

Association des marqueurs de la polyarthrite rhumatoïde chez les lupiques. S'agit-il d'un rhupus?

Association of markers of rheumatoid arthritis in lupus. Is it a rhupus?

Youcef Bouchedoub^{1,2}

Kamel Djenouhat^{3,4}

Nassima Rachedi¹

Rima Babasaci^{1,2}

Lynda Ould Ali^{1,2}

Khadidja Salah^{1,2}

Rabea Kherrache^{1,2}

Mohamed Kherbeche¹

Ahlem Khelifati¹

Fatma Zohra Guernou¹

Aicha Benzitouni¹

Mounira Semmana¹

Ali Meghlaoui^{1,2}

¹ Unité d'immunologie, CHU de Blida, Algérie

² Département de médecine, Faculté de médecine, Université de Blida 1, Algérie

³ Laboratoire de biologie médicale, EHS Rouiba, Alger, Algérie

⁴ Faculté de médecine, Université Alger 1, Algérie

Résumé. Les anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP) initialement considérés comme très spécifiques pour le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde (PR), permettent de prédire le pronostic de la maladie. Cependant, ces anticorps peuvent être détectés dans d'autres maladies auto-immunes, notamment dans le lupus érythémateux systémique (LES), dont la manifestation la plus courante est l'arthrite inflammatoire, qui est souvent retrouvée dans la polyarthrite rhumatoïde aux stades précoces. L'objectif de notre étude est d'évaluer la prévalence des anticorps anti-CCP et d'analyser les profils de leurs associations avec les auto-anticorps spécifiques du lupus, afin de rechercher un éventuel syndrome de chevauchement au rhupus chez nos patients. Il s'agit d'une étude rétrospective, réalisée à l'unité d'immunologie, au CHU de Blida, Algérie, portant sur 96 patients lupiques, diagnostiqués selon les critères de l'*American college of rheumatology* (ACR). Les auto-anticorps anti-CCP ont été identifiés par la technique Elisa. L'anti-CCP était positif chez 14,56 % de nos patients, alors que les auto-anticorps anti-ADN, anti-Sm et les facteurs rhumatoïdes (FR) étaient positifs, respectivement chez 47,09 %, 35,41 % et 27,04 % de nos patients. Par ailleurs, la présence des anti-CCP avec les anti-ADN a été retrouvée chez 12,5 % des patients. Parmi les 14 avec anti-CCP+, soit 57, 14 % avaient des arthrites. Nos résultats confirment que les auto-anticorps anti-CCP ne représentent pas un critère pathognomonique de la PR, ce qui rend parfois le diagnostic différentiel avec le lupus difficile, surtout au début de la maladie.

Mots clés : , anti-CCP, anti-ADN, anti-Sm, LES, rhupus

Abstract. Anti-citrullinated cyclic peptide antibodies (ACPA) were initially considered very specific for the diagnosis of rheumatoid arthritis (RA), and can predict the prognosis of the disease. However, these antibodies can be detected in other autoimmune diseases, including systemic lupus erythematosus (SLE), the most common manifestation of which is inflammatory arthritis, which is often found in early-stage rheumatoid arthritis. The aim of our study is to evaluate the prevalence of ACPA antibodies and to analyze the profiles of their associations with autoantibodies specific to lupus, in order to look for a possible rhupus overlap syndrome in our patients. This is a retrospective study, carried out at the immunology unit, at Blida University Hospital, Algeria, involving 96 lupus patients, diagnosed according to the criteria of the *American college of rheumatology* (ACR). ACPA have been identified by the ELISA technique. ACPA was positive in 14,56% of our patients, whereas anti-DNA, anti-Sm and rheumatoid factor (RF) autoantibodies were positive, respectively in 47.09%, 35.41%, and in 26.04% of our patients. In addition, the presence of ACPA with anti DNA was found in 12.5% of patients. Of the 14 with ACPA+, 57.14% had arthritis. Our results confirm that ACPA auto-antibodies do not represent a pathognomonic criterion of RA. This sometimes makes the differential diagnosis with lupus difficult especially at the beginning of the disease

Key words: ACPA, anti-DNA, anti-Sm, SLE, rhupus

Correspondance : Y. Bouchedoub
<youc7797@yahoo.fr>

Pour citer cet article : Bouchedoub Y, Djenouhat K, Rachedi N, Babasaci R, Ould Ali L, Salah K, Kherrache R, Kherbeche M, Khelifati A, Guernou FZ, Benzitouni A, Semmana M, Meghlaoui A. Association des marqueurs de la polyarthrite rhumatoïde chez les lupiques. S'agit-il d'un rhupus? *Ann Biol Clin* 2020 ; 78(2) : 201-5
doi:10.1684/abc.2020.1518

Les anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP) étaient initialement considérés comme hautement spécifiques pour le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde (PR) [1]. Cependant, ces anticorps peuvent être détectés dans plusieurs maladies auto-immunes, comme dans le lupus érythémateux systémique (LES) [2, 3]. La fréquence et le rôle physiopathologique des anticorps anti-CCP chez les patients atteints de LES, n'ont pas été bien caractérisés. Par ailleurs, des études récentes ont montré que ces anticorps sont associés à une arthrite érosive chez les patients lupiques [3, 4]. Ces anticorps sont dirigés contre des épitopes générés par la modification post-traductionnelle, nommée déamination ou citrullination, de certaines protéines cibles par une peptidyl-arginine-déaminase (PAD), produit des résidus citrullyl de charge neutre à partir de résidus arginyl de charge positive [5].

Les patients atteints de LES présentent une tendance plus faible à développer une arthrite érosive par rapport aux patients atteints de PR. Cependant, dans certains cas d'arthrite, il peut être difficile de différencier le LES de la PR [6]. Les patients lupiques peuvent en effet présenter des atteintes articulaires très similaires à celles observées dans la PR aux premiers stades de la maladie. Il n'est donc pas rare que certains patients atteints de LES soient mal diagnostiqués au début de la maladie [5]. On note parfois la coexistence de deux ou plusieurs connectivites à la fois, chez un même patient, en particulier la PR et le LES. Cette association a été décrite pour la première fois par Shur en 1971 sous le terme de rhupus [7].

La présente étude a pour objectif d'estimer, dans un premier temps, la prévalence des auto-anticorps anti-CCP chez des patients lupiques et d'étudier, dans un deuxième temps, la signification clinique en évaluant les profils d'associations entre cet anticorps et les auto-anticorps dirigés contre l'ADN et l'antigène Sm, afin de ressortir les profils les plus évocateurs du rhupus chez nos patients lupiques.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée à l'unité d'immunologie de l'hôpital Hassiba Ben Bouali (CHU de Blida, Algérie), portant sur 96 patients suivis pour lupus érythémateux systémique, diagnostiqués selon les critères de l'*American college of rheumatology* (ACR) révisés en 1997. Les auto-anticorps anti-CCP ont été recherchés par la technique Elisa Inova Diagnostics Quanta Lite™. Le sex-ratio F/H est égal à 15, la moyenne d'âge est de 37,8 ans, avec des extrêmes allant de 10 à 72 ans. L'étude statistique a été réalisée grâce au Microsoft Excel 2010.

Résultats

Les résultats de notre étude ont montré la présence (*tableau 1*) :

- d'auto-anticorps anti-CCP chez 14,56 % des patients ;
- de facteurs rhumatoïdes (FR) chez 26,04 % des patients ;
- d'auto-anticorps anti-ADN chez 47,09 % des patients,
- d'auto-anticorps anti-Sm positifs chez 35,41 % des patients.

Par ailleurs, nous avons noté que 32 patients (33,35 %) de notre série se sont avérés positifs en au moins un marqueur de PR (AC anti CCP et ou FR).

Les résultats du *tableau 2* montrent que l'association entre l'anti-CCP et le FR était retrouvée chez 7,30 % des patients, de l'anticorps anti-CCP sans FR dans 7,30 % des cas, et du FR sans anti-CCP dans 18,75 % des cas. On note aussi que 33,35 % des patients avaient au moins un marqueur de PR, et que 66,7 % des patients de notre échantillon, n'avaient aucun anticorps spécifique du PR.

Par ailleurs dans le *tableau 3*, l'association des auto-anticorps anti-ADN avec l'anti-CCP était retrouvée chez 12 patients, ce qui représente 12,5 % des cas. Ces deux auto-anticorps étaient simultanément absents dans 49,92 % des cas. On remarque aussi que parmi les 14 patients présentant

Tableau 1. Fréquence des auto-anticorps anti-ADN, anti-Sm, anti-CCP et les FR retrouvées chez nos patients.

Auto-anticorps	Patients (n = 96)
CCP	14 (14,56 %)
FR	25 (26,04 %)
ADN	46 (47,09 %)
Sm	34 (35,41 %)

Tableau 2. Fréquences des associations des auto-anticorps anti-CCP et les FR retrouvées chez nos patients.

Auto-anticorps	Patient (n = 96)
Anti-CCP+ / FR+	7,30 %
Anti-CCP+ / FR-	7,30 %
Anti-CCP- / FR+	18,75 %
Anti-CCP- / FR-	66,7 %

Tableau 3. Fréquences des associations des auto-anticorps anti-ADN et les anti-CCP retrouvées chez nos patients.

Auto-anticorps	Patient (n = 96)
Anti-ADN + / Anti-CCP+	12,5 %
Anti-ADN + / Anti-CCP-	35,4 %
Anti-ADN- / Anti-CCP+	2 %
Anti-ADN- / Anti-CCP-	49,92 %

l'anticorps anti-CCP, deux patients seulement n'avaient pas l'anticorps anti-ADN.

Les résultats du *tableau 4* montrent que l'association de l'auto-anticorps anti-Sm avec l'anti-CCP était retrouvée chez seulement 6 patients, ce qui représente 6,25 % des cas. L'anticorps anti-CCP sans anticorps anti-Sm chez 8,33 % des patients et l'anticorps anti-Sm sans anticorps anti-CCP dans 29,12 % des cas, tandis que 56,16 % des patients de notre échantillon n'avaient aucun de ces deux auto-anticorps.

Les différents profils en auto-anticorps, anti-ADN, anti-Sm, anti-CCP, et les facteurs rhumatoïdes, retrouvés chez les 14 patients présentant l'anti-CCP, sont résumés dans le *tableau 5*.

Nous avons constaté que l'anticorps anti-ADN est présent chez 12 (cas) parmi les 14 patients avec anti-CCP positif. Ces 12 patients sont répartis en 4 profils :

- association des anticorps anti-CCP et anti-ADN retrouvée chez quatre patients ;
- association des anticorps anti-CCP, anti-ADN et anti-Sm retrouvée chez trois patients ;

Tableau 4. Fréquences des associations des auto-anticorps anti-Sm avec les anti-CCP retrouvés chez nos patients.

Auto-anticorps	Patient (n = 96)
Sm+/CCP+	6,25 %
Sm+/CCP-	29,2 %
Sm-/CCP+	8,33 %
Sm-/CCP-	56,25 %

Tableau 5. Profils des associations en auto-anticorps retrouvés chez les 14 patients positifs en anticorps anti-CCP.

Profils d'auto-anticorps	Anti-CCP	Anti-ADN	Anti-Sm	FR	Patients (n = 14)
Profil 1	+	+	-	-	4 (28,5 %)
Profil 2	+	-	+	-	0 (0 %)
Profil 3	+	-	-	+	1 (7,1 %)
Profil 4	+	+	+	-	3 (21,4 %)
Profil 5	+	+	-	+	3 (21,4 %)
Profil 6	+	-	+	+	1 (7,1 %)
Profil 7	+	+	+	+	2 (14,2 %)

Tableau 6. Les associations entre l'anti-CCP avec l'arthrite, retrouvées chez nos patients.

Auto-anticorps	Présence d'arthrite	Absence d'arthrite	Total
Anti-CCP+	08	06	14
Anti-CCP-	23	59	82
Total	31	65	96

– association des anticorps anti-CCP, ADN, et le FR retrouvée chez trois patients ;

– association des anticorps anti-CCP, anti-ADN, anti-Sm et FR retrouvée chez deux patients.

Par ailleurs, le profil de l'association des auto-anticorps anti-CCP avec le FR et l'anti-Sm simultanément a été retrouvé chez seulement un patient, ce qui représente 7,1 % des cas.

Aucun patient n'avait l'association de l'anti-CCP et de l'anti-Sm sans les autres auto-anticorps.

On remarque aussi qu'un seul patient seulement présente l'association anti-Sm/anti-CCP, sans l'anti-ADN, et que 7 patients avaient une association anti-ADN/anti-CCP, sans anti-Sm.

Cela prouve que l'anti-CCP est fortement associé à l'anti-ADN, par rapport à l'anti-Sm.

Comme le rhupus est caractérisé par la présence d'au moins un marqueur du lupus (ADN et Sm) avec un marqueur du PR (anti-CCP), les profils les plus évocateurs de ce syndrome sont : le profil 7 qui est le plus évocateur de rhupus avec 2 patients, suivi par le profil 4 avec 3 patients, puis les profils 5 et 6 avec 1 patient chacun. Enfin, les profils 1 et 3 avec respectivement 4 et 1 patients, ce qui donne au total 14 patients lupiques qui peuvent être considérés comme des cas de rhupus.

En plus de ces profils d'association des anticorps, les résultats du *tableau 6* montrent que l'arthrite est observée chez 31 patients soit 32,3 % des cas. Huit patients parmi les 14 présentant l'anti-CCP, soit 57,14 % avaient des arthrites, tandis que seulement 23 patients parmi les 82 patients sans anti-CCP avaient des arthrites, ce qui représente 28,84 % des cas. Cette fréquence est élevée, mais non significative de l'arthrite chez les patients présentant l'anti-CCP par rapport aux malades sans anti-CCP ($p = 0,176$; $OR = 1,95$).

Discussion

Les anticorps anti-CCP sont aujourd'hui reconnus pour leur très bonne spécificité dans la PR. Ils sont associés à l'attribution de 3 points quant à leur présence à un taux élevé dans le cadre des critères ACR/EULAR 2010. On sait toutefois qu'il ne s'agit pas d'un critère pathognomonique pour cette pathologie. Leur présence a été signalée, par quelques équipes, dans d'autres connectivites. La fréquence est beaucoup plus faible dans le lupus, 5 patients sur 31 ont présenté l'anti-CCP, soit 16,1 % des cas [6].

Nos résultats montrent que 14,56 % de nos patients présentent l'anti-CCP, ce qui corrobore avec une étude chinoise où la prévalence des anti-CCP était de 13,8 % (19/138) chez les patients chinois atteints de LES [9, 10]. Une autre étude brésilienne a montré que 13,7 % des patients avaient des anti-CCP positifs [11]. Un taux beaucoup plus faible a été

retrouvé chez des patients lupiques iraniens, de l'ordre de 4,7 %. Chez ces mêmes patients, les taux d'anti-CCP étaient plus élevés chez les patients atteints d'arthrite par rapport à ceux sans arthrite [6]. Par ailleurs, une étude tunisienne réalisée sur 50 patients lupiques a montré que 6 % seulement avaient l'anticorps anti-CCP et que 18 % ont présenté au minimum un marqueur sérologique de PR dans leurs sérums [8]. Ce taux est plus bas que celui retrouvé dans notre étude où 33,35 % de patients parmi les 96 lupiques ont présenté au moins un marqueur de PR.

À noter que les anticorps anti-CCP sont utiles dans le diagnostic des patients atteints de PR précoce et ont été inclus dans les critères de classification ACR/EULAR 2010 pour la PR. Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde présentant des titres élevés d'anticorps anti-CCP sont susceptibles d'avoir une maladie plus agressive et une probabilité plus élevée d'évolution défavorable, avec des lésions articulaires.

L'association la plus fréquente des anti-CCP avec les autres auto-anticorps est celle observée avec l'anti-ADN, chez 12 patients, parmi les 14 patients avec anti-CCP positif, répartis en quatre profils. Ces quatre profils sont souvent retrouvés dans le syndrome de chevauchement entre le lupus érythémateux disséminé et la polyarthrite rhumatoïde, appelé syndrome rhupus.

La coexistence de deux maladies auto-immunes inflammatoires chez le même patient n'est pas un évènement rare, mais le rhupus l'est en revanche relativement. C'est en 1960 que Toone a rapporté le premier cas de cette association, qui décrit la présence de cellules SLE dans le sérum de 15 patients atteints de PR. Par la suite, une série de publications comprenant environ 60 cas décrits comme « rhupus » ont été rapportés dans les années 1960 et 1970. La condition est définie comme la présence simultanée chez le même patient atteint de polyarthrite symétrique érosive des symptômes et signes de LES et la détection des anticorps de haute sensibilité et spécificité pour les deux maladies chez le même patient (anti-CCP, FR concernant la PR, et ANA, anti-ADN, et anti-Sm concernant le LES). Dans de nombreux cas, il est difficile de faire la différence entre des patients atteints de LES avec arthrite érosive ou une PR avec des manifestations extra-articulaires [12].

Une seule série mexicaine a rapporté un nombre élevé de 22 cas de rhupus [13]. Les principaux diagnostics différentiels sont la PR avec des atteintes extra-articulaires, LES avec polyarthrite ou bien une connectivite mixte. Le diagnostic de rhupus est alors porté quand aucune de ces pathologies ne remplit ses critères diagnostiques.

Bien que les anticorps anti-CCP soient aujourd'hui reconnus pour leur très bonne spécificité dans la PR, ils sont associés à l'attribution de 3 points quant à leur présence à taux élevé dans le cadre des critères ACR/EULAR 2010. On sait toutefois qu'il ne s'agit pas d'un critère pathogno-

monique de la PR, leur présence a été signalée dans d'autres connectivites et la fréquence est beaucoup plus faible dans le lupus. La prévalence des anti-CCP au cours de la PR (86 %) est significativement supérieure à leur prévalence au cours du rhupus (57 %) qui est significativement supérieure à leur prévalence au cours du LES (4,5 %) [14].

Les anticorps dirigés contre le fragment Fc des IgG (FR) sont le plus souvent des anticorps d'isotype IgM [15]. Auparavant, il s'agissait du marqueur biologique essentiel du diagnostic de la PR, mais on peut les rencontrer dans d'autres maladies systémiques [14]. Ce test est positif chez environ 20 % des patients lupiques, plus fréquemment chez les lupiques ayant débuté après 50 ans. Par ailleurs, nos résultats montrent que 25,30 % des patients présentent le FR.

Sur le plan clinique, les patients sont le plus souvent déjà suivis pour PR, puis développent secondairement des signes de LES. Parfois, ils se présentent pour des signes de PR et de LES simultanés, les signes de LES sont rarement au premier plan. Les symptômes classiques de la PR sont prédominants et précèdent ceux du LES dans le temps. Les nodules rhumatoïdes sont particulièrement fréquents, on les trouve dans 40 % des cas [13, 16].

Les manifestations cliniques du LES qui se voient fréquemment dans le rhupus sont l'atteinte cutanée avec photosensibilité, l'érythème du visage, l'alopécie ; l'atteinte hématologique avec leucopénie et thrombopénie et la sérite avec pleurésie ou péricardite. Les atteintes neurologique et rénale sont plus rares [17, 18].

Dans de nombreux cas, il est difficile de différencier les patients atteints de rhupus, parmi ceux atteints de LES avec arthrite érosive ou PR avec des manifestations extra-articulaires, ou encore de maladie mixte du tissu conjonctif (MCTD). Panush *et al.* ont rapporté, sur une série de 7 000 patients évalués sur 11 ans, six patients qui remplissaient les critères cliniques établis par l'*American college of rheumatology* (ACR) pour les deux maladies [16].

Conclusion

Initialement considérés comme hautement spécifiques de la PR, les anticorps anti-CCP étaient retrouvés avec une fréquence relativement élevée, de l'ordre de 14,56 %, chez les patients lupiques de notre série, ce qui confirme que ces auto-anticorps ne représentent pas un critère pathognomonique de la PR. Parmi les 14 patients avec anti-CCP positif, 12 avaient l'anticorps anti-ADN. Par ailleurs, sur le plan clinique, 8 patients parmi les 14 présentant l'anti-CCP avaient des arthrites, ce qui correspond à 57,14 % des cas. Cela prouve la difficulté du diagnostic entre LES et PR, en effet 66,7 % des patients lupiques n'avaient aucun marqueur du PR (FR, anti-CCP). La recherche d'autres mar-

queurs spécifiques du lupus est indispensable pour éliminer un syndrome de chevauchement (rhupus) et pour différencier ces deux pathologies, surtout au début de la maladie, car des manifestations articulaires très similaires à celles observées dans la PR peuvent exister chez les patients lupiques. Seul un suivi attentif et prolongé révélera la valeur clinique réelle de ces marqueurs chez chaque patient lupique individuellement. La signification à long terme d'une positivité isolée des anti-CCP dans le sérum de patients lupiques doit faire l'objet d'autres études. Des études de recherche et une collaboration entre cliniciens et immunologistes s'avèrent nécessaires pour établir des critères spécifiques pour cette pathologie.

Des questions se posent au clinicien devant des manifestations immunologiques et cliniques évocatrices d'un lupus : s'agit-il d'un lupus isolé ou d'une forme de chevauchement avec une PR ?

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

1. Suzuki K, Sawada T, Murakami A, Matsui T, Tohma S, Nakazono K. High diagnostic performance of ELISA detection of antibodies to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2003 ; 32(4) : 197-204.
2. Schellekens GA, Visser H, de Jong BAW, van den Hoogen FJH, Hazes JMW, Breedveld FC. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 155-63.
3. Vannini A, Cheung K, Fusconi M, Stammen-Vogelzangs J, Drenth JP, Dall'Aglia AC. Anti-cyclic citrullinated peptide positivity in non-rheumatoid arthritis disease samples: citrulline-dependent or not? *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66(4) : 511-6.
4. Mediwake R, Isenberg DA, Schellekens SA, van Venrooi WJ. Use of anti-citrullinated peptide and anti-RA33 antibodies in distinguishing erosive arthritis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001 ; 60 : 67-8.
5. Nienhuis RL, Mandema E, Hijmans W. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis; the antiperinuclear factor. *Ann Rheum Dis* 1964 ; 23(4) : 302-5.
6. Seyedeh Tahereh F, Pedram P, Mahmood A, Seyed A, Tehrani B. Role of anti-CCP in arthritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rhum Res J* 2017 ; 2(3) : 97-101.
7. Schur PH. *Systemic lupus erythematosus in Cecil-Loeb textbook of medicine*. Philadelphia, PA : USA : Sanders, 1971, p. 821
8. Feki S, Marzouk R, Masmoudi H, Hachicha A, Tlijani Z, Bahloul H, *et al.* Lupus érythémateux systémique : profil sérologique des auto-anticorps autres qu'anti-nucléaires et spectre des maladies auto-immunes associées. *Rev Med Interne* 2017 ; 38(Suppl. 2) : A173.
9. Zhao Y, Li J, Li XX, Li C, Li L, Li ZG. What can we learn from the presence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in systemic lupus erythematosus? *Joint Bone Spine* 2009 ; 76 : 501-7.
10. Zhao Y, Jing Li, Xiao-Xia Li, Chun Li, Lin Li, Zhan-Guo Li. Anticorps anti-peptides cycliques citrulinés dans le lupus érythémateux systémique. *Revue du rhumatisme* 2009 ; 76(9) : 873-80.
11. Payet J, Goulvestre C, Bialé L, Avouac J, Wipff J, Job-Deslandre C, *et al.* Anticyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid and non rheumatoid rheumatic disorders : experience with 1162 patients. *J Rheumatol* 2014 ; 41(12) : 2395-402.
12. Martinez JB, Valero JS, Bautista AJ, Restrepo JF, Matteson EL, Rondon F, *et al.* Erosive arthropathy: clinical variance in lupus erythematosus and association with anti-CCP case series and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2007 ; 25 : 47-53.
13. Simon JA, Granados J, Cabiedes J, Morales JR, Varela JA. Clinical and immunogenetic characterization of Mexican patients with rhupus. *Lupus* 2002 ; 11(5) : 287-92.
14. Amezcua-Guerra LM, Springall R, Marquez-Velasco R, Gómez-García L, Vargas A, Bojalil R. Presence of antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients with rhupus: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* 2006 ; 8(5) : R144.
15. Chirazzi N, Reeves WH. *Textbook of the autoimmune diseases*. Lippincott : Williams & Wilkins, 2000.
16. Panush RS, Edwards NL, Longley S, Webster E. Rhupus syndrome. *Arch Intern Med* 1988 ; 148(7) : 1633-6.
17. Cohen MG, Webb J. Concurrence of rhumatoïde arthritis and systemic lupus erythematosus: report of 11 cases. *Ann Rheum Dis* 1987 ; 46 : 853-8.
18. Brand CA, Rowley MJ, Tait BD, Muirden KD, Whittingham SF. Coexistent rhumatoïde arthritis and systemic lupus erythematosus: clinical, serological, and phenotypic features. *Ann Rheum Dis* 1992 ; 51 : 173-6.