taux sériques étaient en moyenne plus élevés dans les arthrites bactériennes, l'important chevauchement des intervalles de répartition des résultats dans les trois groupes de patients témoigne de la sensibilité insuffisante de ce test pour le diagnostic de sepsis articulaire. Les taux synoviaux de procalcitonine étaient comparables dans les trois groupes.

Les travaux consacrés à l'intérêt de la procalcitonine dans le diagnostic de l'origine infectieuse d'une arthrite sont trop préliminaires pour conclure formellement. Cependant, la sensibilité de ce dosage sérique semble insuffisante au travers des rares études publiées. Le dosage de la procalcitonine dans le liquide synovial ne paraît pas avoir d'intérêt. Enfin, l'élévation combinée de la CRP et de la procalcitonine pourrait améliorer la sensibilité de chacun de ces tests à différencier une arthrite septique d'une arthrite d'autre origine [13, 14].

L'étude cytologique du liquide synovial

La possibilité de différencier une arthrite septique d'une arthrite inflammatoire par l'analyse de la cellularité du liquide articulaire a été étudiée chez l'enfant [15]. Les liquides synoviaux de 129 enfants ont été analysés. Parmi ces enfants, 91 présentaient une arthrite juvénile idiopathique, 13 une arthrite septique, 12 un rhumatisme des entérocolopathies, 12 une synovite aiguë transitoire et un avait une arthrite attribuée à une vaccination par le BCG. Une prédominance de cellules mononuclées (64 % en moyenne) était notée dans le groupe arthrite juvénile idiopathique. La proportion de neutrophiles étant particulièrement basse dans les sous-groupes d'arthrites associées à la présence d'anticorps antinucléaires ou à une uvéite chronique, plus basse qu'au cours des arthrites associées à la présence d'HLA-B27. Une prédominance de polynucléaires neutrophiles était trouvée dans les formes à début polyarticulaire ou systémique, ainsi que dans les arthrites associées aux entérocolopathies et au cours des arthrites septiques. Un taux de leucocytes supérieur à $40.000 /\text{mm}^3$ permettait de différencier les arthrites septiques des arthri-

tes d'autre origine avec une sensibilité et une spécificité supérieures à 96 %. Ces résultats, qui nécessiteraient certainement d'être validés dans des cohortes plus importantes de patients, ne peuvent pas directement être transposés à l'adulte.

Par ailleurs, une importante cellularité du liquide articulaire, y compris lorsqu'elle est majoritairement constituée d'un infiltrat à polynucléaires neutrophiles, peut s'observer dans des arthrites inflammatoires et dans des arthrites microcristallines. Un taux très élevé de polynucléaires neutrophiles dans le liquide synovial, en l'absence de cristaux, constitue un (faible) élément d'orientation pour une arthrite infectieuse.

Ainsi, les tests biologiques sériques et synoviaux ne fournissent que des arguments indirects et peu fiables pour le diagnostic d'arthrite septique. Aucun d'entre eux ne peut se substituer à la culture du liquide articulaire, la mise en évidence du germe demeurant le *gold standard* du diagnostic d'une maladie infectieuse, et le seul élément susceptible d'orienter la thérapeutique.

ARGUMENTS POUR L'ORIGINE POST-STREPTOCOCCIQUE D'UNE ARTHRITE

L'intérêt du dosage des anti streptolysines O (ASLO), témoignant d'une infection à streptocoque β hémolytique, a été évalué dans deux études menées en Europe occidentale. L'une, finlandaise, concernait 76 patients présentant un rhumatisme inflammatoire débutant ou une poussée d'un rhumatisme inflammatoire pré-existant pour lesquels un titre élevé d'ASLO avait été constaté lors de la poussée inflammatoire [16] ; aucun de ces patients ne présentait de rhumatisme articulaire aigu selon les critères de Jones [17] ; une majorité d'entre eux présentait un rhumatisme inflammatoire défini, polyarthrite rhumatoïde (8 %), spondylarthrite ankylosante (8 %), arthrite réactionnelle (26 %) ... Les auteurs notaient une sur-représentation des patients porteurs du phénotype HLA-B27 (36 % des patients phénotypés, contre 14 % des sujets dans la population finnoise). La seconde étude, hollandaise, concernait 366 patients présentant un rhumatisme inflammatoire débutant, chez qui un dosage des ASLO et des anti-Dnase B a été réalisé à la phase initiale de l'arthrite. Ces patients ont ensuite été suivis une année, au terme de laquelle un classement nosologique de leur affection articulaire a été effectué [18]. Là encore, aucun des patients ne répondait aux critères de Jones. La positivité de la sérologie streptococcique augmentait la probabilité de conclure à un rhumatisme poststreptococcique

de 2 à 9 % ; elle n'affectait guère la probabilité de conclure à une polyarthrite rhumatoïde (diminution de 27 à 23 %), et ne modifiait pas la probabilité de retenir le diagnostic d'arthrite indifférenciée, qui demeurait à 29 %. Par ailleurs, les résultats de la sérologie streptococcique ne permettaient pas de différencier les arthrites évoluant rapidement vers la rémission de celles évoluant vers une forme chronique. Ces deux travaux concluaient donc à l'absence d'intérêt diagnostique du dosage des ASLO dans une population d'adultes occidentaux. En effet, les titres d'ASLO peuvent être élevés de façon non spécifique chez des patients présentant un rhumatisme inflammatoire, a priori sans rapport avec une infection streptococcique. Il faut cependant noter que des études menées sur des populations d'enfants dans des pays en voie de développement, où le rhumatisme articulaire aigu demeure une pathologie d'actualité, fournissent des conclusions différentes [19]. Ainsi, le dosage des ASLO n'a pas d'intérêt dans le diagnostic d'un rhumatisme inflammatoire débutant dans les pays occidentaux.

ARGUMENTS POUR LE DIAGNOSTIC D'ARTHRITE RÉACTIONNELLE

Le diagnostic d'arthrite réactionnelle repose sur des arguments cliniques, et sur la mise en évidence d'une infection digestive ou urogénitale à l'un des germes habituellement incriminés. La preuve de l'infection repose sur des arguments sérologiques, ou, dans la sphère uro-génitale, sur la détection directe de la bactérie. La sensibilité et la spécificité des sérologies bactériennes impliquées dans les arthrites réactionnelles est cependant très variable (notamment pour les germes digestifs).

Identification des germes digestifs

Pour le diagnostic des yersinioses, il semble que la recherche d'IgA spécifiques soit l'examen le plus sensible et le plus fiable pour identifier une infection intestinale active ou récente [20].

Pour les Shigelles, le sérodiagnostic ne présente qu'un intérêt limité en raison des réactions croisées avec *Escherichia coli*. Pour les salmonelles, les tests d'agglutination traditionnels (Vidal et Félix) ne doivent plus être utilisés en raison des multiples réactions croisées avec d'autres entérobactéries. La recherche d'IgA, d'IgG et d'IgM spécifiques est plus fiable, et peut permettre l'identification d'une infection intestinale récente ou active [21].

Des sérodiagnostics existent pour *Campylobacter jejuni*, et peuvent être appliqués au bilan étiologique d'une arthrite réactionnelle, parallèlement à la culture des selles qui, contrairement à ce que l'on observe pour les trois familles bactériennes précédentes, demeure fréquemment positive pour *Campylobacter* au stade de l'arthrite [22-24].

L'intérêt des techniques d'identification bactérienne (sérologies et cultures) paraît cependant limité dans l'exploration des arthrites réactionnelles. En effet, ces techniques d'identification ont été évaluées chez des patients présentant des tableaux cliniques variés, arthrite indifférenciée, polyarthrite rhumatoïde, pathologie non articulaire et arthrite réactionnelle ; la séroprévalence était grossièrement identique pour chacun des germes recherchés dans les différents groupes, et aucun des tests évalués n'avait de valeur prédictive significative pour une arthrite réactionnelle [25]. Par ailleurs, les conséquences thérapeutiques de l'identification d'un germe à tropisme digestif sont nulles. En effet, l'infection digestive n'est généralement plus symptomatique lorsque survient l'arthrite, et les quelques essais thérapeutiques qui ont évalué l'intérêt d'une antibiothérapie dans les arthrites réactionnelles post-dysentériques ont toujours conclu à l'absence d'efficacité d'un tel traitement [26-28].

Identification des germes urogénitaux

L'implication d'*Ureaplasma urealyticum* dans les arthrites réactionnelles n'est pas formellement démontrée, et nous ne disposons pas de sérodiagnostic pour ce germe. Seule la détection directe par culture permet d'identifier ce germe, l'interprétation d'une culture positive demeurant délicate compte tenu de la fréquence du portage sain [29].

Pour *Chlamydia trachomatis*, il est possible d'effectuer un titrage des IgA et IgG spécifiques, la positivité en IgA étant préférable pour parler d'infection muqueuse active compte tenu de la séroprévalence élevée des IgG dans les populations à risque. La PCR sur les urines du premier jet ou sur prélèvement vaginal semble actuellement la technique la plus fiable et la plus reproductible : elle tend à se substituer à l'immunofluorescence sur frottis urétral ou vaginal [30, 31].

L'identification de *C. trachomatis* est importante pour deux raisons : premièrement, les infections génitales chroniques, même asymptomatiques, méritent d'être traitées compte tenu des séquelles auxquelles elles exposent ; deuxièmement, deux études ont montré que

l'antibiothérapie adaptée est susceptible de limiter la durée d'évolution et l'incidence des rechutes de l'arthrite réactionnelle à *Chlamydia* [32, 33].

Ainsi, compte tenu des conséquences thérapeutiques, seule la recherche de *C. trachomatis* se trouve réellement justifiée devant un tableau clinique compatible avec le diagnostic d'arthrite réactionnelle (oligoarthrite des membres inférieurs), même en l'absence de manifestation urogénitale compte tenu de la fréquence des infections asymptomatiques.

ARGUMENTS EN FAVEUR D'UNE ARTHRITE DE LYME

L'arthrite de Lyme peut se présenter comme une banale arthrite inclassée. En effet, la morsure de tique a pu être oubliée ou n'a pas été remarquée par le patient (près de 50 % des cas), et l'*erythema chronicum migrans* peut être absent ou ne pas avoir été observé. Le diagnostic d'arthrite de Lyme est alors difficile, et repose alors principalement sur des arguments sérologiques. L'Elisa demeure la méthode la plus répandue, en première intention, pour le diagnostic sérologique de la maladie de Lyme [34]. Toutefois, deux faits concourent à limiter la sensibilité et la spécificité de ce test. Premièrement, les tests commercialisés sont mis au point avec des souches américaines de *Borrelia*, différentes des souches européennes ; la sensibilité de ces tests pour détecter des anticorps développés par des patients européens est ainsi inférieure à celle observée aux États-Unis [35]. Deuxièmement, des réactions croisées existent avec d'autres germes (notamment les tréponèmes), ce qui affecte la spécificité de ce test [34].

La positivité d'un test sérologique Elisa doit donc faire l'objet d'une confirmation par un second examen de type Western blot [36, 37]. La spécificité du Western blot est bien meilleure que celle de l'Elisa, comme le montrent plusieurs travaux, [38, 39], de même que sa sensibilité dans les formes récentes [40]. L'intérêt de la pratique systématique d'une sérologie de Lyme devant une arthrite inclassée n'a fait l'objet d'aucune évaluation satisfaisante. Dans une série de 102 patients présentant une arthrite inclassée, la sérologie de Lyme a permis de conforter le diagnostic chez 40 % (6/15) des sujets pour lesquels l'hypothèse d'une borreliose paraissait plausible sur les arguments cliniques, alors que cette sérologie n'était positive que chez 3 % (3/87) des patients pour lesquels l'hypothèse d'une maladie de Lyme semblait peu vraisemblable [41].

Ces conclusions doivent néanmoins être pondérées en fonction de particularités régionales : l'intérêt de tels

tests sérologiques sera réel dans des zones d'endémie, comme l'Alsace ou l'Orléanais, où le risque de contamination est important ; il sera nul dans les régions bordant la méditerranée, où la maladie de Lyme est absente. Cependant, il faut rappeler qu'une simple positivité d'une réaction sérologique ne suffit pas pour conclure à la responsabilité de *Borrelia* dans la pathologie articulaire, et l'interprétation d'une sérologie positive doit tenir compte de la séroprévalence élevée dans la population considérée, notamment chez les sujets à risque tels les travailleurs forestiers dans les zones d'endémie [35]. Les PCR sur liquide articulaire paraissent intéressantes mais ne sont pas de réalisation courante [42]. La réponse au traitement peut constituer l'unique réponse formelle, bien qu'elle ne soit pas absolue...

ARGUMENTS EN FAVEUR DE L'ORIGINE VIRALE D'UNE ARTHRITE

Aucune étude n'a évalué la rentabilité des sérodiagnostics des viroses susceptibles d'induire des arthrites. Devant une oligo- ou une polyarthrite, il ne semble pas justifié de demander de sérologie virale, en dehors d'un contexte clinique d'orientation, pour la grande majorité des virus potentiellement inducteurs de manifestations articulaires (Parvovirus B19, entérovirus, adénovirus, arbovirus, paramyxovirus, virus de la rubéole).

Les sérodiagnostics des hépatites virales sont plus intéressants, ces hépatites étant volontiers responsables de manifestations articulaires ou systémiques. Ces sérodiagnostics seront systématiquement demandés si le dosage des transaminases est perturbé.

Compte tenu de la rareté des manifestations rhumatologiques révélatrices d'une infection par le VIH, la sérologie VIH doit être réservée à des situations particulières : oligoarthrite ou spondylarthropathie associée à un psoriasis exubérant, ou à des manifestations infectieuses extra-articulaires.

ARGUMENTS BIOLOGIQUES EN FAVEUR DE L'ORIGINE MICROCRISTALLINE DE L'ARTHRITE

Intérêt de l'hémogramme et des paramètres inflammatoires biologiques

Aucune étude n'a évalué de façon comparative la formule sanguine et la valeur des paramètres inflammatoires biologiques dans les arthrites microcristallines et les autres arthrites inflammatoires.

Intérêt du dosage de l'acide urique dans le diagnostic de la goutte

L'uricémie a été comparée chez 59 patients présentant une goutte et 761 patients non goutteux. L'uricémie suivait une distribution approximativement gaussienne dans les deux sexes. Si l'uricémie était globalement plus élevée chez les patients goutteux, les chevauchements des valeurs trouvées chez les goutteux et les non goutteux étaient très importants. L'uricémie ne permet pas de différencier les hyperuricémiques faisant des accès articulaires des hyperuricémiques non goutteux [43].

Les taux d'acide urique ont été mesurés simultanément dans 63 paires d'échantillons de sérum et de liquide synovial provenant de 58 patients présentant une arthrite inflammatoire ($n = 25$), une goutte ($n = 18$) ou une arthropathie non inflammatoire ($n = 15$). Les taux synoviaux d'acide urique étaient significativement plus bas dans le liquide synovial que dans le sérum au cours des arthrites inflammatoires non microcristallines, tandis qu'aucune différence n'était mise en évidence entre les taux observés dans le sérum et le liquide synovial au cours de la goutte et des arthropathies non inflammatoires. Occasionnellement, des taux d'acide urique considérablement élevés étaient observés dans le liquide synovial chez des patients goutteux, reflétant vraisemblablement la dissolution d'urate de sodium dans le liquide synovial. Aucune corrélation n'a été retrouvée entre les taux d'urate (sériques ou synoviaux) et le nombre de polynucléaires neutrophiles présents dans le liquide articulaire [44].

Ainsi, la constatation d'une hyperuricémie constitue un élément d'orientation en faveur de l'origine goutteuse d'une mono arthrite, mais l'hyperuricémie n'apporte pas une preuve formelle pour le diagnostic de crise de goutte : un patient hyperuricémique peut bien entendu présenter une arthrite d'autre origine. De plus, de faibles taux d'uricémie peuvent s'observer chez des patients goutteux, notamment lors des crises [45, 46] ; la normalité de l'uricémie ne permet donc pas d'écarter le diagnostic de goutte. Enfin, le dosage articulaire de l'uricémie n'apporte pas d'argument supplémentaire au diagnostic.

Recherche de cristaux dans le liquide articulaire

La mise en évidence de cristaux au sein du liquide synovial, en microscopie optique, constitue un élément important pour le diagnostic d'arthropathie microcristalline [47, 48]. Cependant, même dans de bonnes conditions de lecture (examineur entraîné, utilisation

d'un microscope à lumière polarisée), la reproductibilité des résultats est médiocre [49]. De plus, la présence de cristaux ne signifie pas nécessairement que l'arthrite est d'origine microcristalline : des cristaux d'urate peuvent être identifiés dans l'articulation indépendamment d'une crise inflammatoire : une étude portant sur 43 liquides synoviaux de patients asymptomatiques ne recevant pas d'hypo-uricémiant, mais ayant un antécédent de crise de goutte, a montré que tous les liquides analysés contenaient des cristaux d'urate de sodium, alors que de tels cristaux n'étaient retrouvés que sur 34 des 48 liquides articulaires provenant de malades goutteux sous hypo-uricémiant [49, 50]. La recherche de cristaux de pyrophosphate de calcium est plus délicate ; elle ne doit pas être faite sous lumière polarisée, car ces cristaux ne sont pas biréfringents dans 80 % des cas [51]. La présence de cristaux d'hydroxyapatite peut, quant à elle, simplement témoigner d'une arthrose destructrice [52].

Ainsi, si la mise en évidence de cristaux d'urate de sodium ou de pyrophosphate de calcium constitue un élément important du diagnostic d'arthropathie microcristalline (goutte ou chondrocalcinose), la place de l'interprétation clinique des résultats demeure là encore essentielle [49]. La signification de la mise en évidence de cristaux d'hydroxyapatite reste discutée.

CONCLUSION

Ainsi, aucun examen biologique non immunologique ne permet d'éliminer l'origine infectieuse ou microcristalline d'une arthrite. La leucocytose, les taux de VS et de CRP, l'uricémie n'ont qu'une valeur d'orientation et ne peuvent être interprétés qu'en fonction du contexte clinique. La procalcitonine mériterait d'être mieux évaluée.

En ce qui concerne les sérodiagnostics et les PCR, seuls doivent être recherchés des germes dont l'identification a une incidence thérapeutique (*Chlamydia trachomatis* essentiellement dans les pays occidentaux, *Borrelia burgdorferi* dans les zones d'endémie). Là encore, ces tests ne peuvent se justifier et être interprétés qu'en fonction du contexte clinique.

Les deux éléments essentiels au diagnostic d'une pathologie articulaire infectieuse, post-infectieuse ou microcristalline demeurent donc l'évaluation clinique et l'étude du liquide articulaire [53], l'étude du liquide synovial constituant la pierre angulaire du diagnostic dans les mono arthrites [54].

RÉFÉRENCES

- 1 Salmi LR, Collet JP. Critical reading of medical periodicals. II. Judging the value of a diagnostic test. *Rev Prat* 1991 ; 4 : 2734-641-3.
- 2 Soderquist B, Jones I, Fredlund H, Vikersfors T. Bacterial or crystal-associated arthritis ? Discriminating ability of serum inflammatory markers. *Scand J Infect Dis* 1998 ; 30 : 591-6.
- 3 Baynes R, Bezwoda W, Bothwell T, Khan Q, Mansoor N. The non-immune inflammatory response : serial changes in plasma iron, iron-binding capacity, lactoferrin, ferritin and C-reactive protein. *Scand J Clin Lab Invest* 1986 ; 46 : 695-704.
- 4 Gupta MN, Sturrock RD, Field M. A prospective 2-year study of 75 patients with adult-onset septic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001 ; 40 : 24-30.
- 5 Unkila-Kallio L, Kallio MJ, Peltola H. The usefulness of C-reactive protein levels in the identification of concurrent septic arthritis in children who have acute hematogenous osteomyelitis. A comparison with the usefulness of the erythrocyte sedimentation rate and the white blood-cell count. *J Bone Joint Surg* 1994 ; 76A : 848-53.
- 6 Kono T, Otsuka M, Ito M, Misawa M, Hoshioka A, Suzuki M, et al. Negative C-reactive protein in children with bacterial infection. *Pediatr Int* 1999 ; 41 : 496-9.
- 7 Nashel DJ, Petrone DL, Ulmer CC, Sliwinski AJ. C-reactive protein : a marker for disease activity in ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome. *J Rheumatol* 1986 ; 13 : 364-7.
- 8 Otterness IG. The value of C-reactive protein measurement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1994 ; 24 : 91-104.
- 9 Baynes RD, Bezwoda WR. Lactoferrin and the inflammatory response. *Adv Exp Med Biol* 1994 ; 357 : 133-41.
- 10 Fautrel B, Le Moel G, Saint-Marcoux B, Taupin P, Vignes S, Rozenberg S, et al. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2001 ; 28 : 322-9.
- 11 Bennett RM, Skosey JL. Lactoferrin and lysozyme levels in synovial fluid : differential indices of articular inflammation and degradation. *Arthritis Rheum* 1977 ; 20 : 84-90.
- 12 Geborek P, Mansson B, Hellmer G, Saxne T. Cytidine deaminase and lactoferrin in inflammatory synovial fluids. Indicators of local polymorphonuclear cell function ? *Br J Rheumatol* 1992 ; 31 : 235-40.
- 13 Schwenger V, Sis J, Breitbart A, Andrassy K. CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin. *Infection* 1998 ; 26 : 274-6.
- 14 Sibilia J, Martinot M, Saroux A, Guggenbuhl P, Puéchal X, Maillefert JF, et al. Diagnostic value of serum and synovial procalcitonin in bacterial, crystal-associated and rheumatoid arthritis [abstract]. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 (Suppl) : 189.
- 15 Kunnamo I, Pelkonen P. Routine analysis of synovial fluid cells is of value in the differential diagnosis of arthritis in children. *J Rheumatol* 1986 ; 13 : 1076-80.
- 16 Valtonen JM, Koskimies S, Miettinen A, Valtonen VV. Various rheumatic syndromes in adult patients associated with high antistreptolysin O titres and their differential diagnosis with rheumatic fever. *Ann Rheum Dis* 1993 ; 52 : 527-30.
- 17 Jones Criteria (revised) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever. *Circulation* 1984 ; 69 : 204-8.
- 18 Visser H, Speyer I, Ozcan B, Breedveld FC, Van Ogtrop ML, Hazes JM. The diagnostic value of streptococcal serology in early arthritis : a prospective cohort study. *Rheumatology* 2000 ; 39 : 1351-6.
- 19 Da Silva CH. Rheumatic fever : a multicenter study in the state

- of Sao Paulo. Pediatric Committee--Sao Paulo Pediatric Rheumatology Society. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1999 ; 54 : 85-90.
- 20 Larsen JH, Hartzen SH, Parm M. The determination of specific IgA-antibodies to *Yersinia enterocolitica* and their role in enteric infections and their complications. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [B]* 1985 ; 93 : 331-9.
 - 21 Trull AK, Eastmond CJ, Panayi GS, Reid TM. Salmonella reactive arthritis : serum and secretory antibodies in eight patients identified after a large outbreak. *Br J Rheumatol* 1986 ; 25 : 13-9.
 - 22 Van de Putte LB, Berden JH, Boerbooms MT, Muller WH, Rasker JJ, Reynvaan-Groendijk A, et al. Reactive arthritis after *Campylobacter jejuni* enteritis. *J Rheumatol* 1980 ; 7 : 531-5.
 - 23 Johnsen K, Ostensen M, Melbye AC, Melby K. HLA-B27-negative arthritis related to *Campylobacter jejuni* enteritis in three children and two adults. *Acta Med Scand* 1983 ; 214 : 165-8.
 - 24 Bengtsson A, Lindstrom FD, Normann BE. Reactive arthritis after *Campylobacter jejuni* enteritis. A case report. *Scand J Rheumatol* 1983 ; 12 : 181-2.
 - 25 Sieper J, Braun J, Reichardt M, Eggens U. The value of specific antibody detection and culture in the diagnosis of reactive arthritis. *Clin Rheumatol* 1993 ; 12 : 245-52.
 - 26 Fryden A, Bengtsson A, Foberg U, Svenungsson B, Castor B, Karnell A, et al. Early antibiotic treatment of reactive arthritis associated with enteric infections : clinical and serological study. *BMJ* 1990 ; 30 : 1299-302.
 - 27 Sieper J, Fendler C, Laitko S, Sorensen H, Gripenberg-Lerche C, Hiepe F, et al. No benefit of long-term ciprofloxacin treatment in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis : a three-month, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 1386-96.
 - 28 Bardin T, Schumacher HR. Antibiotic trials in reactive arthritis. *Rev Rhum [Engl Ed]* 1999 ; 6 (1 Suppl) : 63-6.
 - 29 Schaevebeke T, Bebear CM, Clerc M, Lequen L, Bebear C, Dehais J. What is the role of mycoplasmas in human inflammatory rheumatic disorders ? *Rev Rhum [Engl Ed]* 1999 ; 6 (Suppl) : 23-7.
 - 30 Sugunendran H, Birley HD, Mallinson H, Abbott M, Tong CY. Comparison of urine, first and second endourethral swabs for PCR based detection of genital *Chlamydia trachomatis* infection in male patients. *Sex Transm Infect* 2001 ; 77 : 423-6.
 - 31 Young H, Moyes A, Horn K, Scott GR, Patrizio C, Sutherland S. PCR testing of genital and urine specimens compared with culture for the diagnosis of chlamydial infection in men and women. *Int J STD AIDS* 1998 ; 9 : 661-5.
 - 32 Bardin T, Enel C, Cornelis F, Salski C, Jorgensen C, Ward R, et al. Antibiotic treatment of venereal disease and Reiter's syndrome in a Greenland population. *Arthritis Rheum* 1992 ; 35 : 190-4.
 - 33 Lauhio A, Leirisalo-Repo M, Lahdevirta J, Saikku P, Repo H. Double-blind, placebo-controlled study of three-month treatment with lymecycline in reactive arthritis, with special reference to *Chlamydia* arthritis. *Arthritis Rheum* 1991 ; 34 : 6-14.
 - 34 Magnarelli LA. Serologic diagnosis of Lyme disease. *Ann N Y Acad Sci* 1988 ; 539 : 154-61.
 - 35 Chary-Valckenaere I, Jaulhac B, Monteil H, Pourel J. Diagnosis of Lyme disease. Current difficulties and prospects. *Rev Rhum [Engl Ed]* 1995 ; 62 : 271-80.
 - 36 Magnarelli LA, Fikrig E, Padula SJ, Anderson JF, Flavell RA. Use of recombinant antigens of *Borrelia burgdorferi* in serologic tests for diagnosis of lyme borreliosis. *J Clin Microbiol* 1996 ; 34 : 237-40.
 - 37 Magnarelli LA, Ijdo JW, Padula SJ, Flavell RA, Fikrig E. Serologic diagnosis of Lyme borreliosis by using enzyme-linked immunosorbent assays with recombinant antigens. *J Clin Microbiol* 2000 ; 38 : 1735-9.
 - 38 Dressler F, Whalen JA, Reinhardt BN, Steere AC. Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. *J Infect Dis* 1993 ; 167 : 392-400.
 - 39 Hauser U, Lehnert G, Lobentzner R, Wilske B. Interpretation criteria for standardized Western blots for three European species of *Borrelia burgdorferi* sensu lato. *J Clin Microbiol* 1997 ; 35 : 1433-44.
 - 40 Wilske B, Fingerle V, Herzer P, Hofmann A, Lehnert G, Peters H, et al. Recombinant immunoblot in the serodiagnosis of Lyme borreliosis. Comparison with indirect immunofluorescence and enzyme-linked immunosorbent assay. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 1993 ; 182 : 255-70.
 - 41 Blaauw I, Dijkmans B, Bouma P, van der Linden S. Rational diagnosis and treatment in unclassified arthritis : how clinical data may guide requests for Lyme serology and antibiotic treatment. *Ann Rheum Dis* 1993 ; 52 : 206-10.
 - 42 Jaulhac B, Chary-Valckenaere I, Sibilis J, Javier RM, Piemont Y, Kuntz JL, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* by DNA amplification in synovial tissue samples from patients with Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 1996 ; 39 : 736-45.
 - 43 Rigby AS, Wood PH. Serum uric acid levels and gout : what does this herald for the population ? *Clin Exp Rheumatol* 1994 ; 12 : 395-400.
 - 44 Beutler AM, Keenan GF, Soloway S, Norden D, Luchi M, Schumacher HR Jr. Soluble urate in sera and synovial fluids from patients with different joint disorders. *Clin Exp Rheumatol* 1996 ; 14 : 249-54.
 - 45 Schlesinger N, Baker DG, Schumacher HR Jr. Serum urate during bouts of acute gouty arthritis. *J Rheumatol* 1997 ; 24 : 2265-6.
 - 46 Logan JA, Morrison E, McGill PE. Serum uric acid in acute gout. *Ann Rheum Dis* 1997 ; 56 : 696-7.
 - 47 Schumacher HR. Crystal-induced arthritis : an overview. *Am J Med* 1996 ; 100 (Suppl) : 46-52.
 - 48 McCarty DJ. Crystal identification in human synovial fluids. Methods and interpretation. *Rheum Dis Clin North Am* 1988 ; 14 : 253-67.
 - 49 Pascual E. Gout update : from lab to the clinic and back. *Curr Opin Rheumatol* 2000 ; 12 : 213-8.
 - 50 Pascual E, Batlle-Gualda E, Martinez A, Rosas J, Vela P. Synovial fluid analysis for diagnosis of intercritical gout. *Ann Intern Med* 1999 ; 131 : 756-9.
 - 51 Ivorra J, Rosas J, Pascual E. Most calcium pyrophosphate crystals appear as non-birefringent. *Ann Rheum Dis* 1999 ; 58 : 582-4.
 - 52 McCarthy GM. Crystals in arthritis : new age nonsense or novel therapeutic target ? *Ann Rheum Dis* 1999 ; 58 : 723.
 - 53 Sack K. Monarthritis : differential diagnosis. *Am J Med* 1997 ; 10 (Suppl 1A) : 30-4.
 - 54 Aeschlimann A, Schlumpf U. Laboratory diagnosis of monarthritis : how much, what for, when ? *Schweiz Rundsch Med Prax* 1993 ; 8 : 419-27.

C-réactive. Wiland et al. [5] ont constaté la présence d'une microalbuminurie chez 9 % des PR avant l'initiation d'un traitement par sels d'or. Niederstadt et al. [6] ont trouvé chez 55 % des 44 patients atteints de PR une protéinurie qui, dans trois quarts des cas, était non reliée à une cause médicamenteuse ou à une vascularite.

Dans une étude prospective récemment publiée, Koseki et al. [7] ont cherché les anomalies rénales de la PR débutante à propos d'une série de 235 patients. Le délai d'évolution était en moyenne de 5,2 mois entre le début de la PR et le moment de la première analyse rénale, avec une surveillance de 6 à 77 mois (en moyenne 42 mois). Aucun patient à l'évaluation initiale n'avait de protéinurie (définie par une croix au dipstick ou une valeur d'albumine > 250 mg/L). Quarante patients, soit 17 % d'entre eux, avaient une hématurie définie par la présence d'au moins cinq hématies par champ. Deux patients (soit 1 %) avaient une élévation de la créatininémie (définie par une créatininémie > 97 $\mu\text{mol/L}$ chez la femme et 115 $\mu\text{mol/L}$ chez l'homme ou une majoration de 26 $\mu\text{mol/L}$ de la valeur initiale).

Rahman et al. [8], dans une autre étude récente, ont montré qu'une hématurie ou une leucocyturie isolées (chez des patients n'ayant pas de protéinurie, signe le plus habituel) peuvent être considérées comme des signes d'activité du lupus érythémateux systémique, avec présence habituelle de signes extra-rénaux.

Wiland et al. [9] ont proposé la détermination de la N-acétyl-béta-D-glucosaminidase pour la détection d'une lésion tubulaire.

D'autres études échappent à la méthodologie utilisée.

DISCUSSION

La question large posée — quels examens biologiques sont nécessaire pour identifier une atteinte viscérale dans les rhumatismes inflammatoires débutants sans signe clinique d'orientation ? — met en avant le principe du dépistage.

Le principe du dépistage — ici la recherche d'une atteinte viscérale infraclinique au cours d'un rhumatisme inflammatoire débutant — repose sur le préacquis que le diagnostic précoce de l'atteinte viscérale influe sur le diagnostic du rhumatisme inflammatoire débutant, ou sur la décision thérapeutique, et/ou encore sur le pronostic de l'atteinte viscérale par une prise en charge plus précoce et appropriée. Toutefois cette atteinte viscérale doit être suffisamment fréquente et ses manifestations potentiellement graves. Le stade pré-symptomatique doit pouvoir être clairement distingué

de l'état normal. Il doit, de plus, exister un traitement efficace ou une adaptation thérapeutique. Mais en aucune façon, le test de dépistage n'est un outil diagnostique suffisant : il identifie des sujets chez qui les examens doivent être prolongés.

Le foie exploré par les dosages des aminotransférases, des phosphatases alcalines, des gamma-GT et les reins explorés par la créatininémie, la protéinurie et le test d'Addis sont des viscères dont l'atteinte est importante au cours des rhumatismes inflammatoires avec des conséquences à la fois diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques. Pourtant une enquête d'opinion pratiquée sur un large échantillon représentatif des rhumatologues français a montré que le dépistage d'anomalies biologiques hépatiques et rénales (dosages des aminotransférases, de la créatininémie, recherche d'une protéinurie) devant une arthrite débutante sans signes d'orientation clinique n'est spontanément envisagé respectivement que dans 62, 34 et 39 % des cas (Saraux A, Maillefert JF, Fautrel B, Flipo RM, Kaye O, Lafforgue P, et al. Laboratory and imaging studies used by French rheumatologists to determine the cause of recent-onset polyarthritis without extra-articular manifestations, article soumis pour publication). Cette absence de demande systématique pourrait être expliquée par la faiblesse des données que nous avons extraites de la littérature.

L'absence de données pertinentes est certainement une incitation à intégrer la question ici posée dans de nouvelles études de cohortes de rhumatismes inflammatoires débutants. Mais la complexité des arbres décisionnels devant des anomalies biologiques hépatiques ou rénales explique, en fonction de la prévalence des différents rhumatismes inflammatoires et des comorbidités associées, que la réponse à cette question ne puisse pas être simple. A titre d'exemples, nous indiquons dans les deux encadrés ci-joints des adages aidant à la compréhension des anomalies biologiques hépatiques et rénales [10, 11]. Ils illustrent le vaste contexte de leurs dépistages, en particulier chez des patients ayant un rhumatisme inflammatoire débutant et les compléments d'examens qu'ils impliquent. La co-morbidité pour ces différentes anomalies est un facteur important à prendre en considération chez des sujets tout-venant et en particulier les sujets âgés [12]. Les précisions apportées dans ces deux encadrés peuvent pour certaines servir de définitions de paramètres d'explorations dans le cadre de nouveaux travaux, et pour toutes rendre service au clinicien.

D'autres atteintes viscérales infracliniques au cours des rhumatismes inflammatoires débutants, non envisagées ici, mériteraient des développements successifs : les atteintes pulmonaires (un travail récent sur la protéine de la cellule Clara, marqueur d'intégrité de la barrière air-sang [13] ouvre des perspectives), les atteintes digestives, neurologiques, vasculaires, et surtout l'évaluation de la réactivité de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien appropriée ou non à l'intensité de la réponse de la phase aiguë [14, 15], dont les implications pour la prise en charge des patients développant un rhumatisme inflammatoire débutant sont potentiellement majeures compte tenu du recours fréquent à la corticothérapie.

CONCLUSION

La stratégie de demande ou de non-demande d'exams biologiques indiqués dans la situation d'un rhumatisme inflammatoire débutant pour rechercher une atteinte viscérale infra-clinique n'est pas basée sur des données de la littérature mais davantage sur l'expérience clinique — ce qui pose problème dans l'optique mise en exergue dans l'ensemble de ce travail où l'on recherche les preuves appuyant l'exercice de la médecine. Dans l'état actuel de nos connaissances et de nos pratiques, il paraît utile de doser les aminotransférases, les phosphatases alcalines, la créatininémie, et de chercher une protéinurie, une leucocyturie, une hématurie, en complétant ensuite les explorations selon les anomalies constatées. La place de la microalbuminurie n'est pas claire. Une évaluation de la clairance de la créatinine est certainement souhaitable en particulier chez le sujet âgé.

Le risque est assez élevé de découvrir des perturbations hépatiques ou rénales non reliées à la forme d'arthrite débutante. Mais pour un certain nombre de patients elles peuvent fournir une orientation diagnostique potentielle (*voir* encadrés 1 et 2). Ainsi la mise en évidence d'anomalies hépatiques au cours d'un rhumatisme inflammatoire débutant évoque une hépatite auto-immune, une atteinte articulaire dans le cadre d'une maladie virale, une hémochromatose, un lupus érythémateux disséminé, une cirrhose biliaire primitive. La constatation d'anomalies rénales au cours d'un rhumatisme inflammatoire débutant évoque un lupus érythémateux disséminé, une vascularite (maladie de Wegener, périartérite noueuse, polyangiite microscopi-

que). Et dans tous les cas la présence ou non d'anomalies biologiques hépatiques ou rénales a des interférences sur la prise en charge thérapeutique médicamenteuse globale et, en particulier, rhumatologique.

RÉFÉRENCES

- 1 Caporali R, Montecucco C, Epis O, Bobbio-Pallavicini F, Maio T, Cimmino MA. Presenting features of polymyalgia rheumatica (PMR) and rheumatoid arthritis with PMR-like onset : a prospective study. *Ann Rheum Dis* 2001 ; 60 : 1021-4.
- 2 Cantagrel A, Pourrat J, Fournie B, Conte JJ, Fournie A. L'atteinte rénale au cours de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum Mal Ostéoartic* 1990 ; 57 : 303-7.
- 3 Pedersen LM, Nordin H, Svensson B, Bliddal H. Microalbuminuria in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995 ; 54 : 189-92.
- 4 Nordin H, Pedersen LM, Svensson BH, Bliddal H. Microalbuminuria in rheumatoid arthritis. *Ugeskr Laeger* 1996 ; 158 : 3141-3.
- 5 Wiland P, Swierkot J, Szechinski J. N-acetyl-beta-D-glucosaminidase urinary excretion as an early indicator of kidney dysfunction in rheumatoid arthritis patients on low-dose methotrexate treatment. *Br J Rheumatol* 1997 ; 36 : 59-63.
- 6 Niederstadt C, Happ T, Taxis E, Schnabel A, Steinhoff J. Glomerular and tubular proteinuria as markers of nephropathy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 1999 ; 38 : 28-33.
- 7 Koseki Y, Terai C, Moriguchi M, Uesato M, Kamatani N. A prospective study of renal disease in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001 ; 60 : 327-31.
- 8 Rahman P, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Significance of isolated hematuria and isolated pyuria in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001 ; 10 : 418-23.
- 9 Wiland P, Szechinski J. N-acetyl-beta-D-glucosaminidase urinary excretion as an early indicator of kidney damage in rheumatoid arthritis patients starting on parenteral gold and depomedrone/placebo injections. *Clin Rheumatol* 1999 ; 18 : 106-13.
- 10 Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1266-71.
- 11 Hannedouche T. Documents internet. *Nephrohus* 2000.
- 12 Kroot EJJA, Van Gestel AM, Swinkels HL, Albers MMC, Van de Putte LBA, Van Riel PLCM. Chronic comorbidity in patients with early rheumatoid arthritis : a descriptive study. *J Rheumatol* 2001 ; 28 : 1511-7.
- 13 Hermans C, Petrek M, Kolek V, Weynand B, Pieters T, Lambert M, et al. Serum Clara cell protein (CC16), a marker of the integrity of the air-blood barrier in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2001 ; 18 : 507-14.
- 14 Fraser DA, Thoen J, Selvaag AM, Djoseand O, Forre O, Kjeldsen-Kragh J. A preliminary study of circadian serum cortisol concentrations in response to a 72-hour fast in rheumatoid arthritis patients not previously treated with corticosteroids. *Clin Rheumatol* 2001 ; 20 : 85-7.
- 15 Dekkers JC, Geenen R, Godaert GLR, Gludemans KAFM, Lafeber FPJG, Van Doornen LJP, et al. Experimentally challenged reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients recently diagnosed rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001 ; 28 : 1496-504.

Encadré 1

Aide à l'interprétation des anomalies hépatiques biologiques infracliniques

La constatation d'une perturbation des tests hépatiques demandés sans signes cliniques initiaux est une situation assez fréquente.

Une comorbidité avec traduction hépatique est toujours à rechercher : obésité (détermination de l'indice de masse corporelle), diabète, hyperlipémie, prise de médicaments hépatotoxiques, et selon le contexte plus ou moins évocateur : abus d'alcool, prédisposition familiale à une maladie hépatique, utilisation de drogues intraveineuses, promiscuité sexuelle, transfusions.

Aminotransférases

Les aminotransférases (ou transaminases) comprennent l'ASAT (aspartate-amino-transférase) ou SGOT (serum-glutamyl-oxaloacétate-transférase) et l'ALAT (alanine-amino-transférase) ou SGPT (serum-glutamyl-pyruvate-transaminase).

L'ASAT est présente par ordre décroissant dans le foie, le muscle cardiaque, le muscle squelettique, les reins, le cerveau, le pancréas, les poumons, les leucocytes, les érythrocytes. Elle est moins sensible et moins spécifique que l'ALAT pour le foie.

L'ALAT, en quantité prédominante dans le foie, est un marqueur sensible et spécifique d'une atteinte hépatocellulaire.

Une élévation de l'ALAT fait conclure à une maladie hépatique, sauf en cas de rhabdomyolyse sévère ou de myopathies systémiques.

Il n'y a pas de corrélation entre le niveau de nécrose hépatocellulaire histologique et le taux des aminotransférases. Un taux normal d'ALAT n'exclut pas une hépatopathie.

Une élévation marquée (supérieure à $10 \times$ et surtout $20 \times$ la norme) évoque surtout une hépatite virale aiguë, une nécrose hépatique iatrogène ou toxique, ou une ischémie hépatique.

Une élévation légère ($< 2-3 \times$ la norme) à modérée ($3-10 \times$ la norme) se rencontre dans l'hépatite virale chronique, l'hépatopathie alcoolique, la stéatose hépatique, la stéato-hépatite non alcoolique.

Un rapport ASAT/ALAT > 1 doit conduire à exclure une pathologie musculaire par le dosage des créatine-phosphokinases (et/ou de l'aldolase).

Un rapport ASAT/ALAT > 2 est compatible avec une origine éolique.

Phosphatases alcalines et gamma-glutamyl-transférases (gamma-GT)

Les phosphatases alcalines sériques sont élevées dans les atteintes hépatiques cholestatiques.

Une élévation des phosphatases alcalines est possible chez l'enfant, la femme pendant la grossesse, lors de maladies intestinales inflammatoires et surtout lors de maladies osseuses.

Un repas riche en graisses peut stimuler la sécrétion de la phosphatase alcaline intestinale, ceci surtout chez les patients de groupe sanguin O ou B (intérêt d'un contrôle à jeun).

Le dosage des gamma-GT est utile pour confirmer l'origine hépatique d'une élévation des phosphatases alcalines (sauf chez la femme enceinte qui peut avoir des gamma-GT normales malgré une cholestase).

Les gamma-GT sont souvent élevées lors de la prise d'alcool, d'un barbiturique, de phénytoïne et parfois lors de pathologies rénales, ou pancréatiques, de diabète, d'infarctus du myocarde, ou sans cause évidente. Cet examen n'est pas utilisé comme test de dépistage d'une hépatopathie.

Albumine, taux de prothrombine, bilirubine évaluent la sévérité d'une hépatopathie. Mais ils ne peuvent pas être utilisés comme tests de dépistage.

Aminotransférases et phosphatases alcalines

Une élévation des aminotransférases deux fois supérieure à celle des phosphatases alcalines évoque une lésion hépatocellulaire.

Une élévation similaire des aminotransférases et des phosphatases alcalines suggère une origine cholestatique.

Examens envisagés devant une cholestase

Une cholestase impose une échographie abdominale, la recherche d'anticorps anti-mitochondrie et selon l'avis du spécialiste un scanner hépatique, une angio-IRM ou une cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique.

Examens envisagés devant une élévation isolée des aminotransférases (phosphatases alcalines pas ou peu élevées)

Créatine-phosphokinases et/ou aldolase pour rechercher une cause musculaire.

Mesure de l'index de masse corporelle, de la glycémie, dosage des triglycérides pour des arguments en faveur d'une stéatose hépatique liée à l'obésité, un diabète, une dyslipidémie.

Sérologies des hépatites virales VHA, VHB et VHC et si positivité ARN viral.

Echographie abdominale à la recherche en particulier d'une stéatose, d'une cirrhose, d'une néoplasie.

Saturation de la transferrine : élévation en faveur d'une hémochromatose (gène C282Y).

Électrophorèse des protéines : dépistage du déficit en $\alpha 1$ -antitrypsine (diminution des $\alpha 1$ -globulines) et de l'hépatite auto-immune (élévation polyclonale des gammaglobulines).

Anticorps antinucléaires, anticorps antimuscle lisse et anti-LKM (*liver-kidney antibodies* ou anticorps anti-réticulum endoplasmique) à la recherche d'une hépatite auto-immune.

Dosage de l' $\alpha 1$ -antitrypsine et détermination du phénotype de cette enzyme si doute à l'électrophorèse des protéines en faveur d'un déficit en $\alpha 1$ -antitrypsine.

Céruleplasminémie sérique et recherche d'anneau oculaire de Kaiser-Fleischer par l'ophtalmologue chez un patient de moins de 40 ans dans un contexte éventuellement familial de maladie de Wilson (diminution de la céruleplasminémie). Si suspicion forte : recherche d'une élévation de la cuprurie de $24 \text{ h} > 100 \mu\text{g/j}$.

Recherche d'une intolérance au gluten : anticorps antigliadine et anti-endomysium.

Biopsie hépatique après avis du spécialiste, en particulier si aminotransférases $> 2 \times$ norme sans diagnostic six mois au terme des examens précédents, ou bien si cholestase inexplicquée, lésion intrahépatique possiblement néoplasique, ou hépatopathie granulomateuse et quand l'histologie conditionne certains traitements.

Encadré 2

Aide à la compréhension des anomalies rénales infra-cliniques

Protéinurie

La présence d'une protéinurie chez un patient asymptomatique est une situation non exceptionnelle, justifiant sa recherche systématique.

Protéinurie physiologique : < 150 mg/j (40–80 mg/j)

albuminurie < 20 mg/j mucoprotéine de Tamm-Horsfall réalisant la matrice organique constitutive des cylindres urinaires : 30–50 mg/j, immunoglobulines et fragments d'immunoglobulines, autres protéines de poids moléculaires faibles : < 20 mg/j.

Détection d'une protéinurie

Les bandelettes de détection d'une protéinurie utilisant le bleu de bromophénol à pH constant sont réactives avec une concentration d'albumine à partir de 50 mg/L, mais elles ne détectent pas les immunoglobulines, les chaînes légères lambda ou kappa.

Des faux positifs sont : des bandelettes anciennes, des urines alcalines, une perfusion de polyvinylpyrrolidone plasmatique, le recours à un détergent ou un ammonium quaternaire ou de la chloréxidine sur le récipient de recueil des urines. Des urines particulièrement concentrées : une protéinurie physiologique (150 mg/j) dans des urines très concentrées peut donner un virage de la bandelette à + , et à l'inverse une protéinurie pathologique mais peu abondante peut être très diluée en raison d'une diurèse importante.

La protéinurie dépistée par la bandelette est confirmée et quantifiée par un dosage sur les urines de 24 heures consécutives.

Le colorant utilisé (le rouge de pyrogalol) interagit avec 100 % de l'albumine, ou de l'hémoglobine présentes, 75 % des globulines et des chaînes légères d'immunoglobulines.

Une évaluation de la protéinurie en gramme par jour est possible par le rapport protéines totales (en mg) sur créatinine (en mg) dosées dans un échantillon d'urine non minuté, obtenu à un moment indifférent.

La protéinurie est sélective quand elle est constituée quasi-exclusivement d'albumine et ne comporte pas ou peu de protéines de poids moléculaire élevé (immunoglobulines, par exemple). Un rapport IgG/albumine < 0,20 témoigne d'une protéinurie sélective.

Microalbuminurie pathologique :

L'albuminurie physiologique est inférieure à 30 mg/j (< 20mg/j chez 90 % des sujets sains).

Quand l'albuminurie est > 30 mg/j et < 300 mg/j, confirmée sur deux échantillons, on parle de microalbuminurie.

Son dosage se fait par immunonéphélométrie ou RIA.

La microalbuminurie est isolée quand la fonction rénale et la pression artérielle sont normales.

Le rapport albumine/créatinine urinaire sur un échantillon des urines du matin supérieur à 2,5 mg/mmol (ou 30 mg/g) correspond à un risque élevé de microalbuminurie.

Syndrome néphrotique :

Définition classique : protéinurie chez l'adulte > 40 mg/kg/j ou > 3,5 g/j (pour 1,73 m² de surface corporelle) avec une protidémie < 60 g/L, une albuminémie < 30 g/L. L'hyperlipidémie fréquemment associée ne fait pas partie de la définition.

Définition actuelle : elle privilégie l'importance de la protéinurie.

Une protéinurie > 3 g/j traduit pratiquement toujours des lésions glomérulaires.

La néphropathie diabétique est actuellement la cause la plus fréquente de protéinurie néphrotique.

Un syndrome néphrotique peut se compliquer de thrombose et d'embolie. Une thrombose des veines rénales est souvent asymptomatique ; une minorité de patients ayant un syndrome néphrotique démasque une thrombose des veines rénales par des douleurs lombaires, une hématurie macroscopique, une augmentation de la taille d'un rein et une aggravation de la fonction rénale.

Orientation diagnostique lésionnelle

Une protéinurie modérée ou faible associée à une hématurie microscopique évoque une néphropathie glomérulaire.

Une protéinurie faible (< 1g/j) avec une leucocyturie significative évoque une néphropathie interstitielle, et invite à pratiquer une échographie rénale (uropathie malformative ou acquise).

Une protéinurie absente ou faible à la bandelette contrastant avec une protéinurie abondante au dosage est possiblement due à une chaîne légère, traduction d'un myélome.

La découverte d'une protéinurie invite à rechercher d'autres anomalies urinaires et sanguines : hématurie, leucocyturie, cylindrurie, syndrome néphrotique, insuffisance rénale, et à faire pratiquer une échographie rénale. La ponction-biopsie rénale est à discuter avec le néphrologue selon l'orientation.

Anomalies du sédiment urinaire : hématurie, leucocyturie, cylindrurie

Définitions

Les débits urinaires normaux des hématies et des leucocytes sont inférieurs à 5 000/min et pathologiques au-delà de 10 000/min. L'évaluation est possiblement réalisée au microscope optique sur champ (examen cytologique des urines) et les valeurs normales sont de 0 à 2 hématies/champ et 0 à 4 leucocytes/champ ; des valeurs supérieures à 5 pour les leucocytes et les hématies suggèrent une atteinte rénale significative.

Une hématurie microscopique est par définition une quantité anormale d'hématies dans l'urine indécélable à l'œil nu (plus de 10 000 hématies par min et moins de 300 000/min) : d'où sa recherche systématique.

Hématurie

Une hématurie non expliquée par une cause évidente est une situation relativement fréquente.

Une hématurie isolée n'entraîne pas d'augmentation significative de l'excrétion urinaire d'albumine ou d'autres protéines.

Une bandelette urinaire négative pour la recherche d'une hématurie permet d'exclure quasi formellement toute hématurie anormale.

Des caillots ne sont pas observés au cours des saignements glomérulaires en raison de la présence d'urokinase et d'activateur tissulaire du plasminogène dans les glomérules et les tubes rénaux.

Une hématurie macroscopique est confirmée si la coloration rouge est observée uniquement dans le sédiment urinaire (culot de centrifugation) avec un surnageant clair.

Si le surnageant est rouge orangé ou la coloration diffuse dans le tube, le surnageant doit être testé à la recherche d'hème avec une bandelette urinaire, qui témoigne alors soit d'une myoglobulinurie soit d'une hémoglobinurie.

La présence d'érythrocytes dysmorphiques dans les urines (aspérités, excroissances, pertes segmentaires de membrane) suggère une origine glomérulaire de l'hématurie (ils sont réguliers, biconcaves, arrondis, uniformes en taille comme sur un frottis sanguin quand l'hématurie est extra-rénale (pelvis, uretère, vessie, prostate, urètre).

L'hématurie microscopique ou macroscopique même transitoire doit conduire à évoquer et à rechercher chez les sujets de plus de 50 ans un cancer du rein, de la vessie et chez l'homme de la prostate.

Les indications de la cystoscopie lorsque l'échographie et l'urographie intra-veineuse sont négatives sont mal définies.

Une hypercalciurie peut s'accompagner d'une hématurie isolée (microlithiases).

Une hématurie ne peut pas être expliquée par un simple traitement anticoagulant au long cours.

Les principales causes d'hématuries sont l'inflammation ou l'infection de la prostate et de la vessie. Les lithiases rénales, les cancers et les maladies glomérulaires représentent un grand nombre de cas.

Toute maladie glomérulaire peut être responsable d'hématurie.

L'hématurie glomérulaire est rarement isolée : les patients ont d'autres signes évocateurs comme une protéinurie, des cylindres hématiques ou une insuffisance rénale (sauf dans certaines affections comme la néphropathie à IgA).

Cylindrurie

Des cylindres hyalins n'ont pas de valeur diagnostique.

La présence de cylindres hématiques est en faveur d'une maladie glomérulaire ou d'une vascularite.

Les cellules épithéliales mises en évidence dans des cylindres sont d'origine rénale.

Des cylindres leucocytaires indiquent une « inflammation » au niveau du rein : pyélonéphrite, maladies tubulo-interstitielle.

Bactiurie

Recherche de nitrites : La réaction de Griess met en évidence la conversion de nitrates en nitrites, et donc la présence de germes nitrites positifs (entérobactéries). Une coloration rose à rouge de la zone réactive indique une bactiurie significative. Un séjour prolongé de l'urine dans la vessie (4 à 8 heures) est la condition pour atteindre un pourcentage de détection élevée. Un faux positif : l'apport alimentaire excessif en nitrates.

L'objectif de ce travail est de proposer des recommandations permettant une prise en charge harmonisée des RID. Ce travail, réalisé par plusieurs groupes de réflexion, analyse les données de la littérature disponibles sur les diverses questions soulevées par cette situation clinique.

La première étape a consisté en l'identification par le CRI des mots clés, reflétant au mieux un RID sans signe clinique d'orientation. Les mots clés retenus ont été : *early arthritis*, *early polyarthritis*, *early synovitis* pour la sélection de l'item RID ; *HLA* pour l'item HLA ; et *diagnostic value*, *disease susceptibility*, *disease association*, *predictive value* pour l'item utilité.

Une recherche bibliographique sur Medline (PubMed) a été réalisée à plusieurs reprises par les membres du groupe de réflexion entre 1999 et 2001, puis soumise lors des réunions du CRI. Cette liste obtenue sur Medline a été enrichie par les références bibliographiques disponibles dans chaque article. Une analyse, en croisant ces différents mots clés, a ainsi été pratiquée.

Les articles obtenus par cette recherche bibliographique ont ensuite été évalués grâce à une grille de lecture fournie par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation sanitaire (ANAES). Celle-ci prend en compte divers critères dont la réputation de la revue dans laquelle l'article est publié. Une analyse pas à pas a été réalisée selon la démarche suivante : lecture du titre, considération de la revue (comité de lecture, réputation), lecture du résumé, lecture de matériel et méthodes et enfin lecture de l'article in extenso. À chaque étape, la question posée est : retenu ou rejeté ? Cette démarche a été réalisée simultanément par les membres du groupe de réflexion.

Les RID n'ont pas été préalablement définis pour cette sélection d'article. Cette définition est propre à chaque article ou étude.

RÉSULTATS

Selon cette méthodologie, 61 articles ont été retenus. Quarante-deux ont été jugés intéressants (après lecture du titre, considération de la revue et lecture du résumé), car abordant de façon précise la question posée. Il s'agit de 36 articles originaux [7-42] et six revues générales ou éditoriaux [2-5, 43, 44].

Trente articles ont été jugés pertinents (après lecture de l'article en totalité) eu égard à la question posée, ayant le mérite d'aborder directement le problème.

Avant de rentrer dans le détail des résultats de cette analyse bibliographique, certaines remarques sont uti-

les. Les objectifs de ces études diffèrent d'un article à l'autre, mais on peut schématiquement distinguer les travaux portant directement sur le diagnostic des RID de ceux s'intéressant à l'évolution des RID d'emblée diagnostiqués comme PR. En d'autres termes, il faut distinguer les études traitant de l'utilité de la détermination du groupage HLA sur le *diagnostic* des RID de celles traitant de l'influence de ce système sur le *devenir* des RID.

Cette distinction a permis ainsi l'analyse de 11 articles dans le premier cas [8, 10, 12-15, 20-22, 27, 37] et 21 dans le second [9, 10, 12, 16-19, 21-29, 38-42] (certains articles traitent en effet des deux sujets).

Système HLA et diagnostic des rhumatismes inflammatoires débutants

Onze articles traitent de ce problème, avec des critères de sélection variables [8, 10, 12-15, 20-22, 27, 37] (*tableau I*). Dans l'ensemble, il s'agit de RID d'une durée d'évolution inférieure à six mois, avec présence d'au moins une synovite périphérique. Le typage HLA de classe I et/ou plus souvent de classe II a été réalisé et on a pu ainsi évaluer la distribution des allèles HLA de classe I et/ou II par rapport à une population témoin. L'application des critères de classification [6, 45] permet de rechercher une association entre les allèles HLA et le ou les diagnostic(s) finalement retenu(s). Ces études sont récentes, datant de 1993 à 2000. Un typage de classe I et classe II a été réalisé dans deux études [8, 27], les neuf autres ne s'intéressant qu'au typage de classe II. Ces études portent sur 55 à 680 patients avec une série témoin dans dix cas. Les critères ACR de polyarthrite sont appliqués sur chaque série [45], permettant de retenir le diagnostic de PR dans 41 à 100 % des cas, avec des rhumatismes restant indifférenciés dans 48 à 58 % des cas. L'utilité du système HLA dans le diagnostic des RID est appréciée de différentes manières : prise en compte de l'antigène DR4 (et DR1), des allèles HLA-DRB1* ou de l'épitope partagé (EP).

Ces études montrent ainsi une augmentation de fréquence du DR4 dans les RID, notamment chez ceux répondant aux critères de l'ACR de PR [13, 14, 21], mais aussi de l'EP [8, 12, 15, 22, 27, 37]. Une étude ne retrouve aucune différence de distribution de l'antigène DR4 entre la cohorte de RID et la série témoin [20]. Enfin, une autre étude réalisée par la même équipe en Grande-Bretagne trouve une association significative entre HLA-DRB1*0404 et les RID sur une série de 680 patients comparés à 286 témoins [10]. La seule série

Tableau I. HLA et diagnostic des rhumatismes inflammatoires débutants.

<i>Auteurs, pays, référence</i>	<i>Patients</i>	<i>Témoins</i>	<i>Durée évolution</i>	<i>Critères ACR 1987</i>	<i>Autres diagnostics</i>	<i>DR4 EP</i>	<i>B27</i>	<i>Relation HLA/clinique</i>	<i>Évolution</i>	<i>Conclusion</i>
El- Gabalawy et al., États-Unis, [8]	211	244	synovite au moins 1 art. < 1 an	46 %	18 % ESSG 36 % inclassé	↗EP PR FR+	↗B27	B27 et manif SpA EP, FR et érosions	ND	interactions HLA-clinique complexe
Thomson et al., Grande-Bretagne, [10]	680	286	synovite au moins 2 art < 1an	59,4 %	40,6 % inclassé	DR4 : 59 % contre 44 % *0404	ND	Association *0404 et RID	ND	*0404 facteur susceptibil. RID
Gough et al., Grande-Bretagne, [12]	177	347	RID < 8 mois	67,8 %	47,5 % variés	DR4 : 64 % contre 45 %	ND	Association EP PR	FR et EP et érosions	rôle prédictif FR et EP érosions à 1 an
Salmon et al., Grande-Bretagne, [13]	66	100	RID < 5 mois	40,9 %	28 % inclassé	↗DR4 et DR1	ND	Relation DR4/DR1 RID évoluant vers PR	suivi sur 1 an	influence EP évolution vers PR
Nelson et al., États-Unis, [14]	246	ND	ND	ND	ND	55 % DR4	ND	Relation DR4/EP/FR	ND	relation DR4/PR récente
Seidl et al., Allemagne, [15]	84	277	PR < 3 ans	100 %	NA	↗*0401	ND	Relation *04, VS, CRP FR et indices art	ND	relation EP et indices activité
Thomson et al., Grande-Bretagne, [20]	208	136	RID au moins 2 art > 1 mois	42,8 %	57,2 % inclassé	Pas de différences RID, témoins	ND	Pas d'association HLA-DR RID	ND	relation HLA-DR et persistance RID
Higami et al., Japon, [22]	198	150	PR < 1 an	41,4 %	58,6 % inclassé	*0405, *0410	ND	Relation *0405 et *0410 PR récente	suivi 1 an	pas d'utilité EP prédiction érosions 1 an
Wagner et al., Allemagne, [27]	121	87	66 PR > 5 ans 55 PR < 2 ans	100 %	NA	↗EP PR ancienne, pas récente	NA	Relation EP et sévérité, notamment PR anciennes	suivi PR récentes 2 ans	relation EP et évolution maladie
Van Jaarsveld et al., Pays-Bas, [17]	78	100	PR < 1 an	100 %	NA	↗DR4 PR (54 contre 36 %)	ND	Relation DR4 et PR débutante	suivi 3 ans	relation PR-susceptibilité
Balsa et al., Espagne, [37]	68	226	PR < 6 mois	100 %	NA	↗EP PR (42,6 contre 28,9)	ND	Relation EP et PR débutante	ND	relation PR-susceptibilité
	68	929				(31,6 contre 19,8)				

EP: épitope partagé ; FR: facteurs rhumatoïdes ; RID: rhumatisme inflammatoire débutant ; NA: non applicable ; ND : non déterminé.

s'intéressant au typage de classe I et son utilité diagnostique trouve une augmentation de l'antigène B27 dans certaines formes de RID, notamment ceux avec signes cliniques évocateurs d'une spondylarthropathie (enthésopathie) [8].

Système HLA et devenir des rhumatismes inflammatoires débutants

Vingt et un articles se sont intéressés à cette question [9, 10, 12, 16-19, 21-29, 38-42] (tableau II). Les popula

tions de patients analysés correspondent soit à des RID « purs » [9, 11, 12, 22], soit à des RID caractérisés et répondant aux critères ACR de PR, et donc diagnostiqués en tant que PR débutante [10, 16-19, 21, 23-29, 38-42]. La durée d'évolution de ces patients est ainsi plus longue (un mois jusqu'à cinq et sept ans) comparée aux séries précédentes. L'ensemble de ces patients a été suivi avec un recul évolutif variable, entre six mois et sept ans. L'analyse du suivi évolutif a été réalisée de façon prospective (étude de suivi) ou de façon rétrospective (analyse à un moment donné dans une population de PR de la distribution des allèles HLA-DRB1* dans différents sous-groupes de patients définis selon des critères de sévérité et/ou analyse de la relation entre ces allèles DRB1* et les différents indices de sévérité). La totalité de ces articles n'a pris en compte que les données du groupe HLA de classe II. Enfin, ces études sont récentes et ont été réalisées entre 1992 et 2001. Les paramètres évolutifs analysés comportent la persistance du RID (ou à l'inverse sa rémission), la validation des critères ACR de PR, les indices cliniques d'activité de la PR (scores articulaires : nombre d'articulations gonflées et sensibles à la pression), le score *health assessment questionnaire* (HAQ), l'apparition d'érosions radiologiques ou leur progression, la chirurgie prothétique (hanche).

Une étude montre qu'il existe une relation entre l'expression des allèles HLA-DRB1* associés à la PR (ou allèles à risque) et la notion de persistance du RID ou de l'inflammation articulaire à six mois [9], donnée non confirmée par une autre étude de suivi sur deux ans [11].

La plupart des auteurs se sont intéressés à l'influence des allèles DRB1* sur l'apparition ou la progression des lésions érosives radiologiques. Les résultats sont relativement homogènes sur ce point : il existe une relation entre la présence ou l'expression des allèles à risque et la dégradation ostéo-articulaire radiologique [12, 16, 17, 19, 23, 26, 27, 29, 38-42]. Toutefois, certaines séries ne confirment pas ces résultats, notamment en cas de recrutement des patients en dehors des services hospitaliers référents [18, 21, 22, 24, 25, 38].

La notion du handicap n'est que rarement prise en compte. L'association des allèles à risque avec le retentissement fonctionnel ou handicap n'est ainsi pas établie [11, 16, 18, 19, 21, 28].

Enfin, certaines études ont été menées dans le but d'identifier les facteurs pronostiques utiles pour apprécier l'évolution des PR débutantes. Celles-ci ont ainsi pris en compte plusieurs paramètres, dont le facteur

génétique, et ont ainsi abouti à l'établissement de scores pronostiques multifactoriels [17, 26, 29].

DISCUSSION

Ces données de la littérature permettent d'apporter un certain nombre de réponses aux questions posées en introduction :

- la fréquence de l'antigène HLA-B27 est significativement élevée dans une série de RID (RID contre témoins : 18 contre 7 % ; $p < 0,05$) et cet antigène est associé aux manifestations cliniques évocatrices de SpA, permettant de dépister les SpA dans cette série de RID [8] ;

- concernant le groupe HLA de classe II, les renseignements apportés apparaissent plus nuancés. La relation entre les allèles HLA-DRB1* et les RID n'est pas établie, hormis pour l'allèle HLA-DRB1*0404 dans une large cohorte de RID sur une population anglaise (RID contre témoins : 11,3 contre 3,5 % ; *odds-ratio* [OR] : 3,5 ; IC : 1,8–6,8) [11]. Dans les populations de RID validant les critères de PR, la relation avec les allèles associés à la PR (ou allèles à risque) est trouvée, mais celle-ci est beaucoup moins forte en comparaison aux séries de PR anciennes, « établies », avec des durées d'évolution plus longue [2-5, 27, 46, 47]. De plus, les allèles HLA-DRB1*, et plus particulièrement les allèles à risque, apparaissent davantage reliés au devenir du RID, notamment à sa persistance et à son évolution érosive [9, 12, 16, 17, 19, 26, 29].

Toutefois, ces résultats n'apparaissent pas toujours homogènes, notamment en ce qui concerne les renseignements apportés par le typage de classe II, ce qui amène à certains commentaires :

- la méthodologie utilisée est variable d'une série à l'autre (études rétrospectives ou prospectives) ;

- la définition du RID est également variable dans ces séries (présence d'une, deux [ou plusieurs] synovites datant d'au moins un, deux et jusqu'à six mois) ; certaines séries ne s'intéressent d'ailleurs qu'à des PR débutantes (et non des RID) ;

- la détermination du groupe HLA est variable : typage de classe II plus souvent que classes I et II, détermination par méthode sérologique ou génotypage par biologie moléculaire [48] ;

- l'origine géographique de ces séries est variable : États-Unis, Europe (Grande-Bretagne, Hollande, France), Japon, et l'hétérogénéité génétique en fonction des populations est bien connue [42] ;

Tableau II. HLA et devenir des rhumatismes inflammatoires débutants.

<i>Auteur, pays, référence</i>	<i>Patients</i>	<i>Témoins</i>	<i>Durée évolution</i>	<i>Critères ACR</i>	<i>DR4 EP</i>	<i>Relation HLA/clinique</i>	<i>Évolution</i>	<i>Paramètres évolutifs analysés</i>	<i>Conclusion</i>
Green et al., Grande-Bretagne, [9]	63	0	Synovite au moins 2 art < 1 an	51%	EP groupe sans rémission	Relation EP persistance inflammation art	Sur 6 mois	Rémission à 6 mois	Influence EP persistance RID
Harrison et al., Grande-Bretagne, [11]	629	ND	Synovite au moins 2 art > 4 sem	48%	–	Relation EP et érosions	79 % RID persistent à 2 ans	Rémission à 2 ans HAQ et érosions	Peu d'utilité du HLA DRB1* pour prédire rémission et incapacité
Seidl et al., Allemagne, [16]	84	NA	PR < 3 ans	100%	*0401	Relation érosions et EP (DRB1*01, *04 et *10)	Suivi 18 mois	Érosions HAQ, Ritchie	Association EP et érosions
Van Zeben et al., Pays-Bas, [17]	132	NA	PR < 5 ans	93 %	DR4 PR sévère	Détermination facteurs prédictifs évol. sévère		HAQ, Ritchie, Steinbocker, érosions	Système multifactoriel avec intervention facteur génétique
Suarez-Almazor et al., Colombie, [18]	103	214	PR < 7 ans	100 %	DR4 PR contre témoins	Pas de relation évolution et HLA-DR	Suivi sur 7 ans	Érosions, HAQ, score articulaire	Relation DR et susceptibilité, pas avec sévérité
Eberhardt et al., Suède, [19]	99	100	PR < 2 ans	100 %	EP	Relation DRB1*04/04 et érosions à 2 ans	Suivi sur 5 ans	Érosions HAQ	Relation EP et sévérité PR modeste
Tanaka et al., Japon, [23]	58	0	PR < 1 an	100 %	*0405 et *0101	Association EP/EP et activité, progression RX	Suivi sur 14 mois	Activité clinique, érosions, synovite IRM	Relation EP/EP et activité et sévérité
Wolheim et al., Suède, [24]	9	9	PR < 2 ans	100 %	–	Pas de différence expression EP PR avec et sans chir. de hanche	Suivi sur 4 ans	Chir. prothétique hanche à 4 ans	EP peu informatif sur risque prothétique hanche
Valuenza et al., Espagne [25]	82	200	PR < 2 ans	100 %	*0405 et *0401	Pas de relation EP et sévérité Rx	Suivi sur 9 ans	Érosions à 9 ans	Pas de relation EP et sévérité Rx
Combe et al., France, [26]	47/47	489	PR 8 mois	100 %	*0101, *0401, *0404	Association VS, CRP, allèles DRB1* et progression Rx	Suivi sur 7 ans	Érosions à 7 ans	Relation EP et marqueurs inflammation et sévérité Rx
Silman et al., Grande-Bretagne, [28]	59	0	PR < 18 mois	100 %	–	Pas de relation DR4 et sévérité (handicap)	Suivi sur 3 ans	HAQ	Pas de relation DR4 et sévérité fonctionnelle
Van der Heijde et al., Pays-Bas [29]	147	0	PR < 1 an	100 %	–	Facteurs pronostiques de dégradation Rx : DR4, FR, VS et CRP	Suivi sur 2 ans	Érosions	Relation DR4 et apparition lésions Rx
Valenzuela et al., Espagne, [38]	82	0	PR < 2 ans (8 mois)	100 %	–	Facteurs pronostiques de érosions: VS, FR, score radio initial	Suivi sur 8–10 ans	Érosions	Absence de relation EP et sévérité radiologique
Listing et al., Allemagne, [39]	139	73	PR < 2 ans	100 %	*0401	Facteurs pronostiques érosions : CRP, FR, EP	Suivi sur 3 ans	Érosions	Relation EP et sévérité radiologique

Tableau II (suite). HLA et devenir des rhumatismes inflammatoires débutants.

<i>Auteur, pays, référence</i>	<i>Patients</i>	<i>Témoins</i>	<i>Durée évolution</i>	<i>Critères ACR</i>	<i>DR4 EP</i>	<i>Relation HLA/clinique</i>	<i>Évolution</i>	<i>Paramètres évolutifs analysés</i>	<i>Conclusion</i>
Rau et al., Allemagne, [40]	109	0	PR 16 mois	100 %	–	Facteurs pronostiques érosions : FR, double expression EP	Suivi sur 6 ans	Érosions	Relation évolution radiologique et double expression EP
Kalten-hauser et al., Allemagne, [41]	87	0	PR < 2 ans (6 mois)	100 %	–	Facteurs pronostiques érosions : DRB1*04, FR IgA, sexe M	Suivi sur 2-4 ans	Érosions	Influence des allèles DRB1*04 exprimant l'EP, sexe M, FR, présence d'érosions précoces sur l'évolution radio
Combe et al., France, [42]	191	0	PR < 3 ans (3 mois)	100 %	–	Facteurs pronostiques érosions : VS, FR, DRB1*04, score Rx initial	Suivi sur 3 ans	Érosions	Relation progression radio et FR, VS, DRB1*04 exprimant l'EP

Plus les articles de Gough et al. [12], Van Jaarsveld et al. [21], Higami et al. [22] et Wagner et al. [27] (*tableau I*). RID: rhumatisme inflammatoire débutant ; FR : facteurs rhumatoïdes ; EP: épitope partagé ; HAQ: health assessment questionnaire.

– enfin, les paramètres évolutifs analysés sont tout aussi variables : prise en compte le plus souvent des érosions radiologiques, de la persistance des arthrites, du handicap [10].

La variabilité de cette méthodologie et des paramètres analysés explique ainsi pour une grande part la divergence des résultats observés.

L'antigène HLA-B27 en tant que marqueur génétique des SpA est d'une utilité incontestable pour le diagnostic de ces affections [2, 33]. Son utilité apparaît encore plus manifeste dans les tableaux atypiques, permettant ainsi de « rectifier le tir » ou de dépister un RID ne répondant pas suffisamment aux critères diagnostiques. En pratique clinique, ce typage est toutefois inutile en cas de tableau clinique et/ou radiologique caractéristique de spondylarthrite ankylosante. Dans la population blanche, la sensibilité de l'antigène B27 pour le diagnostic de SpA a été évalué à 90 %, tandis que sa spécificité est de 92 % [2]. Ces chiffres sont variables en fonction de l'origine ethnique des patients. Lors de l'établissement des critères de l'European Spondylarthropathy Study Group (ESSG) de SpA, cette sensibilité a été établie à 68 % et la spécificité à 91 % sur une population de 403 patients présentant une SpA, comparée à 674 témoins présentant d'autres pathologies rhumatologiques [49]. L'étude d'El-Gabalawy et al. est l'une des rares à s'être intéressée à l'utilité du typage HLA de classe I dans le diagnostic des RID [8].

Les résultats montrent que 18 % des patients valident les critères de SpA et qu'il existe une augmentation significative de l'antigène B27 (mais aussi B8) dans cette série comparée aux témoins. L'antigène B27 apparaît par ailleurs significativement associé à certaines caractéristiques cliniques évocatrices de SpA : oligoarthritis asymétrique, symptômes génito-urinaires ou gastro-intestinaux, et notamment enthésopathie (OR : 4,2).

Les allèles HLA-DRB1* apportent des renseignements relativement contradictoires, en relation avec la variabilité de méthodologie et de recrutement des patients. Il n'y a pas de relation entre les allèles HLA-DRB1* et les RID (c'est-à-dire pas d'augmentation de fréquence d'un ou de plusieurs allèles HLA-DRB1* dans les RID en comparaison aux témoins), hormis pour l'allèle HLA-DRB1*0404 sur une population anglaise (OR : 3,5) [10]. Cette association ne concernant que l'allèle DRB1*0404, les auteurs émettent l'hypothèse que seul cet allèle serait associé à la susceptibilité à la PR alors que les autres allèles joueraient un rôle dans la progression de la maladie. En revanche, pour les RID validant les critères ACR de PR, cette relation est trouvée, notamment en ce qui concerne les allèles à risque, avec une variation de l'association selon les allèles et l'origine géographique des patients. Toutefois, les OR restent bien inférieurs par rapport à ceux calculés dans les séries de PR établies ou anciennes (El-Gabalawy et al. [8] : association polyarthrite et dou

ble expression de l'EP : OR : 2,8, Seidl et al. [15] : association DRB1*0401 et PR récentes : risque relatif [RR] : 4,72, Higami et al. [22] : association HLA-DRB1*0405 et PR débutante : OR : 1,8 ; intervalle de confiance [IC] : 1,1–2,8).

Certaines séries permettent par ailleurs de comparer les RID validant les critères de PR à ceux restant indifférenciés. Il est ainsi possible de mettre en évidence qu'il n'existe pas de différence d'expression des allèles à risque entre ces deux populations de patients, suggérant bien le fait que ces allèles sont plus associés à la persistance du RID, à la progression de la maladie, qu'à son induction [12, 13].

L'influence de l'expression des allèles à risque sur le potentiel érosif des RID semble admis [12, 16, 17, 19, 23, 26, 27, 29, 39-42], même s'il n'est pas confirmé par tous les auteurs [18, 21, 22, 24, 25, 38]. Les divergences pourraient s'expliquer par le rôle des facteurs rhumatoïdes (FR) dans ce potentiel érosif et les séries de RID comportent des patients avec FR. Des analyses stratifiées selon la positivité ou non des FR ont été réalisées, permettant de mettre en évidence que les allèles à risque ou l'EP influent sur l'évolution érosive, notamment chez les sujets séronégatifs [8, 11]. Le potentiel érosif précoce apparaît donc résulter de la combinaison de plusieurs facteurs, associant les FR, l'atteinte polyarticulaire, la présence et le nombre de copies de l'EP [8]. Par ailleurs, l'EP n'apparaît pas comme un facteur prédictif du risque de remplacement prothétique à la hanche à quatre ans, selon l'étude de Wolheim et al. [24], donnée confirmée par une autre série [19].

Quelques études se sont intéressées à la relation entre les allèles HLA-DRB1* et le handicap fonctionnel. Celles-ci ne mettent pas en évidence de relation entre la dégradation fonctionnelle et les allèles HLA-DRB1*, avec un recul allant jusqu'à sept ans [11, 18, 19, 21, 28]. Il existe toutefois une influence certaine des facteurs démographiques, socioculturels et psychologiques sur l'appréciation du retentissement fonctionnel par les patients [10].

Enfin, la relation entre la persistance ou non du RID et les allèles HLA-DRB1* apparaît variable selon les études : positive dans les études de Green et al. sur six mois [9] et de Gough et al. sur un an [12], négative dans les études de Harrison et al. [11], d'Eberhardt et al. [19], de Suarez-Almazor et al. [18] et de Van Jaarsveld et al. [21]. Ceci peut s'expliquer par les méthodologies différentes de ces études et aussi par les critères de définition variables de la rémission du RID.

L'EP, en tant que marqueur génétique de la PR dans la population générale, a une sensibilité de 95 % alors que la spécificité est de 56 %. La valeur prédictive positive est de 2 %, ce qui rend donc ce marqueur génétique peu utile en tant que test diagnostique de PR [5]. L'EP joue un rôle dans les dégradations ostéoarticulaires, mais sa valeur pronostique pour les patients reste faible, d'où l'intervention d'autres facteurs. Il apparaît ainsi déraisonnable de vouloir attribuer au seul composant HLA une utilité dans le diagnostic et/ou le pronostic de la PR. La PR reste une maladie relativement hétérogène, multifactorielle, avec intervention de plusieurs gènes et de différents facteurs d'environnement. Les études ont surtout dégagé la valeur diagnostique et pronostique de l'association de différents marqueurs cliniques et biologiques. Ainsi, Saraux et al. ont montré l'utilité pour le diagnostic de PR des anticorps antipérimucléaires, des facteurs rhumatoïdes et de l'antigène HLA-DR4 [50]. La combinaison de ces différents facteurs semble ainsi beaucoup plus intéressante que chaque facteur pris en compte isolément [17, 29].

CONCLUSION

Au terme de cette analyse, il est possible de conclure que face à un RID sans signe clinique d'orientation, le typage HLA de classe I apparaît utile pour dépister une SpA atypique. La détermination des allèles HLA-DRB1* est plus contestable, les renseignements apportés en terme de diagnostic étant plus nuancés car ces allèles apparaissent apporter surtout des données évolutives sur la persistance du RID et son potentiel érosif. La relation entre les antigènes du système HLA et les RID est donc complexe, nécessitant d'autres études prospectives de suivi avec analyse de leur influence à la fois sur les composants diagnostique et évolutif. Une harmonisation des critères de définition des RID, de la persistance des arthrites ou de leur rémission, des paramètres évolutifs pris en compte (potentiel érosif, handicap, score d'activité), apparaît d'emblée nécessaire.

RÉFÉRENCES

- 1 Saraux A, Guedes C, Allain J, Baron D, Youinou P, Le Goff P. Des critères de classification aux critères de diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum [Ed Fr]* 1996 ; 63 : 171-3.
- 2 Arnett FC. Histocompatibility typing in the rheumatic diseases. Diagnostic and prognostic implications. *Rheum Dis Clin North Am* 1994 ; 20 : 371-90.
- 3 Nepom GT, Gersuk V, Nepom BS. Prognostic implications of HLA genotyping in the early assessment of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996 ; 44 (Suppl) : 5-9.
- 4 Symmons D, Ollier WER, Brennan P, Silman AJ. Should

- patients with recent onset rheumatoid arthritis be offered genetic screening? *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 407-10.
- 5 Van Jaarsveld CHM, Otten HG, Jacobs JWG, Kruize AA, Brus HLM, Bijlsma JWJ. Is there an indication for HLA-DR typing for individual patients with rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 483-8.
 - 6 Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Critères de classification des spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Ostéoartic* 1990; 57: 85-9.
 - 7 Saraux A, Guedes C, Allain J, Devauchelle V, Valls I, Baron D, et al. Diagnostic value of the HLA phenotype in inflammatory rheumatic diseases. *Presse Med* 1997; 26: 1040-4.
 - 8 El-Gabalawy HS, Goldbach-Mansky R, Smith D, Arayssi T, Bale S, Gulko P, et al. Association of HLA alleles and clinical features in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1696-705.
 - 9 Green M, Marzo-Ortega H, McGonagle D, Wakefield R, Proudman S, Conaghan P, et al. Persistence of mild, early inflammatory arthritis. The importance of disease duration, rheumatoid factor and the shared epitope. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2184-8.
 - 10 Thomson W, Harrison B, Ollier B, Wiles N, Payton T, Barrett J, et al. Quantifying the exact role of HLA-DRB1 alleles in susceptibility to inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 757-62.
 - 11 Harrison B, Thomson W, Symmons D, Ollier B, Wiles N, Payton T, et al. The influence of HLA-DRB1 alleles and rheumatoid factor on disease outcome in an inception cohort of patients with early inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2174-83.
 - 12 Gough A, Faint J, Salmon M, Hassel A, Wordsworth P, Pilling D, et al. Genetic typing of patients with inflammatory arthritis at presentation can be used to predict outcome. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1166-70.
 - 13 Salmon M, Wordsworth P, Emery P, Tunn E, Bacon PA, Bell JL. The association of HLA DR beta alleles with self-limiting and persistent forms of early symmetrical polyarthritis. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 628-30.
 - 14 Nelson JL, Dugowson CE, Koepsell TD, Voigt LF, Branchaud AM, Barrington RA, et al. Rheumatoid factor, HLA-DR4, and allelic variants of DRB1 in women with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 673-80.
 - 15 Seidl C, Koch U, Buhleier T, Frank R, Möller B, Market E, et al. HLA-DRB1*04 subtypes are associated with increased inflammatory activity in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 941-4.
 - 16 Seidl C, Koch U, Buhleier T, Böller B, Wigand R, Markert E, et al. Association of (Q) R/KRAA positive HLA-DRB1 alleles with disease progression in early active and severe rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 773-6.
 - 17 Van Zeben D, Hazes JMW, Zwinderman AH, Vandembroucke JP, Breedveld FC. Factors predicting outcome of rheumatoid arthritis: results of a follow-up study. *J Rheumatol* 1993; 20: 1288-96.
 - 18 Suarez-Almazor ME, Tao S, Moustarah F, Rudssel A, Maksymowych W. HLA DR1, DR4 and DRB1 disease related subtypes in rheumatoid arthritis. Association with susceptibility but not severity in a city wide community based study. *J Rheumatol* 1995; 22: 2027-33.
 - 19 Eberhardt K, Fex E, Johnson U, Wollheim FA. Associations of HLA-DRB and DQB genes with two and five year outcome in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 34-9.
 - 20 Thomson W, Pepper L, Payton A, Carthy D, Scott D, Ollier W, Silman A, Symmons D. Absence of an association between HLA-DRB1*04 and rheumatoid arthritis in newly diagnosed cases from the community. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 539-41.
 - 21 Van Jaarsveld CH, Otten HG, Jacobs JWG, Kruize AA, Brus HLM, Bijlsma JWJ. Association of HLA-DR with susceptibility to and clinical expression of rheumatoid arthritis: re-evaluation by means of genomic tissue typing. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 411-6.
 - 22 Higami K, Hakoda M, Matsuda Y, Ueda H, Kashiwazaki S. Lack of association of HLA-DRB1 genotype with radiologic progression in Japanese patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 2241-7.
 - 23 Tanaka N, Masuko T, Ishii S. A retrospective study using nail clippings of rheumatoid susceptible alleles of HLA-DRB1 as a prognostic factor in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 767-72.
 - 24 Wollheim FA, Eberhardt KB, Johnson U, Saxne T. HLA DRB1* typing and cartilage oligomeric matrix protein (COMP) as predictors of joint destruction in recent-onset rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 847-9.
 - 25 Valenza A, Gonzalez-Escribano MF, Rodriguez R, Moreno I, Garcia A, Nunez-Roldan A. Association of HLA shared epitope with joint damage progression in rheumatoid arthritis. *Hum Immunol* 1999; 60: 250-4.
 - 26 Combe B, Eliaou JF, Daurès JP, Meyer O, Clot J, Sany J. Prognostic factors in rheumatoid arthritis. Comparative study of two subsets of patients according to severity of articular damage. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 529-34.
 - 27 Wagner U, Kaltenhauser S, Sauer H, Arnold S, Seidl W, Hantzschel H, et al. HLA markers and prediction of clinical course and outcome in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 341-51.
 - 28 Silman AJ, Reeback J, Jaraquemada D. HLA-DR4 as a predictor of outcome three years after onset of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1986; 6: 233-5.
 - 29 Van der Heijde DM, Van Riel PLCM, Van Leeuwen MA, Van't Hof MA, Van Rijswijk MH, Van de Putte LBA. Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 519-25.
 - 30 Weyand CM, McCarthy TG, Goronzy JJ. Correlation between disease phenotype and genetic heterogeneity in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1995; 95: 2120-6.
 - 31 Kvien TK, Glennas A, Melby K. Prediction of diagnosis in acute and subacute oligoarthritis of unknown origin. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 359-63.
 - 32 Paimela L, Leirisalo-Repo M, Helve T, Koskimies S. The prognostic value of HLA DR4 and B27 antigens in early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1993; 22: 220-4.
 - 33 Zeidler H, Mau R, Mau W, Freyschmidt J, Majewski A, Deicher H. Evaluation of early diagnostic criteria including HLA-B27 for ankylosing spondylitis in a follow-up study. *Z Rheumatol* 1985; 44: 249-53.
 - 34 Kaarela K. Prognostic factors and diagnostic criteria in early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1985; 57 (Suppl): 1-54.
 - 35 Moreno I, Valenza A, Garcia A, Yelamos J, Sanchez B, Hernandez W. Association of the shared epitope with radiological severity of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23: 6-9.
 - 36 Teller K, Budhai L, Zhang M, Haramati N, Keiser HD, Davidson A. HLA DRB and DQB typing of Hispanic American patients with rheumatoid arthritis: the shared epitope hypothesis may not apply. *J Rheumatol* 1996; 23: 1363-8.
 - 37 Balsa A, Minaur NJ, Pascual-Salcedo D, McCabe C, Balas A,

- Fiddament B, et al. Class II MHC antigens in early rheumatoid arthritis in Bath (UK) and Madrid (Spain). *Rheumatology* 2000 ; 39 : 844-9.
- 38 Valenzuela-Castano A, Garcia-Lopez A, Perez-Vilches D, Rodriguez-Perez R, Gonzalez-Escribano MF, Nunez-Roldan A. The predictive value of the HLA shared epitope for severity of radiological joint damage in patients with rheumatoid arthritis. A 10 year observational prospective study. *J Rheumatol* 2000 ; 27 : 571-4.
- 39 Listing J, Rau R, Müller B, Alten R, Czewony G, Gromnica-Ihle E, et al. HLA-DRB1 genes, rheumatoid factor, and elevated C-reactive protein : independent risk factors of radiographic progression in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000 ; 27 : 2100-9.
- 40 Rau R, Herborn G, Zueger S, Fenner H. The effect of HLA-DRB1 genes, rheumatoid factor, and treatment on radiographic disease progression in rheumatoid arthritis over 6 years. *J Rheumatol* 2000 ; 27 : 2566-75.
- 41 Kaltenhauser S, Wagner U, Schuster E, Wassmuth R, Arnold S, Seidel W, et al. Immunogenetic markers and seropositivity predict radiological progression in early rheumatoid arthritis independent of disease activity. *J Rheumatol* 2001 ; 28 : 735-44.
- 42 Combe B, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Eliaou JF, Meyer O, et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis. A multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 1736-43.
- 43 Gregersen PK. HLA associations with rheumatoid arthritis : a piece of the puzzle. *J Rheumatol* 1992 ; 32 (Suppl) : 7-11.
- 44 Roudier J. Que peut apporter le typage moléculaire HLA-DR au diagnostic et au pronostic d'un rhumatisme inflammatoire débutant ? *Rev Rhum [Éd Fr]* 1995 ; 62 : 789-91.
- 45 Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988 ; 31 : 315-24.
- 46 Wordsworth P, Pile KD, Buckley JD, Lanchbury JSS, Ollier W, Lathrop M, et al. HLA heterozygosity contributes to susceptibility to rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 1992 ; 51 : 585-91.
- 47 Reveille JD. The genetic contribution to the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1998 ; 10 : 187-200.
- 48 Ollier W, Thomson W. Population genetics of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1992 ; 18 : 741-59.
- 49 Dougados M, Van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European spondylarthropathy study group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991 ; 34 : 1218-27.
- 50 Saraux A, Guesdes C, Allain J, Valls I, Baron D, Youinou P, et al. Valeur diagnostique des facteurs rhumatoïdes, anticorps antikératines, et de l'allèle HLA-DR4 au cours de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum [Éd Fr]* 1995 ; 62 : 17-26.

l'outil biologique. Le marqueur biologique est ainsi validé au sein d'une série de pathologies définies et non l'inverse.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Anticorps antinucléaires

La détection des AAN par immunofluorescence (IF) sur lignées HEP2 constitue le mode de recherche le plus couramment employé [1], les cellules HEP2 constituant sans doute le substrat le plus sensible pour la détection des AAN [2]. Cette technique testée sur une série de patients atteints ou non de lupus érythémateux systémique (LES) a le meilleur rapport sensibilité/spécificité, 88 et 64 % respectivement pour le diagnostic de LES avec une valeur prédictive positive de 13 % et une valeur prédictive négative de 100 %. Si la recherche d'AAN par IF constitue la méthode de référence, le résultat apporté par le laboratoire doit être soumis à notre critique. Considérer comme significatif des ANA détectés par IF sur lignées HEP2 à un titre = 1/80 risque d'être à l'origine d'un diagnostic trop rapidement porté et peut amener à considérer comme « suspect » un individu sain ou à considérer à tort une pathologie comme inflammatoire. La positivité des AAN au seuil de 1/40 n'a que peu de valeur prédictive puisque 100 % des patients lupiques ont des AAN à ce titre, 31 % des PR, 17 % des patients atteints de spondylarthropathie, 20 % des patients atteints d'arthrose et 38 % des patients atteints de fibromyalgie, etc. [3]. Un titre d'AAN à 1/160 chez un patient souffrant de fibromyalgie a peu de valeur diagnostique. Les résultats de Tan et al. [4] sont en cela particulièrement intéressants. Ils ont recherché les AAN dans une population témoin considérée comme saine, âgée de 21 à 60 ans ($n = 125$). Les AAN étaient positifs chez 31,7 % de cette population à une dilution de 1/40, chez 13,3 % à une dilution à 1/80, chez 5,0 % à une dilution de 1/160 et chez 3,3 % à une dilution de 1/320. Il n'a pas été retrouvé de différence significative selon les tranches d'âge (21–30, 31–40, 41–50, 51–60 ans). La présence d'ANA jusqu'à une dilution de 1/320 peut être physiologique, sans doute le reflet de l'autoréactivité naturelle. Vaile et al. [5] ont testé la valeur diagnostique de la positivité des ANA à titre élevé (= 1/640). Sur une population de 320 patients, 20 patients n'ayant pas un diagnostic de connectivite retenu (arthrose ou fibromyalgie) avaient des ANA = 1/640, 12 parmi eux avaient des ANA = 1/1280 et 6 un titre = 1/2560. Tan et al. [4] ont par ailleurs recherché les ANA dans cinq

groupes de pathologies différentes : LES ($n = 41$), sclérodermie systémique ($n = 37$), SS ($n = 40$), PR ($n = 40$), rhumatismes abarticulaires ($n = 27$). En utilisant comme seuil de sensibilité 1/160, il y a un équilibre acceptable entre sensibilité et spécificité. À cette dilution, le LES était correctement classé dans 95 % des cas (intervalle de confiance [IC] 95 % = 0,78–0,99), la sclérodermie systémique dans 87 % des cas (IC 95 % = 0,75–0,98), le syndrome de Gougerot-Siögren (SS) dans 74 % des cas (IC 95 % = 0,53–0,87) et les individus anormaux étaient correctement « étiquetés » dans 95 % des cas (IC 95 % = 0,88–0,98). En revanche, différencier les patients atteints de PR, les individus normaux et les patients atteints de rhumatismes abarticulaires n'était pas possible à ce seuil de dilution. Dans ce travail, 2,7 % des patients atteints de PR avaient des AAN à une dilution de 1/320. La présence d'AAN au cours de la PR pourrait constituer un facteur de meilleur pronostic. Meyer et al. [6] ont montré que la présence d'AAN détectés par IF sur lignées Hep2 pourrait constituer un facteur protecteur vis-à-vis des érosions articulaires (*odds-ratio* [OR] = 0,36 ; IC 95 % = 0,07–1,88). Le seuil de positivité des AAN dans cette étude était = 1/80. La détection des AAN en IF fait aussi l'objet de problèmes de reproductibilité. Lorsque des tests sont répétés sur le même échantillon et lorsque le même échantillon est analysé par différents laboratoires (en l'occurrence in [4] 15 laboratoires différents : six américains, cinq européens, deux australiens, un japonais et un canadien), il faut atteindre le seuil de positivité de 1/160 pour qu'il y ait le plus de concordance entre les laboratoires.

Les anticorps anti-ADN natifs sont en général considérés comme plus spécifiques de LES. Tout dépend néanmoins de la méthode de détection utilisée. Youinou et al. ont récemment fait une revue de la littérature dont les résultats sont présentés dans le [tableau I](#) [7].

Si le test de Farr est positif en moyenne chez 75 % des malades lupiques, il l'est aussi chez environ 7 % des patients atteints de PR. L'écueil essentiel dans l'interprétation de ce test est la définition du seuil qui doit être considéré comme pathologique ; celui-ci peut d'ailleurs varier d'un laboratoire à l'autre. En considérant un test de Farr comme pathologique pour un seuil > 12 %, Avina-Zubieta et al. [8] ont montré qu'au cours du LES la sensibilité des anti-ADN par test de Farr était de 55 %, leur spécificité de 97 %, leur valeur prédictive positive de 97 % et leur valeur prédictive négative de 54 %. De très nombreuses discordances sont observées avec les tests Elisa [8, 9]. En fonction des kits employés,

Tableau I. Fréquence des anticorps anti-ADN natifs dans les maladies systémiques [7].

Affection	Nombre de positifs/nombre de testés (% de positifs)		
	Test de Farr	Crithidia luciliae	Elisa
Lupus systémique	1 310/1 753 (75)	772/1 441 (54)	346/444 (79)
Polyarthrite rhumatoïde	42/637 (7)	14/344 (4)	25/194 (13)
Sclérodémie systémique	8/93 (9)	1/45 (2)	1/10 (10)
Syndrome de Sjögren	8/115 (7)	2/64 (3)	9/27 (33)
Polymyosite/dermatomyosite	5/25 (20)	0/12 (0)	2/10 (20)
Connectivites mixtes	7/30 (23)	19/80 (24)	
Lupus induit	34/161 (21)	6/147 (4)	
Sujets normaux	0/469 (0)	0/2 860 (0)	20/590 (3)

la sensibilité de détection des anti-DNA par méthode Elisa variait dans le travail de Salange-Canonne et al. [9] de 15 à 100 %, la spécificité variait de 15 à 92 %, la valeur prédictive positive de 71 à 80 % et la valeur prédictive négative de 35 à 100 % ! Il n'y a pas de kit idéal, celui ayant une excellente sensibilité (100 %) a une très mauvaise spécificité (15 %). Le test ayant la meilleure spécificité (92 %) a aussi la plus mauvaise sensibilité (15 %). Pour Salange-Canonne et al. [9], le test de Farr constitue l'examen de référence donnant le meilleur rapport sensibilité/spécificité (71 et 78 % respectivement), mais pour un coût supérieur au test Elisa.

Certains autoanticorps ne reconnaissent l'ADN que s'il est associé aux histones, ce sont les anticorps antinucléosome. La valeur diagnostique des anticorps antinucléosome semble plus que pertinente. Les IgG antinucléosomes sont trouvés dans 56 à 85 % des LES, voire même 100 % des formes actives alors que les anti-ADN ne sont trouvés que dans moins de 5 % des lupus en rémission [10, 11]. Dans l'étude réalisée par Amoura et al. [10], les anticorps antinucléosome sont présents chez 40,5 % des patients atteints de sclérodémie, chez 55 % des patients atteints de connectivites mixtes, chez 4 % de patients atteints de SS primitif. En revanche, ils ne sont pas retrouvés dans la PR, ni au cours de la maladie de Horton, de la sarcoïdose ou en cas d'infection par le virus de l'hépatite C.

Une étude multicentrique européenne a comparé dans une population atteinte de LES la sensibilité et la spécificité de quatre trousse commerciales différentes d'antinucleosomes (kits Elisa) : leur sensibilité variait

de 67 à 84 % et leur spécificité de 92 à 98 % chez les patients atteints de LES [11]. Les IgM antinucléosomes, s'ils sont retrouvés chez 65,8 % des patients atteints de lupus (actif ou en rémission), apparaissent un peu moins spécifiques que les IgG antinucléosomes. Ils sont en effet présents chez 25 % des patients atteints de syndrome primaire des antiphospholipides, chez 14 % des patients atteints de sclérodémie systémique, chez 13,9 % des patients atteints de PR et chez 11 % des patients infectés par le VHC notamment [10].

La multiplicité des techniques de recherche des anticorps antinucléaires solubles explique la grande diversité des résultats trouvés dans la littérature. Si la technique d'Ouchterlony a longtemps été une technique de référence, les anticorps antinucléaires solubles peuvent aussi être recherchés par technique Elisa ou par d'autres techniques plus complexes comme le Dot-Blot ou le Western-Blot. Il existe cependant des discordances en fonction des techniques employées : la détection d'anticorps anti-Ro/SSA ou La/SSB par immunodiffusion ou immunoelectrophorèse dans le SS primitif ou le LES n'est pas toujours en bonne corrélation avec la technique Elisa ou par immunoblotting [12, 13].

La fréquence des anticorps Ro/SSA est de l'ordre de 31 % dans le LES, 46 % dans le SS primaire, 1 % chez les témoins ; celle des anti-La/SSB est respectivement de 10, 40 et 1 % [7].

Par technique d'immunoblotting, Pourmand et al. [14] ont quant à eux retrouvé autant d'anti-Ro/SSA que d'anti-La/SSB dans le LES que dans le SS primaire puisque les anti-Ro/SSA 52 Kd étaient positifs respectivement dans 80 et 84 % des cas, les anti-Ro/SSA 60 Kd dans 53 et 56 % des cas, et les anti-La/SSB dans 70 et 80 % des cas. À noter qu'aucun contrôle n'était positif, mais les populations étudiées étaient constituées de faibles effectifs (30 ou moins).

Au cours de la PR, les anticorps anti-Ro/SSA et anti-La/SSB sont rares. Les anti-Ro/SSA peuvent néanmoins être trouvés dans 4 à 21 % des PR selon les techniques employées, Western Blot ou Elisa [15, 16]. On ne peut donc pas attendre des anti-Ro/SSA et anti-La/SSB une réelle aide au diagnostic au sein des connectivites, particulièrement pour distinguer la PR du SS primitif, ou du LES débutant [17].

Les anticorps anti-Sm sont retrouvés dans environ 20 à 40 % des LES et sont rarement présents dans d'autres connectivites. Il en est de même des anticorps anti-histone, présents dans 30 % au moins des lupus tout venant, ils sont plus volontiers de nature IgM dans les lupus induits [2].

Les anticorps RNP, considérés comme plus spécifiques des connectivites mixtes, se retrouvent aussi de façon non rare au cours du LES, plus particulièrement dans les formes avec arthrite (51 % des cas) [18].

Les anticorps antiribosomes apparaissent assez spécifiques des connectivites, particulièrement du LES, comme l'atteste le travail de Ghirardello A et al. [19]. En effet, dans ce travail les anticorps antiribosome étaient retrouvés chez 20 % des patients atteints de LES ($n = 60$), et chez 5 % des patients atteints de connectivite indifférenciée ou syndrome de chevauchement ($n = 80$). Aucun anticorps antiribosome n'a été retrouvé chez les patients atteints de sclérodémie systémique ($n = 32$), de SS primaire ($n = 46$), de polydermatomyosite ($n = 16$), de PR ($n = 11$), ni chez les témoins ($n = 31$).

Anticorps antiphospholipides

Le terme générique d'antiphospholipides (aPL) désigne une famille très hétérogène d'autoanticorps reconnaissant les phospholipides anioniques ou neutres et/ou des protéines qui leurs sont associées, plasmatiques ou sous-endothéliales [20]. Les aPL détectés par les tests de coagulation et immunologiques courants, lupus anticoagulant (LA) et anticardiolipine (aCL) respectivement, servent de critères biologiques pour le diagnostic du syndrome des aPL bien qu'ils possèdent une spécificité médiocre. Des aPL peuvent en effet se rencontrer dans de nombreuses situations cliniques qui ne s'accompagnent en général pas d'accident thrombotique hormis le LES. Proposer d'intégrer le LA et les anticorps anticardiolipine parmi les critères diagnostiques de lupus systémique [21] n'a pas fait l'unanimité dans le monde rhumatologique et interniste. Ces anticorps peuvent tout d'abord se voir chez 2 à 5 % des sujets normaux avant l'âge de 60 ans [22] et leur fréquence tend à augmenter encore avec l'âge [23].

Au cours du lupus, la prévalence des aPL varie de manière importante d'une étude à l'autre selon les méthodes utilisées pour le dépistage et selon le seuil de positivité employé. Si la méthode de recherche d'un LA est actuellement assez bien standardisée [24], le seuil de positivité considéré comme significatif des aCL recherchés par Elisa varie encore considérablement selon les études et selon les kits employés. Des ateliers de travail, à l'échelon national et international, se sont efforcés de standardiser ce test, mais il persiste d'importantes variations entre laboratoires ou selon les trousses commerciales utilisées et ce malgré l'expression quantitative des

résultats en unités GPL et MPL respectivement pour les IgG et IgM aCL [25]. Si l'on prend l'étude européenne menée sur 1 000 lupus [18], 20,4 % des patients avaient des aCL IgG, 10,8 % des aCL IgM et 9,4 % un LA. Ces chiffres sont un peu supérieurs dans la série de Perez-Vazquez et al. [26], où la prévalence des aCL tous isotypes confondus passait de 30 % après 7,5 mois de suivi à 41 % après 3,1 années de suivi alors que n'étaient considérés que des taux élevés d'aCL > 5 déviations standard.

Il ne faut en pratique considérer comme significatifs les aCL que lorsqu'ils sont présents à un titre moyen ou élevé, à au moins deux occasions, espacées d'au moins six semaines, mesurés par une technique Elisa standardisée de détection des aCL dépendants de la β 2-GP1 tel que cela est défini dans les critères préliminaires de Sapporo [24]. Reste à préciser ce que l'on entend par titre moyen, est-ce au-delà de 15 UGPL ou UMPL ou au-delà de 20 UGPL ou UMPL ? Pour l'instant ceci est encore laissé à l'appréciation de chacun ! Par expérience, nous aurions tendance à dire qu'un titre peut être considéré comme moyen et significatif au-delà de 20–25 UGPL ou UMPL.

La découverte d'aPL, particulièrement d'aCL au cours d'un rhumatisme inflammatoire débutant, risque de faire retenir à tort le diagnostic de LES si l'on ne considère pas la prévalence des aPL dans d'autres rhumatismes inflammatoires. Au cours de la PR, la prévalence des aCL varie de 20 à 50 % en fonction des études. Bonnet et al. [27] ont retrouvé chez 50 patients consécutifs atteints de PR une prévalence de 18 % d'aCL, le seuil de positivité retenu étant égal à 20 UGPL ou UMPL. Dans un travail que nous avons mené sur une population de 80 PR, nous avons trouvé des aPL chez 23 % des patients, il s'agissait toujours d'aCL, aucun n'avait de LA ; nous avons retenu comme seuil de positivité 15 UGPL ou 15 UMPL [28], les titres étaient habituellement faibles, inférieurs à 45 U/L. Les aCL retrouvés dans la PR sont indépendants de la β 2-glycoprotéine 1 [29].

On observe la même hétérogénéité des résultats au cours du SS primitif où les aCL sont retrouvés dans 2 à 37 % des cas [in 30]. Sur une étude que nous avons réalisée chez 74 patients atteints de SS primaire (Fau-chais AL, Hatron PY, Lambert M, Launay D, Michon-Pasturel U, Queyrel V, et al. Antiphospholipid antibodies in primary Sjögren's syndrome : prevalence and clinical significance in a series of 74 patients. Article soumis pour publication), la prévalence des aPL était de 34 %, un LA était retrouvé chez 11 % des

patients. Comme au cours de la PR, les titres d'aCL sont en général faibles ou moyens (en général inférieurs à 40 U/L), l'authentique syndrome des aPL est lui aussi rare (deux patients sur huit porteurs d'un LA).

Devant un rhumatisme inflammatoire débutant des ceintures, la découverte d'aPL n'exclut pas non plus une pseudopolyarthrite rhizomélique (PPR) et/ou une maladie de Horton débutants. Dans une étude que nous avons menée sur 62 patients [31], les aCL IgG étaient trouvés à taux significatif chez 41,2 % des patients atteints de maladie de Horton avec ou sans PPR et chez 63,7 % des patients atteints de PPR seule (titre moyen égal à $39,25 \pm 37,65$ UGPL). Les IgM sont plus rares, un LA n'avait été retrouvé que chez six des 37 des patients atteints de maladie de Horton chez qui le test avait été réalisé. Ces résultats sont en concordance avec le travail récemment publié par Liozon et al. [32] qui retrouvent des aCL chez 46,6 % d'une population atteinte de maladie Horton avec une tendance à la diminution du titre des anticorps en phase de rémission.

Dans les rhumatismes de l'enfant, les aCL n'ont pas beaucoup plus de valeur prédictive, ils peuvent être retrouvés, outre bien sûr dans le LES, dans certains cas d'arthrite chronique juvénile ou au cours de la sarcoïdose notamment [33]. Des aPL (LA et aCL) peuvent aussi être retrouvés au cours de la sclérodermie systémique, du syndrome de Guillain-Barré, au cours d'infections aiguës diverses, dont la syphilis et l'hépatite C ; ils peuvent aussi être induits par certains médicaments comme la chlorpromazine, la quinidine et ses dérivés [34, 35].

Anticorps anticytoplasme des neutrophiles

Les anticorps anticytoplasme des neutrophiles (ANCA) se détectent en pratique courante par IF indirecte sur frottis de polynucléaires neutrophiles humains. Les ANCA réagissent avec des antigènes présents dans les granules azurophiles des polynucléaires neutrophiles. Les deux aspects les plus couramment observés sont la fluorescence cytoplasmique (*classical or cytoplasmic ANCA* ou *c-ANCA*) et la fluorescence périnucléaire (*p-ANCA*). Lorsque la fluorescence est à la fois cytoplasmique et périnucléaire, on les dénomme *a-ANCA (atypical)*. Ces différentes fluorescences correspondent à la présence d'anticorps ayant des cibles différentes, la cible antigénique des *c-ANCA* est le plus souvent la protéinase 3, celle des *p-ANCA* la myéloperoxydase mais de nombreuses autres cibles antigéniques ont été

décrites [in 7]. Si la fluorescence des *c-ANCA* est facile reconnaître, en revanche celle des *p-ANCA* est parfois difficile à différencier de la fluorescence liée à la présence d'AAN. Dans ce cas, deux frottis peuvent aider, l'un fixé à l'éthanol, l'autre au formol-acétone. Initialement décrits chez des patients souffrant de glomérulonéphrite extracapillaire nécrosante, les *c-ANCA* sont devenus des marqueurs très spécifiques de maladie de Wegener. Les ANCA sont retrouvés chez plus de 85 % des patients atteints de maladie de Wegener (*c-ANCA* le plus souvent), en poussée. La sensibilité des ANCA au cours de la maladie de Wegener est de l'ordre de 91 %, la spécificité de l'ordre de 99 %. L'augmentation du titre des ANCA s'accompagne d'une valeur prédictive de 57 % pour les *c-ANCA* détectés en IF, de l'ordre de 71 % pour les anti-PR3 détectés par Elisa, et de 100 % pour les anti-MPO lorsqu'ils sont présents initialement [36]. Si les ANCA sont rarement trouvés au cours de la périartérite noueuse classique (< 20 % des cas), ils sont en revanche fréquemment retrouvés au cours de la micropolyangéite (50 à 80 % des cas), il s'agit plus souvent d'anti-MPO que d'anti-PR3. On les trouve aussi au cours du syndrome de Churg et Strauss dans près de 50 % des cas [37], il s'agit plus fréquemment de *p-ANCA* et d'anti-MPO [38, 39]. À partir d'une revue de la littérature, Choi et al. [40] ont estimé la sensibilité et la spécificité des ANCA (*c-ANCA/anti-PR3* + *p-ANCA/anti-MPO*) à 85,5 % pour le diagnostic de vascularite systémique avec une spécificité de 98,6 % (étude contre contrôle).

Si les manifestations articulaires peuvent être inaugurales de vascularite systémique, elles ne restent jamais bien longtemps isolées. D'autre part, les ANCA peuvent se rencontrer dans de nombreuses autres affections comme notamment la rectocolite hémorragique, plus rarement la maladie de Crohn, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine, certaines hépatopathies auto-immunes.

Les ANCA sont d'autre part assez couramment trouvés au cours de la PR : 20 à 40 % des cas environ [41]. Cette prévalence augmente encore lorsque la PR est compliquée de vascularite (50 à 75 % de positivité) et lorsque la PR s'associe à un syndrome de Felty (90 à 100 % de positivité). Il s'agit habituellement de *p-ANCA* dont la spécificité antigénique est de type anti-lactoferrine, anti-élastase leucocytaire, anti-cathepsine G, anti-lysozyme et plus rarement anti-MPO ou GS-ANA [42], c'est-à-dire des antigènes non typables en pratique clinique, donc identifiés comme des *p-ANCA* non anti-MPO. Il existe des trousseaux com-

merciales Elisa qui peuvent aider à typer les principaux p-ANCA. Récemment Mustila et al. [43] ont évalué la valeur prédictive des ANCA chez 80 patients atteints de PR débutantes évoluant depuis moins de 12 mois en y associant les marqueurs biologiques habituels de PR (facteur rhumatoïde et anticorps antikératine). Il s'agit d'une étude longitudinale menée sur 84 mois. Des p-ANCA ont été trouvés chez 50 % des patients à l'entrée dans l'étude. Dans le groupe avec p-ANCA, le facteur rhumatoïde était plus fréquemment retrouvé (78 contre 54 % en l'absence de p-ANCA) ainsi que les anticorps antikératine (35 contre 20 % en l'absence de p-ANCA). La présence de p-ANCA apparaissait après un suivi de sept ans comme un facteur prédictif de progression plus rapide des destructions articulaires comparativement au groupe sans p-ANCA. L'analyse en régression logistique montre que les p-ANCA pourraient constituer un facteur de risque indépendant de destructions articulaires. L'analyse de la littérature semble montrer que les p-ANCA ou x-ANCA de la PR sont plus liés à l'activation polyclonale B (reflet de l'inflammation donc de l'activité, etc.) que de réels marqueurs pronostiques de PR.

Au sein des rhumatismes inflammatoires chroniques, les ANCA ne semblent cependant pas être d'une grande aide au diagnostic puisqu'on a décrit des p-ANCA chez 10 à 20 % des patients atteints d'arthrite chronique juvénile, de rhumatisme psoriasique ou de spondylarthrite ankylosante [in 41]. Des ANCA se retrouvent aussi dans le LES, 29,1 % des cas en IF, anti-MPO dans 10,9 % selon l'expérience de Manolova et al. [44]. Des anti-PR3 s'observent dans 12,7 % des cas et semblent associés aux arthrites. Les ANCA dans le LES semblent être le reflet de l'activité de la maladie [45]. Leur pré-

sence doit aussi faire rechercher un lupus induit notamment à la minocycline [46]. D'autres médicaments peuvent être inducteurs d'ANCA comme la D-pénicillamine, la sulfasalazine mais leur recherche systématique chez les malades sous de tels traitements apparaît inutile [47]. Des ANCA peuvent aussi être retrouvés dans le SS, ils concernent 16,7 % des patients de la série de Nishiya et al. [48] et 11 % de la série de Font et al. [49]. Il s'agit habituellement de p-ANCA plutôt anti MPO, vraisemblablement le reflet de l'activation polyclonale B. Leur présence dans le SS peut néanmoins être associée à une vascularite cutanée ou à une glomérulonéphrite extracapillaire [49, 50].

En pratique

Les ANA, les aPL et les ANCA peuvent être retrouvés avec une prévalence variable tant dans la PR que le LES que le SS. Le [tableau II](#) ci-dessous résume les principaux résultats détaillés ci-dessus confirmant l'absence d'intérêt de ces marqueurs à l'échelon individuel même s'ils peuvent être source d'orientation [4, 7, 18, 22, 23, 27-30, 41, 44, 48].

En conclusion, si les ANA, les aPL et les ANCA peuvent se retrouver dans un bon nombre de maladies systémiques où des manifestations articulaires inaugurales sont possibles, il ressort néanmoins que la présence d'ANA ou d'aPL apparaît comme un bon indice de LES mais ceci n'est pas suffisant pour exclure de diagnostic de PR. Seule une étude prospective pourra permettre de mieux préciser d'une part la place et, d'autre part, la valeur prédictive de ces trois marqueurs dans les rhumatismes inflammatoires chroniques débutants évo-

Tableau II. Fréquence de divers autoanticorps dans la polyarthrite rhumatoïde, le lupus systémique, le syndrome de Gougerot-Sjögren et chez les témoins.

Marqueur biologique	Polyarthrite rhumatoïde	Lupus systémique	Syndrome de Sjögren primitif	Témoin
ANA en IF $\geq 1/80$	37,8 %	97,4 %	76,3 %	13,3 %
$\geq 1/320$	2,7 %	86,8 %	71,1 %	3,3 %
Anti-DNA (Farr)	7 %	75 %	7 %	0 %
Antiphospholipides anticardiolipine	18 %–23 % *	20,4 %–41 %	2–37 %*	2–5 %* (jusqu'à 15 % après 60 ans)
Lupus anticoagulant	0 %	9,4 %	11 %	0 %
ANCA	20–40 % 50–75 % si vascularite 90–100 % si Felty	29,1 %	11–16,7 %	–

* Titre en général inférieur à 40-45 U/L.

lant depuis moins de 12 mois sans signe clinique d'orientation.

RÉFÉRENCES

- Emlen W, O'Neill L. Clinical significance of antinuclear antibodies. Comparison of detection with immunofluorescence and enzyme-linked immunosorbent assays. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 1612-8.
- Egner W. The use of laboratory tests in the diagnosis of LES. *J Clin Pathol* 2000 ; 53 : 424-32.
- Suarez-Almazor ME, Fonzalez-Lopez L, Gamez-Nava JI, Bel-seck E, Kendall CJ, Davis P. Utilization and predictive value of laboratory tests in patients referred to rheumatologists by primary care physicians. *J Rheumatol* 1998 ; 25 : 1980-5.
- Tan EM, Feltkamp TEW, Smolen JS, Butcher B, Dawkins R, Fritzler MJ, et al. Range of antinuclear antibodies in « healthy » individuals. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 1601-11.
- Vaile JH, Dyke L, Kherani R, Johnston C, Higgins T, Russel AS. Is high titre ANA specific for connective tissue disease ? *Clin Exp Rheumatol* 2000 ; 18 : 433-8.
- Meyer O, Combe B, Elias A, Benali K, Clot J, Sany J, et al. Autoantibodies predicting the outcome of rheumatoid arthritis : evaluation in two subsets of patients according to severity of radiographic damage. *Ann Rheum Dis* 1997 ; 56 : 682-5.
- Youinou P, Le Goff P, Saraux A. Pratique et interprétation des examens biologiques dans les maladies systémiques. In : Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC, Eds. *Maladies et syndromes systémiques*. Paris : Médecine-Sciences Flammarion ; 2000. p. 77-128.
- Avina-Zubieta JA, Galindo-Rodriguez G, Kwan-Yeung L, Davis P, Russel AS. Clinical evaluation of various selected Elisa kits for the detection of anti-DNA antibodies. *Lupus* 1995 ; 4 : 370-4.
- Salingue-Canonne S, Bartholomé J, Moons C, Hachulla E, Prin L, Dubucquoi S. Détection des anticorps anti-ADN natif pour le diagnostic du lupus érythémateux disséminé. Étude comparative des méthodes immunoenzymatiques et d'un test de Farr. *Pathol Biol* 2001 ; 49 : 612-9.
- Amoura Z, Koutouzov S, Chabre H, Cacoub P, Amoura I, Musset L, et al. Presence of antinucleosome autoantibodies in a restricted set of connective tissue diseases. Antinucleosome antibodies of the IgG3 subclass are markers of renal pathogenicity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 76-84.
- Goetz J, Humbel RL, Monier JC, Cohen J, André C, Bacquey A, et al. Diagnostic value of nucleosome specific antibodies in recent active non treated LES [abstract]. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 379.
- Chretien P, Soulie E, Johanet C, Abuaf N. Comparisons of double immunodiffusion, Elisa, western blot and CAPE blot for the detection of anti-SSA antibody : study of anti-SSA prevalence in systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 1994 ; 7 : 379-88.
- Meilof JF, Bantjes I, De Jong J, Van Dam AP, Smeenk RJ. The detection of anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies. A comparison of counterimmunoelectrophoresis with immunoblot, Elisa, and RNA-precipitation assays. *J Immunol Methods* 1990 ; 133 : 215-26.
- Pourmand N, Wahren-Herlenius M, Gunnarsson I, Svenungsson E, Löfström B, Ioannou Y, et al. Ro/SSA and La/SSB specific IgA autoantibodies in serum of patients with Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1999 ; 58 : 623-9.
- Boire G, Ménard HA. Clinical significance of anti-R (SSA) antibody in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988 ; 15 : 391-4.
- Tishler M, Golbrut B, Shoenfeld Y, Yaron M. Anti-R (SSA) antibodies in patients with rheumatoid arthritis-a possible marker for gold induced side effects. *J Rheumatol* 1994 ; 21 : 1040-2.
- Meyer O. Les anticorps anti-Ro/SS-A. Du berceau (du nouveau-né) au lit (du malade), la route passe par la paillasse (du fondamentaliste). *Rev Rhum [Éd Fr]* 1998 ; 65 : 95-9.
- Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani D, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients. *Medicine* 1999 ; 78 : 167-75.
- Ghirardello A, Doria A, Zampieri S, Gerli R, Rapizzi E, Gambari PF. Anti-ribosomal P protein antibodies detected by immunoblotting in patients with connective tissue diseases : their specificity for LES and association with IgG anticardiolipin antibodies. *Ann Rheum Dis* 2000 ; 59 : 975-81.
- Hachulla E, Arvieux J. Syndrome des antiphospholipides. *Encycl Méd Chir (éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Hématologie, 13-022-C-10, 2001. 12 p.*
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 1725-34.
- Manoussakis MN, Gharavi AE, Drosos AA, Kitridou RC, Moutsopoulos HM. Anticardiolipin antibodies in unselected autoimmune rheumatic disease patients. *Clin Immunol Immunopathol* 1987 ; 44 : 297-307.
- Cesbron JY, Amouyel P, Masy E. Anticardiolipin antibodies and physical disability in the elderly. *Ann Intern Med* 1999 ; 126 : 1003.
- Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 1309-11.
- Reber G, Arvieux J, Comby E, Degenne D, De Moerloose P, Sanmarco M, et al. Multicenter evaluation of nine commercial kits for the quantitation of anticardiolipin antibodies. *Thromb Haemost* 1995 ; 73 : 444-52.
- Perez-Vazquez ME, Villa AR, Drenkard C, Cabiedes J, Alarcon-Segovia D. Influence of disease duration, continued follow-up and further antiphospholipid testing on the frequency and classification category of antiphospholipid syndrome in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993 ; 20 : 437-42.
- Bonnet C, Vergne P, Bertin P, Trèves R. Antiphospholipid antibodies and RA : presence of β 2GP1 independent aCL. *Ann Rheum Dis* 2001 ; 60 : 303-4.
- Vandecandelaere M, Flipo RM, Hachulla E, Arvieux J, Duquesnoy B, Delcambre B. Anticorps anti- β -glycoprotéine 1 et polyarthrite rhumatoïde [résumé]. *Rev Rhum [Éd Fr]* 1997 ; 11 : 765.
- Vittecoq O, Jouen-Beades F, Kraznowska K, Bichon-Tauvel I, Ménard JF, Daragon A, et al. Prospective evaluation of the frequency and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic and anticardiolipin antibodies in community cases of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000 ; 39 : 481-9.
- Cervera R, Garcia-Carrasco M, Font J, Ramos M, Reverter JC, Munoz FJ, et al. Antiphospholipid antibodies in primary Sjögren's syndrome : prevalence and clinical in a series of 80 patients. *Clin Exp Rheumatol* 1997 ; 15 : 361-5.

- 31 Hulin C, Hachulla E, Michon-Pasturel U, Hatron PY, Masy E, Gillot JM, et al. Prévalence des anticorps antiphospholipides dans la maladie de Horton et dans la pseudopolyarthrite rhizomélique. *Rev Méd Interne* 1999 ; 20 : 659-63.
- 32 Liozon E, Roblot P, Paire D, Loustaud V, Liozon F, Vidal, et al. Anticardiolipin antibody levels predict flares and relapses in patients with giant-cell (temporal) arteritis. A longitudinal study of 5 ! biopsy-proven cases. *Rheumatology* 2000 ; 39 : 1089-94.
- 33 Gedalia A, Molina JF, Garcia CO, Doggett S, Espinoza LR, Gharavi AR. Anticardiolipin antibodies in childhood rheumatic disorders. *Lupus* 1998 ; 7 : 551-3.
- 34 Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies : anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (LES) and in non-LES disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med* 1990 ; 112 : 682-8.
- 35 Drouvalakis KA, Buchanan RRC. Phospholipid specificity of autoimmune and drug induced lupus anticoagulants ; association of phosphatidylethanolamine reactivity with thrombosis in autoimmune disease. *J Rheumatol* 1998 ; 25 : 290-5.
- 36 Boomsma MM, Stegeman CA, Van der Leij MJ, Oost W, Hermans J, Kallenberg CG, et al. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels : a prospective study. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 2025-33.
- 37 Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine* 1999 ; 78 : 26-37.
- 38 Langford CA. Treatment of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome : where do we stand ? *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 508-12.
- 39 Noël LH. Les autoanticorps « anticytoplasme des polynucléaires » (ANCA) : description et rôle immunopathologique. *Ann Med Interne* 2000 ; 151 : 178-83.
- 40 Choi HK, Liu S, Merkel PA, Colditz GA, Niles JL. Diagnostic performance of antineutrophil cytoplasmic antibody tests for idiopathic vasculitides : metaanalysis with a focus on antimyeloperoxidase antibodies. *J Rheumatol* 2001 ; 28 : 1584-90.
- 41 Kallenberg CGM, Mulder AHL. Antineutrophil cytoplasmic antibodies : a still-growing class of autoantibodies in inflammatory disorders. *Am J Med* 1992 ; 93 : 675-82.
- 42 Bosch X, Llena J, Collado A, Font J, Mirapeix E, Ingelmo M, et al. Occurrence of antineutrophil cytoplasmic and antineutrophil (peri)nuclear antibodies in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995 ; 22 : 2038-45.
- 43 Mustila A, Paimela L, Leirisalo-Repo M, Huhtala H, Miettinen A. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with early rheumatoid arthritis : an early marker of progressive erosive disease. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 1371-7.
- 44 Manolova I, Dancheva M, Halacheva K. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with systemic lupus erythematosus : prevalence, antigen specificity, and clinical associations. *Rheumatol Int* 2001 ; 20 : 197-204.
- 45 Nishiya K, Chikazawa H, Nishimura S, Hisakawa N, Hashimoto K. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody in patients with systemic lupus erythematosus is unrelated to clinical features. *Clin Rheumatol* 1997 ; 16 : 70-5.
- 46 Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Minocycline-induced autoimmune syndromes : an overview. *Semin Arthritis Rheum* 1999 ; 28 : 392-7.
- 47 Choi HK, Slot MC, Pan G, Weissbach CA, Niles JL, Merkel PA. Evaluation of antineutrophil cytoplasmic antibody seroconversion induced by minocycline, sulfasalazine or penicillamine. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 2488-92.
- 48 Nishiya K, Chikazawa H, Hashimoto K, Miyawaki S. Antineutrophil cytoplasmic antibody in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 1999 ; 18 : 268-71.
- 49 Font J, Ramos-Casals M, Cervera R, Bosch X, Mirapeix E, Garcí-Carrasco M, et al. Antineutrophil anticytoplasmic antibodies in primary Sjögren's syndrome : prevalence and clinical significance. *Br J Rheumatol* 1998 ; 37 : 1287-91.
- 50 Akposso K, Martinant de Preneuf H, Larousserie F, Sraer JD, Rondeau E. Insuffisance rénale rapidement progressive. Une complication rare du syndrome de Sjögren primaire. *Presse Med* 2000 ; 29 : 1647-9.

pathologies. En effet, ils sont détectés dans les connectivites (syndrome de Gougerot-Sjögren, lupus érythémateux disséminé), des pathologies inflammatoires chroniques, des infections chroniques (tuberculose, lèpre, endocardite bactérienne, paludisme, maladie de Lyme), et même chez les sujets dits « normaux », notamment chez les sujets âgés. Cette considération doit toutefois être nuancée selon la population étudiée. Lorsqu'ils sont détectés par les techniques d'agglutination chez des patients atteints de pathologies rhumatismales (incluant notamment une grande proportion de connectivites) et/ou non rhumatismales (en particulier infectieuses chroniques) de recrutement hospitalier, les FR sont alors considérés comme dénués d'intérêt pour le diagnostic positif de la PR [5, 6]. Toutefois, une étude dont l'analyse statistique est particulièrement pertinente, leur attribue une forte spécificité (96,8 %) et une forte valeur prédictive positive (80 %) [7]. En outre, dans une étude rétrospective récente, évaluant la prescription par les généralistes d'examen biologiques tels que les FR, les Ac antinucléaires ou la VS chez des patients qui sont par la suite adressés à des rhumatologues, il apparaît que la recherche des FR est souvent inappropriée. En effet, elle est effectuée chez des patients se plaignant de douleurs diffuses sans gonflement articulaire ou d'une fatigue chronique, c'est-à-dire chez des patients sans rhumatisme inflammatoire périphérique. Dans ce contexte, la valeur prédictive positive des FR pour la PR est faible, atteignant 44 % [8]. Qu'en est-il lorsque les FR sont étudiés dans des conditions beaucoup plus pragmatiques, c'est-à-dire face à des rhumatismes débutants tout venant ?

Pour déterminer la valeur d'un marqueur, en l'occurrence des FR dans le cas présent, pour le diagnostic positif de PR, plusieurs critères sont requis : étude prospective longitudinale incluant des mono, oligo- et/ou polyarthrites débutantes (brève ancienneté, par exemple < 12 mois par rapport à la date des premiers symptômes) ; recrutement majoritairement communautaire afin de disposer d'un échantillon représentatif de la population générale ; absence de traitement de fond et de corticothérapie à l'inclusion dans la mesure où certains marqueurs, comme les FR, sont sensibles au traitement [9] ; durée de suivi suffisamment longue pour établir le diagnostic ; prévalence de la PR dans l'échantillon étudié conforme aux données épidémiologiques ; méthodologie biologique (reproductibilité des tests, etc.) appropriée ; bonne étude statistique permettant d'établir les caractéristiques diagnostiques du test en termes de sensibilité, spécificité, valeurs prédictives

positive et négative. Si l'on se réfère à la littérature, trois études [10-12] dont une n'est publiée que sous forme de résumé [12] ont une méthodologie appropriée. En effet, l'effectif est important (515, 238 et 270 respectivement) ; il s'agit de mono-, oligo- et polyarthrites débutantes ; la prévalence de la PR dans l'échantillon étudié est conforme aux données épidémiologiques (31, 45 et 38 %) ; l'analyse biologique et statistique est adéquate (détermination des seuils de positivité à partir de courbes ROC, etc.). Il y a toutefois quelques imprécisions dans la sélection des patients, notamment en ce qui concerne le mode précis de recrutement et les traitements reçus à l'inclusion. En outre, pour deux de ces études [10, 11], le diagnostic définitif n'était établi qu'après un an de suivi, conduisant à une grande proportion de rhumatismes indifférenciés (27 et 36 % respectivement) dont certains sont vraisemblablement des PR ne satisfaisant pas encore les critères de l'ACR [4] ou des pathologies fréquemment associées à la présence des FR comme le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. Ces études montrent que, lorsque les FR sont recherchés dans une cohorte de patients atteints d'un rhumatisme inflammatoire débutant, vus en ville, là où la proportion de maladies de système est très faible, leur spécificité est assez élevée puisqu'elle atteint 90 % avec une valeur prédictive positive de 74-80 % et une sensibilité tout à fait satisfaisante (environ 60 %) (tableau I). Toutefois, leur valeur diagnostique pour la PR est plus importante lorsqu'ils sont associés à un autre marqueur. En effet, c'est avant tout la positivité conjointe des FR et d'un autre marqueur, autoAc anti-protéine citrullinée ou IgG agalactosylées, qui donne les meilleures performances en termes de spécificité (98 et 95 % respectivement) et de valeur prédictive positive (91 et 94 % respectivement) mais au prix d'une sensibilité moindre (40-50 %) [10, 11, 13, 14].

Certains travaux ont étudié l'intérêt d'une détection par Elisa des différents isotypes des FR chez des patients ayant un rhumatisme de plus d'un an à partir de sérOTHÈQUES, c'est-à-dire d'un échantillon peu représentatif. Bien que les isotypes IgA et IgG seuls soient moins utiles que l'isotype IgM des FR, certaines combinaisons d'isotypes (FR-IgM + FR-IgA ou FR-IgM + FR-IgA + FR-IgG) permettraient de mieux différencier (spécificité de 99 %, valeur prédictive positive de 94-96 %) les PR des autres rhumatismes tout en conservant une bonne sensibilité (environ 50 %) [15-17]. Ainsi, l'une de ces études [15] portant sur 275 patients ayant des rhumatismes avérés (70 PR, 205 non PR représentés essentiellement par des LED et des arthroses), a montré

Tableau I. Caractéristiques diagnostiques de différentes populations d'autoanticorps dans deux études prospectives longitudinales ayant inclus des arthrites débutantes évoluant depuis moins de 12 mois.

	<i>Sensibilité</i>	<i>Spécificité</i>	<i>VPP</i>	<i>VPN</i>
FR				
1	54	91	74	81
2	66	87	80	76
AKA				
1	ND	ND	ND	ND
2	26	84	56	58
anti-CCP				
1	48	96	84	81
2	41	91	78	66
anti-Sa				
1	ND	ND	ND	ND
2	22	98	88	61
FR+aPC				
1	39	98	91	78
2	50	96	90	70

1 : Arthritis Rheum 2000 (Schellekens et al.) ; 2 : Arthritis Res 2000 (Goldbach-Mansky et al.) ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; FR : facteurs rhumatoïdes ; AKA : antikératine ; anti-CCP : antipeptide citrulliné cyclisé ; aPC : anti-protéine citrullinée ; ND : non déterminé. Les résultats de la troisième étude (Saraux et al.) n'ont pas été inclus dans ce tableau car elles ne sont disponibles que sous la forme d'un résumé.

que la combinaison FR-IgM/FR-IgA était supérieure au test de fixation du latex en termes de spécificité (99 contre 86 %) et de valeur prédictive positive (94 contre 64 %) pour différencier les PR des autres rhumatismes. En outre, une étude islandaise a montré que, parmi des sujets dits sains chez lesquels la recherche des FR s'est avérée positive (173/13 858 individus), ceux qui développent ultérieurement une PR ont pendant plusieurs années une positivité du FR-IgA, associée à celle du FR-IgM ou du FR-IgG. Ceci illustre le fait que la présence d'au moins deux isotypes des FR dont l'IgA serait fortement associée au diagnostic de PR [18]. Toutefois, aucune étude n'a évalué l'intérêt des isotypes des FR, considérés isolément ou en combinaison, dans une population d'arthrites débutantes, de recrutement majoritairement communautaire.

CONCLUSION

Peu d'études répondent directement à la question posée. Il s'agit avant tout d'études recherchant des marqueurs utiles au diagnostic positif de PR.

Si l'on se réfère à ces quelques études dont certains aspects méthodologiques sont sujets à discussion, notamment la forte proportion de rhumatismes n'ayant

pas de diagnostic précis au terme du suivi, les FR apparaissent comme des marqueurs utiles au diagnostic de PR en raison d'un bon compromis sensibilité/spécificité. Toutefois, lorsqu'ils sont considérés isolément, les FR n'ont pas de valeur diagnostique pour la PR. En revanche, lorsqu'ils sont combinés à un autre marqueur, notamment à un autoAc reconnaissant une protéine citrullinée, ils ont une forte capacité diagnostique. Par conséquent, en pratique clinique, face à un rhumatisme débutant sans signes cliniques d'orientation, il semble licite de rechercher à la fois les FR et les Ac antiflaggrine (représentés en ville par les anticorps antikératine) car seule la positivité conjointe de ces deux marqueurs permettra de poser avec une quasi-certitude le diagnostic de PR.

Enfin, il reste à déterminer l'intérêt de la combinaison d'isotypes des FR pour le diagnostic de PR dans une population de rhumatismes inflammatoires débutants, non traités, c'est-à-dire dans la situation la plus fréquente en pratique quotidienne.

RÉFÉRENCES

- 1 Gioud-Paquet M, Auvinet M, Raffin T, Girard P, Bouvier M, Lejeune E, et al. IgM rheumatoid factor (RF), IgA RF, IgE RF, and IgG RF detected by Elisa in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1987 ; 46 : 65-71.
- 2 Otteb HG, Daha MR, De Rooij HH, Breedveld FC. Quantitative detection of class-specific rheumatoid factors using mouse monoclonal antibodies and the biotin/streptavidin enhancement system. *Br J Rheumatol* 1989 ; 28 : 310-6.
- 3 Adebajo AO, Cawston TE, Hazleman BL. Routine quantitation of rheumatoid factors : Elisa or nephelometry ? *Scand J Rheumatol* 1992 ; 21 : 302-4.
- 4 Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, Mc Shane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988 ; 31 : 315-24.
- 5 Schmerling RH, Delbanco TL. The rheumatoid factor : an analysis of clinical utility. *Am J Med* 1991 ; 91 : 528-33.
- 6 Schmerling RH, Delbanco TL. How useful is the rheumatoid factor ? *Arch Intern Med* 1992 ; 152 : 2417-20.
- 7 Wolfe F, Cathey MA, Roberts FK. The latex test revisited. Rheumatoid factor testing in 8,287 rheumatic disease patients. *Arthritis Rheum* 1991 ; 34 : 951-60.
- 8 Suarez-Almazor ME, Gonzales-Lopez L, Gamez-Nava JI, Bel-seck E, Kendall CJ, Davis P. Utilization and predictive value of laboratory tests in patients referred to rheumatologists by primary care physicians. *J Rheumatol* 1998 ; 25 : 1980-5.
- 9 Hanly JG, Hassan J, Whelan A, Feighery C, Bresnihan B. Effects of gold therapy on the synthesis and quantity of serum and synovial fluid IgM, IgG, and IgA rheumatoid factors in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1986 ; 29 : 480-7.
- 10 Schellekens GA, Visser H, De Jong BAW, Van den Hoogen FHJ, Hazes JMW, Breedveld FC, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 155-63.
- 11 Goldbach-Mansky R, Lee J, McCoy A, Hoxworth J, Yarboro C,

- et al. Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Res* 2000 ; 2 : 236-43.
- 12 Saraux A, Berthelot JM, Chalès G, Henaff C, Mary JY, Thorel JB, et al. Ability of the laboratory tests to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2000 ; 6 (suppl 1) : 137.
- 13 Cordonnier C, Meyer O, Palazzo E, De Bandt M, Elias A, Nicaise P, et al. Diagnostic value of anti-RA 33 antibody, antikeratin antibody, antiperinuclear factor and antinuclear antibody in early rheumatoid arthritis : comparison with rheumatoid factor. *Br J Rheumatol* 1996 ; 35 : 620-4.
- 14 Young A, Sumar N, Bodman K, Goyal S, Sinclair H, Roitt I, et al. Agalactosyl IgG : an aid to differential diagnosis in early synovitis. *Arthritis Rheum* 1991 ; 34 : 1425-9.
- 15 Jonsson T, Steisson K, Jonsson H, Geirsson AJ, Thorsteinson J, Valdimarsson H. Combined elevation of IgM and IgA rheumatoid factor has high diagnostic specificity for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1998 ; 18 : 119-22.
- 16 Swedler W, Wallman J, Froelich CJ, Teodorescu M. Routine measurement of IgM, IgG, and IgA rheumatoid factors : high sensitivity, specificity, and predictive value for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997 ; 24 : 1037-44.
- 17 Visser H, Gelinck LBS, Kampfraath AH, Breedveld FC, Hazes JMW. Diagnostic and prognostic characteristics of the enzyme linked immunosorbent rheumatoid factor assays in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1996 ; 55 : 157-61.
- 18 Jönsson T, Thorsteinsson J, Kolbeisson A, Jánasdóttir E, Sigfússon N, Valdimarsson H. Population study of the importance of rheumatoid factor isotypes in adults. *Ann Rheum Dis* 1992 ; 51 : 863-8.

part par l'étude des index des livrets de résumés présentés à l'American College of Rheumatology (ACR) depuis 1988.

Chaque article a été relu en suivant la grille de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation sanitaire (ANAES), qui invite à vérifier si les articles satisfont aux critères de qualité suivants :

- le test (en l'occurrence les critères 1987 de l'ACR) est comparé à un étalon or (tel le diagnostic collégial d'un groupe d'experts) ;
- la méthode de sélection des patients est décrite : en l'occurrence, le recrutement des polyarthrites débutantes (rhumatoïdes et contrôles) ne souffre pas de biais trop importants ;
- le terme normal est défini (cet item s'appliquant mal ici, les polyarthrites indifférenciées ne pouvant être considérées comme une situation normale, même lorsqu'elles ne valident aucun des critères de l'ACR) ;
- la fréquence de la maladie dans l'échantillon étudié correspond aux données épidémiologiques connues (c'est-à-dire la proportion de PR est d'environ 20 à 45 % de l'ensemble PR plus groupe contrôle [1]) ;
- la reproductibilité du test est analysée (c'est-à-dire la satisfaction des critères est retrouvée à plusieurs examens successifs) ;
- la variabilité inter- et intraobservateur est calculée (c'est-à-dire la reproductibilité dans le recueil des critères a été étudiée, d'une part pour un même investigateur durant une même consultation, et d'autre part pour deux investigateurs différents) ;
- les caractéristiques du test sont calculées ou calculables (c'est-à-dire les sensibilités et spécificités des critères de l'ACR sont précisées ou calculables, ainsi idéalement que la sensibilité et la spécificité de chaque critère pris isolément) ;
- l'utilité clinique du test est recherchée (c'est-à-dire la satisfaction des critères augmente la confiance du clinicien dans son diagnostic).

RÉSULTATS

Travaux recensés

Quinze travaux ont été trouvés [3, 5-18]. Toutefois seulement huit de ces travaux avaient trait aux performances des critères 1987 de l'ACR dans le seul contexte des arthrites débutantes (*tableau I*), dont deux ont été rapportés dans une même publication [15], si bien qu'au total seules sept publications étaient disponibles. Les données ayant trait aux huit autres études (c'est-à-

dire non restreintes aux arthrites débutantes) sont rapportées à titre de comparaison dans les *tableaux IIa et b*.

Méthodologie

La méthodologie des ces sept publications est dans l'ensemble très insuffisante (*tableau I*) :

- l'étalon or n'a été le diagnostic clinique que dans quatre cas sur sept [13, 14, 17-18] et l'étalon or « idéal » (jugement d'un collègue d'expert) que dans une des sept publications [13] ;
- un biais de recrutement des PR est apparent dans un cas sur sept [14], et il en est de même pour le groupe témoin dans deux cas sur sept [13-14] ; par ailleurs le caractère « débutant » des PR peut-être discuté dans certains travaux (malgré une durée d'évolution clinique inférieure à un an dans tous les cas sauf un) [13] : en effet le pourcentage de PR érosives varie de 25 % [15] à 69 % [14] ;
- le pourcentage de PR dans l'échantillon étudié est très variable selon les travaux : de 6 % [13] à 73 % [18], ces pourcentages étant inférieurs à 20 % ou supérieurs à 45 % dans quatre travaux sur sept (*tableau I*) ;
- la possibilité de cumul des critères au fil du temps est évoquée dans trois études sur sept [15-16, 18], mais la manière dont les critères ont été effectivement cumulés (c'est-à-dire la nécessité ou non de leur présence simultanée pour pouvoir être additionnés) n'a été précisée que dans une publication [16] ; une seule étude a comparé les performances du format « arbre décisionnel » des critères 1987 [3] à celles du format « liste » [16] ; enfin l'étude de la rémanence de la satisfaction des critères au fil du temps n'a été menée que dans une publication sur sept [18] ;
- aucune publication ne fait état de l'étude de la reproductibilité inter- ou intraobservateur de la validation des critères ;
- la sensibilité des critères n'est pas calculable dans une étude [15], et la spécificité ne l'est pas dans deux études [12, 15] ; seulement trois travaux sur sept ont précisé les performances individuelles (sensibilité, spécificité) des sept critères du format liste [12-14] ;
- aucune étude encore publiée n'a tenté de mesurer en quoi la satisfaction des critères augmentait la confiance du clinicien dans son diagnostic. Par ailleurs le recul (pour juger de la rémanence des diagnostics au fil du temps) était le plus souvent faible ou non précisé ; les critères ont été recueillis de manière rétrospective dans deux études [14, 17] et seulement par une infirmière de recherche dans une troisième étude [16].

Tableau la. Études portant sur la performance des critères de l'ACR pour le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde débutante.

<i>Auteurs</i>	<i>Année de publication</i>	<i>Étude restreinte aux arthrites débutantes ?</i>	<i>Ancienneté des arthrites</i>	<i>Étalon or : avis d'un collègue d'experts</i>	<i>Étalon or : diagnostic clinique (contre validation des critères antérieurs)</i>
Dugowson et al. [12]	1990	Oui	3 mois et demi	Non	Non
Bernelot-Moens et al. [13]	1992	Non	35 % < un an	Oui	Non
Kaarela et al. [14]	1995	Oui	moins de 6 mois	Non	Oui
	1998	Oui	4 mois	Non	Non
Van der Horst et al. [15]	1998	Oui	1 mois	Non	Non
Harrison et al. [16]	1998	Oui	moins d'un an	Non	Non
Hülsemann et Zeidler [17]	1999	Oui	moins d'un an	Non	Oui
Goldbach-Mansky et al. [18]	1999	Oui	moins d'un an	Non	Oui

Tableau lb.

<i>Autre étalon or</i>	<i>Biais de recrutement des PR</i>	<i>Biais de recrutement des témoins</i>	<i>% de PR avec anomalies radiologiques</i>	<i>Nombre de PR</i>	<i>Nombre de témoins</i>
Critères de PR de 1958	Non	Non précisé	29 %	135	0
Non	Non	Oui (tout consultant)	53 %	93	1 357
Non	Oui (que des PR certaines)	Oui (sélection de 100 arthrites)	69 %	121	100
Critères de PR de 1987	Non	Non	28 %	91	149
Critères de PR de 1987	Non	Non	25 %	50	182
Non	Non	Non	40 %	138	141
Non	Non	Non	Données non fournies	39	178
Non	Non	Non	Données non fournies	91	33

Tableau lc.

<i>Ratio PR/ ensemble des arthrites</i>	<i>Étude prospective</i>	<i>Recueil prospectif des critères</i>	<i>Étude du format 'arbre décisionnel'</i>	<i>Étude du format 'liste'</i>	<i>Mode de sommation des critères précisé</i>	<i>Cumul des critères avec le temps</i>
	Oui	Oui	Non	Oui	Non	?
93/1440 = 6 %	Oui	Oui	Non	Oui	Non	?
121/221 = 55 %	Oui	Non (calcul rétrospectif)	Non	Oui	Non	?
91/240 = 38 %	Oui	Oui	Non	Oui?	Non	?
50/232 = 22 %	Oui	Oui	Non	Oui?	Non	Oui (déduit)
138/279 = 49 %	Oui	Oui, par une infirmière	Oui	Oui	Oui	Oui (entre autres)
39/317	Oui	Non	Non	Oui	Non	?
91/124 = 73 %	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Oui (déduit)

Tableau ld.

<i>Étude des variations dans le temps de la satisfaction des critères</i>	<i>Reproductibilité interobservateur</i>	<i>Étude des performances</i>		
		<i>de chaque critère</i>	<i>Sensibilité (%)</i>	<i>Spécificité (%)</i>
Non	Non	Oui	86	*
Non	Non	Oui	66	98
Non	Non	Oui	83	86
Non	Non	Non	Non disponible	*
Non	Non	Non	Non disponible	Non disponible
Non	Non	Non	62 (liste) à 78 (arbre)	50 (liste) à 35 (arbre)
Non	Non	Non	90	90
Oui	Non	Non	64	89

Tableau IIa. Les performances des critères de l'ACR pour le diagnostic de PR : études non restreintes aux arthrites débutantes.

<i>Auteurs</i>	<i>Année de publication</i>	<i>Étude restreinte aux arthrites débutantes ?</i>	<i>Ancienneté des arthrites</i>	<i>Étalon or : avis d'un collègue d'experts</i>	<i>Étalon or : diagnostic clinique (contre validation des critères antérieurs)</i>	<i>Autre étalon or</i>	<i>Biais de recrutement des PR</i>	<i>Biais de recrutement des arthrites témoins</i>	<i>% de PR avec anomalies radiologiques</i>	<i>Nombre de PR</i>
Arnett et al. [3]	1988	Non	8 ans	Non	Oui	Non	Non	Non	77 %	262
Kobayashi et al. [5]	1989	Non	8 ans	Non	Oui	Non	Oui	Oui	91 %	362
Yang et al. [6]	1991	Non	7 ans	Non	Oui	Non	Oui	Oui	77 %	111
Hakala et al. [7]	1993	Non	16 ans	Non	Oui	Non	Oui	Oui	96 %	136
McGregor et al. [8]	1994	Non	?	Non	Oui	Non	Oui (que des jumeaux)	Non précisé	68 %	255
Jacobsson et al. [9]	1994	Non	9 ans	Non	Non	Critères de PR de 1961	Oui (Indiens pimas)	Non précisé	62 %	30
Gabriel [10]	1994	Non	anciennes	Non	Non	Critères eux mêmes	Non	Non précisé	Données non fournies	449
Levin et al. [11]	1996	Non	12 ans	Oui	Oui	Non	Oui	Oui (ex : plus de gouttes que de SpA)	77 %	113

Tableau IIb.

<i>Nombre de témoins</i>	<i>ratio PR/ensemble des arthrites</i>	<i>Étude prospective</i>	<i>Recueil prospectif des critères</i>	<i>Étude du format « arbre décisionnel »</i>	<i>Étude du format « liste »</i>	<i>Mode de sommation des critères précisés</i>	<i>Cumul des critères avec le temps</i>	<i>Étude des variations dans le temps de la satisfaction des critères</i>	<i>Reproductibilité interobservateur</i>	<i>Étude des performances de chaque critère</i>	<i>Sensibilité (%)</i>	<i>Spécificité (%)</i>
262	262/524 = 50 %	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	?	Non	Non	Oui	91	89
465	362/827 = 44 %	Non	Non	Non	Oui	Non	?	Non	Non	Oui	90	95
54	111/169 = 66 %	Oui	Oui	Non	Oui	Non	?	Non	Non	Oui	91	88
44	136/180 = 76 %	Non	Non	Non	Oui	Non	?	Non	Non	Non	71	*
0		Non	Oui	Non	Oui	Oui	Oui (entre autres)	Non	Non	Non	70	*
0		Non	Non	Non	Oui	Oui	Oui (entre autres)	Non	Non	Non	45 à 75 %	*
?		Non	Oui, par une infirmière	Non	Oui	Non	?	Non	Non	Non	65	*
185	113/298 = 38 %	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Non	Oui	95	73

Sensibilité et spécificité des critères de la validation des critères 1987 de l'ACR pour le diagnostic de PR débutante dans le contexte des arthrites débutantes

La sensibilité est précisée dans six travaux sur sept. Elle va de 0,62 [16] à 0,9 [17] (étude rétrospective), avec une moyenne brute de 0,75. La moyenne pondérée par le nombre de patients classés PR est de 0,74 (tableau I). Ce chiffre est à comparer à ceux obtenus avec les mêmes critères à la phase d'état (qui vont de 0,65 à 0,95, avec une valeur de 0,91 dans l'étude *princeps* d'Arnett et al. [3]) (tableau II).

La spécificité est précisée dans cinq travaux sur sept. Elle va de 0,5 [16] à 0,98 [13] (étude contre toutes les autres causes de consultation en rhumatologie), avec une moyenne brute de 0,83 (tableau I). Ce chiffre est à comparer à ceux obtenus avec les mêmes critères à la phase d'état (qui vont de 0,73 à 0,95, avec une valeur de 0,89 dans l'étude *princeps* d'Arnett et al. [3]) (tableau II).

DISCUSSION

Les résultats des études recensées ci-dessus suggèrent que les critères 1987 de l'ACR pour la classification des PR ont de moins bonnes performances dans le contexte des arthrites débutantes (moins d'un an d'évolution), la sensibilité n'y étant que de 0,75 en moyenne (contre 0,91 dans l'étude *princeps* d'Arnett pour les PR à la phase d'état [3]) et la spécificité que de 0,83 (contre 0,89 dans l'étude *princeps* d'Arnett pour les PR à la phase d'état [3]). Autrement dit 17 % des polyarthrites débutantes témoins valideraient les critères de PR sans être considérées comme telles par le gold standard (le plus souvent l'avis du clinicien), et un quart des PR débutantes ne validerait pas les critères bien que le diagnostic paraisse acquis. Ceci doit nuancer les conclusions des travaux menés à propos des PR débutantes, notamment en ce qui concerne la sensibilité et spécificité des paramètres étudiés pour le diagnostic de PR débutantes. Ceci est d'autant plus à souligner qu'Harrison a montré que selon la manière dont les critères étaient additionnés (de manière cumulative ou non et en ayant recours aux formats « arbre » ou « liste ») le pourcentage de patients validant ces critères dans une même cohorte d'arthrites débutantes pouvait varier de 25 à 82 % [16]. L'optimisation d'un nouveau jeu de critères plus adapté au contexte des arthrites débutantes mériterait donc d'être tentée, comme cela a déjà été entrepris par Visser et al. à partir d'une étude prospective [19] (tableau III).

Tableau III. Jeu de critères proposé en 2000 par Visser et al. [19] pour la classification des polyarthrites débutantes.

1	: durée des signes à la première visite (au moins six semaines, au plus six mois)
2	: arthrites d'au moins trois articulations
3	: raideur matinale supérieure ou égale à 1 heure
4	: douleur bilatérales à la pression des métatarsophalangiennes
5	: présence de facteurs rhumatoïdes
6	: présence d'anticorps anticitrulline
7	: présence d'érosions sur les radiographies de mains ou de pieds

Il est toutefois peu probable qu'un jeu de critères plus adapté aux PR débutantes puisse tendre vers une sensibilité et une spécificité de 1. En effet, tant le passage de l'état de santé à celui de « PR » que celui de « PR » à une pathologie de nosologie proche (comme les rhumatismes psoriasiques) se font probablement de manière très progressive [20]. Autrement dit le fait que les PR (et la plupart des autres rhumatismes inflammatoires) soient sans doute plus des syndromes que des maladies rend illusoire de pouvoir les délimiter de manière parfaite, sinon au prix de raisonnements circulaires plus ou moins conscients [20]. Cela vaut encore plus pour les formes débutantes. En effet celles-ci chevauchent plus largement avec les autres rhumatismes et avec les arthrites indifférenciées (ou l'état de « santé »), et il est difficile de définir de manière consensuelle à partir de quelle sévérité elles « débutent » [20]. Ainsi la spécificité des critères de 1987 est moins bonne dans le contexte des arthrites débutantes du fait surtout d'un pourcentage non négligeable de polyarthrites encore « indifférenciées » dont certaines (20 % environ) deviendront pourtant des PR au fil du temps [1].

Les travaux sur les traitements des PR ont montré qu'un traitement précoce et « agressif » des PR (requérant un diagnostic précoce) permettait un meilleur contrôle de l'affection et un offrait un meilleur pronostic à moyen terme [21, 22]. Toutefois les très nombreux travaux sur le devenir des PR ont montré d'une part que les devenirs cliniques, fonctionnels et radiologiques n'étaient souvent que mal corrélés entre eux [23, 24], et d'autre part que certains paramètres comme le retentissement fonctionnel (du moins tel que mesuré par l'indice HAQ [Health Assessment Questionnaire]) ne s'aggravaient en moyenne que très peu après la première année [25]. Autrement dit la « perte de chance » liée à un diagnostic différé (du fait par exemple d'une moins bonne sensibilité des critères actuels) doit être tempérée par le fait que certains paramètres comme la gêne fonctionnelle à long terme ne sont peut-être pas aussi

dépendants de la précocité du diagnostic que d'autres paramètres comme le score radiologique à long terme (même si la pertinence clinique doit aussi être discutée, notamment dans les formes mineures de PR). Par ailleurs, et même pour ces anomalies structurales (a priori les moins à même de régresser), un comité d'experts dans le cadre des conférences OMERACT a conclu qu'une progression radiologique ne devrait être considérée comme cliniquement significative qu'au delà de cinq points du score de Sharp modifié par Bruynes-teyn et al. [26] variation équivalente en moyenne à au moins six mois d'évolution, et ne concernant par définition que les PR érosives qui, dans la plupart des séries, ne représentent que la moitié des PR débutantes [1].

En conséquence un nouveau jeu de critères devrait offrir au clinicien plus une meilleure spécificité qu'une meilleure sensibilité, et permettre surtout de distinguer précocement les PR débutantes des pathologies pour lesquelles l'introduction de traitements toxiques et/ou onéreux serait particulièrement malvenue (arthropathies microcristallines, ou polyarthrites qui seraient sans traitement restées bénignes ou indifférenciées). Il est donc prévisible que les futurs critères de PR débutantes feront une large part aux paramètres biologiques (comme la présence de divers autoanticorps spécifiques des PR) [27], et aux méthodes radiologiques permettant la détection la plus précoce des lésions destructrices (introduisant par exemple la radiographie des pieds, sinon la présence d'anomalies IRM ou échographiques).

Il est probable aussi qu'à l'avenir la recherche systématique pour chaque patient des facteurs génétiques et d'environnement à l'origine des PR et des spondylarthropathies (ou des syndromes de chevauchement entre ces deux concepts) [28] se substitue peu à peu à la quête d'un « diagnostic ». La connaissance pour chaque patient de la combinaison de ces nombreux facteurs favorisant résoudra sans doute en même temps la problématique des paramètres pronostiques, ceux-ci étant au moins aussi importants pour le patient et le médecin que les critères diagnostiques [29].

Dans l'immédiat, début 2001, si la satisfaction des critères américains de « classification » des PR de 1987 ne peut que conforter un diagnostic de PR débutante déjà évoqué [4], elle ne peut remplacer le jugement du rhumatologue. En effet un quart des PR débutantes ne valident pas ces critères dont la spécificité pour la PR est loin d'être parfaite dans le contexte des arthrites débutantes (0,83). Il est assez rassurant pour un rhumatologue français de noter que dans le jeu de critères

récentement proposé par des auteurs hollandais pour différencier les polyarthrites abortives des polyarthrites persistantes dont les polyarthrites érosives [19], l'examen clinique et radiologique des pieds a remplacé la présence de nodules et qu'à la recherche des facteurs rhumatoïdes a été ajoutée la recherche des anticorps anticitrulline (dépistant les mêmes populations d'anticorps que les APF ou les AKA). Bien qu'ils n'aient pas encore été validés dans d'autres études prospectives et puissent faire l'objet d'ajustement ultérieurs, ces critères sont détaillés dans le *tableau III* et pourraient permettre de classer mieux et plus tôt les polyarthrites débutantes en bénignes ou potentiellement sévères que les critères 1987 de l'ACR [19].

RÉFÉRENCES

- Berthelot JM, Saraux A, Maugars Y, Prost A, Le Goff P. The taxonomy-nosology of arthritis: the experience of early-arthritis clinic. *Semin Arthritis Rheum* 2001 ; 30 : 354-65.
- Berthelot JM, Klarlund M, McGonagle D, Bernelot-Moens HJ, Calin A, Harrison B, et al. Lessons from an international survey of paper cases from ten real early-arthritis-clinic patients. *J Rheumatol* 2001 ; 28 : 975-81.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988 ; 31 : 315-24.
- Saraux A, Berthelot JM, Chalès G, Le Henaff C, Thorel JB, Hoang S, et al. Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 2485-91.
- Kobayashi S, Sugawara M, Takahashi H, Koga K, Taniguchi O, Tsuda H, et al. Evaluation of the 1987 revised criteria for rheumatoid arthritis in Japan. *Ryumachi* 1989 ; 29 : 97-104.
- Yang JL, Zhang NZ, Dong Y, Jiang M, Tang FL, Hu DW, et al. The 1958 and 1987 revised criteria for rheumatoid arthritis in Chinese patients. A comparative study. *Chin Med J (Engl)* 1991 ; 104 : 649-52.
- Hakala M, Pöllänen R, Nieminen P. The ARA 1987 revised criteria select patients with clinical rheumatoid arthritis from a population based cohort of patients with chronic rheumatic disease registered for drug reimbursement. *J Rheumatol* 1993 ; 20 : 1674-8.
- MacGregor AJ, Bamber S, Silman AJ. A comparison of the performance of different methods of disease classification for rheumatoid arthritis. Results of an analysis from a nationwide twin study. *J Rheumatol* 1994 ; 21 : 1420-6.
- Jacobsson LT, Knowler WC, Pillemer S, Hanson RL, Pettitt DJ, McCance DR, et al. A cross-sectional and longitudinal comparison of the Rome criteria for active rheumatoid arthritis (equivalent of the American College of Rheumatology 1958 criteria) and the American College of Rheumatology 1987 criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 1479-86.
- Gabriel SE. The sensitivity and specificity of computerized databases for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 821-3.
- Levin RW, Park J, Ostrov B, Reginato A, Baker DG, Bomalaski JS, et al. Clinical assessment of the 1987 American College

- of Rheumatology criteria for rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1996 ; 25 : 277-81.
- 12 Dugowson CE, Nelson JL, Koepsell TD. Evaluation of the 1987 revised criteria for rheumatoid arthritis in a cohort of newly diagnosed female patients. *Arthritis Rheum* 1990 ; 33 : 1042-6.
 - 13 Bernelot-Moens HJ, Van de Laar MAFJ, Van der Korst JK. Comparison of the sensitivity and specificity of the 1958 and 1987 criteria for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992 ; 19 : 198-203.
 - 14 Kaarela K, Kauppi MJ, Lehtinen KES. The value of the ACR 1987 criteria in very early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1995 ; 24 : 279-81.
 - 15 Van der Horst Bruinsma IE, Speyer I, Visser H, Breedveld FC, Hazes JMW. Diagnosis and course of early-onset arthritis : results of a special arthritis clinic compared to routine patient care. *Br J Rheumatol* 1998 ; 37 : 1084-8.
 - 16 Harrison BJ, Symmons DPM, Barrett EM, Silman AJ. The performance of the 1987 ARA classification criteria for rheumatoid arthritis in a population-based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis. *J Rheumatol* 1998 ; 25 : 2324-30.
 - 17 Hülsemann JL, Zeidler H. Diagnostic evaluation of classification criteria for rheumatoid arthritis and reactive arthritis in an early synovitis outpatient clinic. *Ann Rheum Dis* 1999 ; 58 : 278-80.
 - 18 Goldbach-Mansky R, Schumacher HR Jr, Klippel J, Wilder R, Aringer M, Arayssi T, et al. Lack of concordance between criteria based diagnosis and clinical diagnoses in a cohort of patients with early synovitis [abstract]. *Arthritis Rheum* 1998 (Suppl 41) : 270.
 - 19 Visser H, Le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JMW. How to diagnose rheumatoid arthritis (RA) early : the development of diagnostic criteria [abstract]. *Ann Rheum* 2000 ; 59 (Suppl 1) : 35.
 - 20 Berthelot JM, Saraux A, Maugars Y, Le Goff P. De la nosologie floue des polyarthrites rhumatoïdes débutantes et des spondylarthropathies débutantes : classifications carrées par raisonnement circulaire ? *Rev Rhum [Ed Fr]* 2001 ; 68 : 571-6.
 - 21 Fries JF, Williams CA, Morfield D, Singh G, Sibley J. Reduction in long-term disability in patients with rheumatoid arthritis by disease-modifying antirheumatic drug-based treatment strategies. *Arthritis Rheum* 1996 ; 39 : 616-22.
 - 22 Albers JM, Paimela L, Kurki P, Eberhardt KB, Emery P, Van't Hof MA, et al. Treatment strategy, disease activity, and outcome in four cohorts of patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001 ; 60 : 453-8.
 - 23 Drossaers-Bakker KW, De Buck M, Van Zeben D, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JM. Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis : the effect of disease activity and radiologic damage over time. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 1854-60.
 - 24 Lipsky PE, Van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1594-602.
 - 25 Wolfe F. A reappraisal of HAQ disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 2751-61.
 - 26 Bruynesteyn K, Van der Heijde D, Boers M, Lassere M, Boonen A, Edmonds J, et al. Minimal clinically important difference in radiological progression of joint damage over 1 year in rheumatoid arthritis : preliminary results of a validation study with clinical experts. *J Rheumatol* 2001 ; 28 : 904-10.
 - 27 Goldbach-Mansky R, Lee J, McCoy A, Hoxworth J, Yarboro C, Smolen J, et al. Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Res* 2000 ; 2 : 236-43.
 - 28 El-Gabalawy HS, Golbach-Mansky R, Smith D 2nd, Arayssi T, Bale S, Gulko P, et al. Association of HLA alleles and clinical features in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 1696-705.
 - 29 Schumacher HR, Bardin T. The spondylarthropathies : classification and diagnosis. Do we need new terminologies ? *Baillière Clin Rheumatol* 1998 ; 12 : 551-65.

Le Club rhumatismes et inflammation (CRI) de la Société française de rhumatologie (SFR) a donc décidé, au travers d'une recherche documentaire, de mener une démarche systématique d'identification, de récupération et de traitement bibliographique des données publiées en matière de prise en charge des rhumatismes inflammatoires débutants sans signe diagnostic d'orientation. Après une première étape de réflexion sur la faisabilité du travail, il est apparu que la démarche ne pouvait pas aboutir sur des recommandations pratiques mais plutôt sur une analyse la plus objective possible de la littérature afin de dégager l'état des connaissances exactes en ce domaine.

La définition des mots clés permettant la sélection des articles a été effectuée par plusieurs groupes de travail et adoptée de façon unanime. La stratégie de recherche documentaire a été réalisée grâce à l'interrogation systématique de banques de données informatiques (Medline, Embase, Cochrane, etc.). Cette recherche a été faite pour des articles publiés jusqu'à décembre 2000 avec une actualisation dans la mesure du possible réalisée jusqu'en juin 2001. Dans chacun des articles de cette monographie seront détaillés d'une part les mots clés spécifiques utilisés et d'autre part le nombre d'articles obtenus pour l'analyse.

La sélection des articles a été réalisée en utilisant les recommandations de l'ANAES.

La première étape a un objectif de sélection d'articles :

- la lecture du titre est appréciée quant à son intérêt ou son utilité par rapport à la question posée. Si la réponse est non l'article est éliminé. Si la réponse est oui, le résumé est abordé ;

- à la lecture du résumé, on se pose la question de savoir si les résultats sont valides et utiles. Si la réponse est non, l'article est éliminé. Si la réponse est oui, la section matériel et méthode est approchée et l'article conservé.

Un certain nombre d'article tels que les lettres, éditoriaux ou documents publiés dans les revues sans comité de lecture ne sont naturellement pas pris en compte.

Après cette étape, l'analyse de la qualité de chaque article est effectuée par un groupe de travail composé de plusieurs membres, permettant ainsi de retenir les travaux appropriés. Les résultats sont reportés sur une grille d'analyse standardisée. Les grilles sont différentes selon qu'il s'agit d'une grille de lecture de revues de synthèse, d'un article de diagnostic, d'un article de causalité, d'un article épidémiologique ou d'un article de pronostic.

En ce qui concerne les grilles de lecture d'un article de diagnostic, ce qui est le cas le plus fréquent dans le

présent travail, les arguments suivants sont pris en compte : clarté de la définition des objectifs, qualité de la méthodologie (test étudié et comparé à un test de référence fiable et valide déterminé a priori, méthode de sélection des patients décrite, fréquence de la maladie dans l'échantillonnage étudié et correspondant aux données épidémiologiques connues, définition du terme normal), qualité de l'analyse des résultats (les caractéristiques pour le diagnostic du test sont calculées ou calculables) et utilité clinique du test.

À l'issue de ce travail, une décision d'utiliser un article est prise. Chaque article alors analysé est classé selon son niveau de preuve. Trois niveaux de preuve sont définis :

- un niveau de preuve dit « fort » correspondant à un travail dont le protocole est adapté pour répondre au mieux à la question posée, dont la réalisation est effectuée sans biais majeur, dont l'analyse statistique est adaptée aux objectifs, et dont la puissance est suffisante ;

- un niveau de preuve intermédiaire est donné à une étude de protocole similaire mais présentant une puissance nettement insuffisante en terme d'effectif ou une puissance a posteriori insuffisante et/ou des anomalies mineures ;

- un niveau faible de preuve est attribué aux autres types d'études.

Enfin, un accord est obtenu après analyse des articles selon leur niveau de preuve, entre les différents membres de chaque groupe de travail.

Après plusieurs réunions au sein du CRI, nous avons choisi de traiter sept questions distinctes qui feront ici l'objet d'un ou plusieurs articles :

- que deviennent les RID sans signe clinique d'orientation ?

- Quelle imagerie est nécessaire devant un RID en l'absence de signe clinique d'orientation (par exemple : radiographie du poumon sans signe clinique pulmonaire) ?

- Quels examens immunologiques sont utiles pour le diagnostic des RID sans signe clinique d'orientation (par exemple : anticorps antikératine, antinucléaires) ?

- Faut-il faire un typage HLA dans les RID (pour le diagnostic et/ou le pronostic) ?

- Quels examens biologiques sont nécessaires pour éliminer une atteinte viscérale dans les RID, sans signe clinique d'orientation vers une atteinte viscérale (bilan hépatique ? coagulation, etc.) ?

- Quels examens biologiques non immunologiques sont nécessaires pour éliminer une origine infectieuse (sérodiagnostics de Lyme, de parvovirus...) ou micro

cristalline dans les RID en l'absence de signe clinique d'orientation vers une telle pathologie ?

– Quand doit-on proposer une biopsie synoviale au cours des RID ?

Le présent travail n'a pas pour finalité de fournir des recommandations basées sur l'analyse de la littérature et l'avis des professionnels, mais simplement, en utilisant les critères d'analyse développés par l'ANAES, de faire une revue de la littérature disponible afin de tenter de répondre aux questions posées. Il pourra servir de base à la décision de travaux futurs, puis d'une discussion en

vue de recommandations sur la prise en charge diagnostique des rhumatismes inflammatoires débutants.

RÉFÉRENCES

- 1 Saraux A, Maillefert JF, Fautrel B, Flipo RM, Guillemin F, Kaye O, et al. Quels examens complémentaires sont proposés par les rhumatologues dans les rhumatismes inflammatoires débutants (RID) ? Résultats d'une enquête d'opinion. Rev Rhum [Éd Fr] 2000 ; 67 : 762-3.
- 2 Buchanan WW, Kean WF. Jugement clinique et médecine basée sur les preuves. Rev Rhum [Éd Fr] 2001 ; 68 : 798-800.