

Investigation en première intention des principaux signes d'appel des maladies systémiques auto-immunes

First-line investigation of the main signs and symptoms of systemic auto-immune disorders

Roufosse F.

Service de Médecine interne, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

RESUME

Les manifestations cliniques inaugurales les plus fréquentes des maladies auto-immunes systémiques que sont le lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie, le syndrome de Sjögren et les dermatopolymyosites sont communes, incluant le phénomène de Raynaud, un syndrome sec, des polyarthralgies et des lésions cutanées. Outre une anamnèse et un examen physique attentifs, certaines investigations paracliniques de première ligne sont utiles pour distinguer une affection auto-immune des autres situations plus fréquentes où ces signes et symptômes peuvent survenir et donc permettre une orientation sélective et précoce des patients qui le nécessitent vers un centre spécialisé. Ces investigations sont présentées dans ce manuscrit. Leur méthodologie, leur valeur diagnostique ainsi que leurs limites sont discutées.

Rev Med Brux 2019 ; 40 : 247-52

ABSTRACT

The most frequent presenting clinical manifestations of systemic auto-immune diseases, namely systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, Sjögren's syndrome, and dermatopolymyositis, are common, and include Raynaud's phenomenon, sicca syndrome, polyarthralgia, and cutaneous lesions. Besides a thorough clinical examination, some first-line investigations are useful for distinguishing auto-immune disorder from more frequent conditions where these symptoms and signs may be present, and hence for early selection and referral of patients who require expert management to a specialized center. These investigations are presented herein. Their methodology, diagnostic value and limitations are discussed.

Rev Med Brux 2019 ; 40 : 247-52

Key words : Raynaud's syndrome, sicca syndrome, polyarthralgia, systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome, systemic sclerosis

INTRODUCTION

Les maladies systémiques auto-immunes regroupées sous le terme anglais AARD (*antinuclear-antibody (ANA)-associated rheumatic diseases*) incluent principalement le lupus érythémateux disséminé (LED), le syndrome de Sjögren (SS), la sclérose systémique ou sclérodermie, les (dermato-)polymyosites et les connectivites mixtes. Les manifestations cliniques inaugurales les plus fréquentes de ces affections sont souvent communes, mais peuvent aussi se rencontrer dans de nombreuses *autres situations cliniques et psychologiques*. Il est dès lors important d'identifier les patients chez qui une maladie auto-immune est plus probable afin d'aboutir à un diagnostic précoce,

dans le but d'initier un traitement le cas échéant avant le développement de complications graves ou irréversibles. L'examen clinique est très important à cet égard, car certaines caractéristiques et associations de symptômes et signes sont relativement spécifiques¹ et doivent faire évoquer certains diagnostics. L'étape suivante consiste à initier une mise au point de ces manifestations au moyen d'examens paracliniques. Les principales investigations de première ligne sont détaillées ci-dessous.

PHENOMENE DE RAYNAUD

Dans le cadre des maladies auto-immune systémiques, le phénomène de Raynaud traduit des

perturbations structurelles de la microcirculation (remodelage). Ces perturbations se manifestent cliniquement de manière assez évidente au niveau des doigts (circulation terminale) où elles sont particulièrement faciles à mettre en évidence car les capillaires du derme papillaire sont très superficiels et orientés de façon plane et horizontale au niveau du lit de l'ongle. Lorsque ces capillaires sont très dilatés, ils peuvent même parfois être observés à l'œil nu, mais le plus souvent il est nécessaire d'employer un appareil agrandissant.

L'examen le plus courant est la capillaroscopie qui consiste à regarder le lit de l'ongle (sur lequel on dépose une goutte d'huile) au moyen d'une lentille (microscope) qui permet un agrandissement de 200X. Certains centres sont équipés de la vidéo-capillaroscopie, où la capillaroscopie est réalisée au moyen d'une sonde couplée à une fibre optique (vidéo digitale) qu'on peut donc promener sur le doigt du patient². Dans tous les cas, on recommande de visualiser les ongles des 4 doigts (sans le pouce) des deux mains. Il est plus difficile de visualiser la microcirculation chez les sujets dont la peau est foncée et l'interprétation peut être plus délicate dans ces conditions. Dans les conditions normales, les capillaires du lit de l'ongle ont une distribution homogène, répartis parallèlement et de façon équidistante les uns des autres, orientés en épingle à cheveux dont la boucle serait distale. En cas d'altération structurelle des micro-vaisseaux, on peut observer une série de modifications, incluant des dilatations capillaires avec ou sans œdème

adjacent, des zones hémorragiques (extravasation des globules rouges), une raréfaction des vaisseaux (plages désertes) et de la néovascularisation (bouquets anarchiques de micro-vaisseaux souvent plus perméables et donc sièges d'hémorragies).

La maladie auto-immune par excellence où l'altération des micro-vaisseaux est à l'avant plan est la sclérodermie. On distingue des " patterns " capillaroscopiques en fonction de la sévérité de l'atteinte³. Les perturbations capillaroscopiques sont décrites dans le tableau. Les anomalies capillaroscopiques ont un double intérêt diagnostique et pronostique dans la sclérodermie. En effet, la présence d'une capillaroscopie perturbée représente un item parmi les critères diagnostiques de cette affection et compte également parmi les éléments qui doivent faire suspecter une sclérodermie " précoce " chez un patient atteint du phénomène de Raynaud (VEDOSS, *Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis*). L'association d'un pattern sclérodermique à la capillaroscopie et d'un auto-anticorps spécifique (anti-centromère ou anti-Topo1) constitue un puissant facteur prédictif pour le développement d'une sclérodermie chez un sujet consultant pour phénomène de Raynaud en l'absence d'autres signes cliniques ou critères diagnostiques de cette affection⁴. Les méga-capillaires sont d'ailleurs presque pathognomoniques de la sclérodermie. A l'inverse, l'absence de pattern " sclérodermique " à la capillaroscopie chez un sujet tout venant atteint d'un phénomène de Raynaud isolé permet d'exclure raisonnablement une sclérodermie⁵. Au plan

Tableau : Apport de la capillaroscopie et de la recherche de FAN.

Capillaroscopie : Patterns		
	Aspect des capillaires	Architecture globale
Précoce (" early ")	Quelques dilatations et/ou micro-hémorragies	Préservée Pas de perte de capillaires
Actif	Dilatations plus nombreuses et importantes (méga-capillaires) nombreuses zones hémorragiques	Légère désorganisation perte modérée de capillaires (plages désertes)
Tardif	Néovascularisation vaisseaux ramifiés et en bouquets dilatations et micro-hémorragies absentes	Désorganisation complète plages désertes nombreuses
Facteurs anti-nucléaires (FAN)		
Titre	Seuil de positivité 1/160	Probabilité que l'identification sera positive plus élevée à partir d'un titre de 1/320
Anti-dsDNA	Spécifique du lupus érythémateux disséminé	Le taux peut chez certains patients représenter un marqueur de l'activité de la maladie
Anti-ENA	" <i>Extractable nuclear antigens</i> "	Identification de la protéine spécifique ciblée par le FAN
Anti-Sm	Lupus érythémateux disséminé	
Anti-SSa	Syndrome de Sjögren	Parfois retrouvé dans d'autres maladies auto-immunes (par ex. sclérodermie, lupus)
Anti-Scl70 (Topo1)	Sclérodermie systémique	Surtout dans la forme cutanée diffuse
Anti-centromères	Sclérodermie systémique	Surtout dans la forme cutanée limitée (anciennement CREST)

pronostique, plusieurs études suggèrent que la gravité des anomalies capillaroscopiques présentes au moment du diagnostic a une valeur prédictive pour une série de complications dans la sclérodermie. Ainsi, la raréfaction des vaisseaux est associée au développement et/ou à la progression d'ulcères digitaux, de la fibrose cutanée, de l'hypertension pulmonaire et de l'atteinte pulmonaire, tandis que la néoangiogenèse est associée uniquement à la progression de l'atteinte vasculaire pulmonaire. Ces associations ne résistent cependant pas toutes à l'analyse multivariée et une étude récente a montré que c'est surtout la façon dont les anomalies capillaroscopiques évoluent au cours du temps qui conditionne le pronostic⁶. En effet, une réduction du nombre de capillaires au cours du temps est associée à la survenue de nouveaux ulcères digitaux et de progression de la maladie dans son ensemble (fibrose cutanée, hypertension pulmonaire). Cette étude prospective, qui a montré des modifications longitudinales des anomalies capillaroscopiques chez la moitié des patients atteints de sclérodermie, souligne l'intérêt de répéter les capillaroscopies au cours du temps (annuellement) afin d'identifier les patients sclérodermiques le plus à risque de progression défavorable et qui pourraient bénéficier d'une intensification thérapeutique plus précoce dans l'espoir de réduire la sévérité des complications (par exemple, intensification du traitement du phénomène de Raynaud en cas de progression des zones avasculaires pour prévenir le développement de nouveaux ulcères digitaux très invalidants).

Outre l'association avec une série de complications, la raréfaction capillaire constitue l'anomalie capillaroscopique la plus fortement associée à la mortalité (toutes causes confondues) chez les sujets présentant un phénomène de Raynaud, quelle que soit la pathologie associée⁷. Ceci pourrait s'expliquer en partie par l'observation récente, sur une cohorte de 39 patients sclérodermiques avec une fonction cardiaque étiquetée de normale, d'une association significative entre le score "avasculaire" à la capillaroscopie et l'existence d'une atteinte de la microcirculation cardiaque (dysfonctionnement microvasculaire coronarien)⁸, probablement liée à un appauvrissement progressif du lit microvasculaire du myocarde suite au remodelage structurel. Ainsi, la capillaroscopie constitue non seulement un examen peu coûteux et non invasif pour aider au diagnostic et à la prédiction de complications spécifiques de la sclérodermie, mais pourrait renseigner sur la qualité de la microcirculation globale, tant dans la sclérodermie que dans d'autres affections auto-immunes.

En ce qui concerne les patients souffrant d'un phénomène de Raynaud dans le cadre des autres maladies auto-immunes systémiques, les anomalies capillaroscopiques peuvent être similaires au pattern "sclérodermique" (surtout dans la dermatopolymyosite où on peut observer des mégacapillaires et des plages désertes), mais le plus souvent elles sont moins spécifiques. Dans le LED, on retrouve des anomalies chez environ la moitié des patients, avec des vaisseaux

tortueux, ramifiés, de calibre variable et siège d'hémorragies qui peuvent régresser partiellement ou totalement en phase quiescente de la maladie⁹.

SYNDROME SEC

La xérostomie et la xérophtalmie se rencontrent souvent dans le cadre de maladies auto-immunes systémiques, constituant les principaux symptômes du syndrome de Sjögren, qu'il soit primaire ou secondaire (s'inscrivant alors dans le cadre d'autres maladies auto-immunes)¹⁰. Elles résultent de la dysfonction et de la destruction progressive des glandes salivaires et lacrymales dans un contexte inflammatoire. L'origine auto-immune éventuelle doit être distinguée d'une série d'autres causes de syndrome sec non immuno-médiées, bien plus fréquentes et non reprises ici. La nature et le faisceau de plaintes associées¹ ainsi que la biologie sanguine constituent les éléments clés à cet égard.

En pratique courante, la xérophtalmie est plus facile à objectiver que la xérostomie. La xérophtalmie peut être objectivée au moyen du test de Schirmer et indirectement à travers des investigations permettant d'évaluer la qualité du film lacrymal et/ou les conséquences de cette sécheresse. Le test de Schirmer, généralement réalisé sans agent anesthésiant, consiste à mesurer le nombre de millimètres parcourus par les larmes sur une bandelette de papier buvard déposé pendant cinq minutes dans le cul-de-sac conjonctival inférieur. Une hauteur de moins de 5 mm est considérée comme anormale et témoigne d'un manque de larmes. Ce test reste imparfait car il peut générer un larmolement réactionnel et en début de maladie surtout, un larmolement excessif est possible. Lorsque la qualité des larmes est altérée, le film lacrymal qui recouvre la sclère se disloque plus rapidement en l'absence de clignement qu'en présence de larmes normales. Cette propriété est explorée avec la mesure du " *break-up time* ", ou temps de rupture du film lacrymal, qui est d'au moins dix secondes chez le sujet normal. Enfin, une xérophtalmie persistante finit par altérer la surface de l'œil avec une dévitalisation des cellules épithéliales qui la tapissent, favorisant l'apparition d'une kératite ponctuée superficielle. En ophtalmologie, la détection des cellules en souffrance et des zones dévitalisées voire acellulaires est facilitée par l'instillation de gouttes colorées (fluorescéine ou vert de lissamine) ; on détermine le score de van Bijsterveld en fonction de l'étendue des lésions (score de 0 à 3 selon qu'on observe des petites ponctuations éparses, de nombreuses petites ponctuations, des zones de confluence et ce dans 3 régions de la surface de l'œil). Lorsque ce score est égal ou supérieur à 4, il est considéré comme significativement altéré.

L'objectivation de la xérostomie (quantification du flux salivaire par sialométrie) est plus laborieuse et est donc rarement faite. Cependant, à l'examen clinique, elle est parfois évidente avec une muqueuse buccale mate et visiblement sèche, une absence de salive dans le lac sublingual, une langue fissurée, parfois dépaillée et de la perlèche. Comme la

xérophtalmie, la xérostomie a des conséquences locales fréquentes telles que des candidoses et des caries (surtout au niveau du collet des dents). Pour investiguer l'atteinte des glandes salivaires, on a plus souvent recours à des examens anatomiques et fonctionnels qui ont une série de limitations. Les glandes salivaires principales (parotides et sous-mandibulaires) peuvent être explorées par imagerie morphologique, principalement l'échographie et la résonance magnétique nucléaire et par scintigraphie. Cette dernière, bien que seul examen d'imagerie longtemps intégré dans les critères diagnostiques de SS (et donc parfois réalisé dans le seul but de remplir les critères), manque de sensibilité et surtout de spécificité¹¹. La scintigraphie des glandes salivaires permet d'étudier de façon dynamique le fonctionnement des principales glandes salivaires. Elle consiste à injecter un traceur (99mTc-Pertechnetate) qui se concentre dans ces glandes (phase d'accumulation du traceur), suivi de l'administration de citron pour étudier la phase sécrétoire. On quantifie l'accumulation et la sécrétion maximales, ainsi que l'activité buccale avant et après stimulation. Une étude récente conduite sur 237 patients présentant une xérostomie a montré que même si les valeurs d'accumulation et de sécrétion sont significativement plus basses chez les sujets atteints de SS, cet examen a un pouvoir discriminatif faible par rapport aux autres causes de sécheresse buccale¹². Les altérations scintigraphiques ne sont plus incluses dans les critères diagnostiques les plus récents de l'ACR/EULAR, mais elles sont encore reprises dans les critères permettant l'obtention d'une reconnaissance en tant que pathologie lourde auprès de l'INAMI.

Les anomalies observées en imagerie classique semblent plus spécifiques et d'importantes avancées ont été faites dans la caractérisation par échographie des glandes salivaires principales¹³. Cet examen permet d'observer les principales anomalies structurelles de manière non invasive, sans irradiation et peu coûteuse. Pour autant que l'échographiste soit expérimenté, il est possible de soupçonner un SS sur base d'une série d'éléments suggestifs : tuméfaction, hypoéchogénicité globale, hétérogénéité des glandes salivaires avec zones hypo- et bandes hyperéchogènes (dites de réverbération) et contour mal-défini des glandes. Dans le SS primaire, les glandes sous-mandibulaires sont souvent atteintes avant les parotides, donc l'échographie faite à visée diagnostique devrait porter sur l'ensemble des glandes salivaires. Plusieurs travaux ont montré que cet examen est plus performant que la scintigraphie et l'est autant voire plus que la sialographie (injection d'un produit de contraste iodé dans le canal excréteur des parotides), beaucoup plus invasive et associée à une morbidité postprocédure justifiant qu'elle ne soit plus réalisée aujourd'hui¹¹. Actuellement, une série de raffinements apportés à l'échographie sont en cours d'évaluation quant à leur performance diagnostique (Döppler couleur, Döppler pulsé afin de visualiser l'accroissement de la vascularisation de la parotide en cas de SS, sonoélastographie), afin de trancher sur la place de cet examen parmi les critères diagnostiques dans les

futures révisions¹³. Etant donné la performance de l'échographie dans l'examen d'organes superficiels comme les glandes salivaires, la résonance magnétique nucléaire (performante mais plus contraignante) n'a pas beaucoup de place dans la mise au point d'un syndrome sec buccal. Elle ne permet par ailleurs pas plus que l'échographie de distinguer les lésions parotidiennes bénignes et malignes, lorsqu'un patient atteint du SS développe une masse indolore suspecte de lymphome secondaire.

La biopsie des glandes salivaires accessoires, dont le but est de rechercher la présence d'amas lymphocytaires suggestifs d'un SS, se pratique sous anesthésie locale généralement au niveau de la face interne de la lèvre inférieure¹⁴. Ces petites glandes sont superficielles et donc facilement accessibles à la biopsie, mais elles ont un rapport anatomique étroit avec les petites branches sensibles du nerf mentonnier à l'endroit où la biopsie est habituellement pratiquée. L'intérêt de ce geste invasif devrait être déterminé par un médecin spécialisé dans la prise en charge de cette affection. En effet, la biopsie n'est pas dénuée d'effets secondaires. Environ 10 % des sujets ont des complications transitoires (hémorragie, gonflement, douleur, zone d'anesthésie) et 10 % présentent des complications persistantes sous forme de douleur et de zone d'anesthésie.

L'APPORT DE LA BIOLOGIE SANGUINE

L'objectif de ce manuscrit n'est pas de détailler les types d'auto-anticorps et leur signification, mais d'apporter quelques notions utiles sur la façon d'interpréter des résultats observés sur une prise de sang de première intention. La recherche d'un facteur antinucléaire (FAN) sérique représente une étape primordiale dans la mise au point d'une maladie systémique auto-immune mais elle doit être faite en intégrant ses limitations. Si on peut dire qu'il n'existe pas de lupus systémique sans FAN, à l'inverse, la détection d'un FAN ne signifie en aucun cas qu'une maladie auto-immune est à l'origine des plaintes du patient. Le taux de faux positifs est non négligeable chez les sujets sains et dans une série de situations pathologiques non auto-immunes. Parmi ces dernières, on trouve notamment des infections principalement virales (HBV, EBV, CMV...), des néoplasies et la prise de certains médicaments (bêtabloquants, anti-TNF...)¹⁵. Dans la population générale, les FAN sont positifs au screening (seuil de 1/80) dans environ 20 % des cas, avec une prévalence plus élevée chez les femmes. De plus, la proportion de sujets porteurs d'un FAN augmente avec l'âge, atteignant 35 % chez les femmes de plus de 65 ans¹⁶. Une étude portant sur 232 patients référés à une consultation spécialisée en rhumatologie pour un FAN positif a montré que 90 % des sujets investigués n'avaient pas de maladie auto-immune, témoignant du manque de rentabilité de cet examen si la probabilité pré-test d'une telle affection est faible¹⁷. La prévalence de FAN est plus basse si on règle le seuil de positivité à 1/160 (tableau) et il a été démontré que plus le taux est élevé (1/320 ou plus), plus les chances

d'identifier des auto-anticorps spécifiques, qui participeront à affiner le futur diagnostic, sont élevées. Néanmoins, il arrive qu'on observe des taux extrêmement élevés chez des sujets sains sans qu'aucune maladie auto-immune ne se développe, même après des années de suivi. L'étape suivante après la détection d'un FAN positif consiste à déterminer contre quel composant antigénique spécifique contenu dans le noyau il est dirigé. Les cibles recherchées dans un premier temps sont l'ADN double brin (anti-dsDNA) et les " *extractable nuclear antigens* " (anti-ENA). Il s'agit d'une étape importante dans le diagnostic et la classification des maladies auto-immunes car certains anticorps ont une valeur diagnostique pour une maladie spécifique (tableau).

Les paramètres inflammatoires non spécifiques (CRP et VS) peuvent être intéressants pour une série de raisons. On observe classiquement une dissociation VS-CRP, avec une VS très élevée et une CRP (presque) normale, dans les " connectivites " systémiques. Ceci traduit souvent l'existence d'une élévation importante du taux des immunoglobulines sériques (interférant avec la sédimentation des globules rouges), ce qui doit faire évoquer un LED ou un SS. Une élévation de la CRP dans le cadre d'un LED est atypique à tel point qu'elle doit faire évoquer avant tout une infection, à plus forte raison si le patient est immunodéprimé. L'électrophorèse des protéines sériques est utile pour détecter cette hypergammaglobulinémie polyclonale, mais aussi une chute du taux d'albumine qui doit faire suspecter une atteinte rénale dans le LED. Le dosage des facteurs du complément, plus spécifiquement C3, CD4, CH50 et C3d (ce dernier est un produit de dégradation lorsque le facteur C3 est engagé dans la cascade d'activation), est utile car il traduit l'activité de la maladie au cours du LED (on observe en cas de consommation du complément une chute de C3, C4 et CH50, et une augmentation du rapport C3d/C3). Par ailleurs, une consommation du complément représente un facteur de risque pour le développement de lymphome chez les sujets atteints de SS et ces patients peuvent donc faire l'objet d'un suivi adapté.

LE CHOIX ET L'INTERPRETATION DES AUTRES INVESTIGATIONS SONT UNE AFFAIRE DE SPECIALISTE

Les maladies auto-immunes systémiques s'accompagnent souvent de polyarthralgies et/ou de lésions cutanées. Il arrive que ces symptômes aient une présentation fort évocatrice d'une pathologie spécifique (par exemple, mains de Jaccoud et/ou rash malaire dans le LED), mais ces situations sont plutôt minoritaires.

Dans la majorité des cas les atteintes articulaires sont diffuses, symétriques et distales et consistent soit en simple polyarthralgies soit en une polyarthrite non érosive¹⁸. Il existe aussi des tendinopathies et des ténosynovites. La scintigraphie osseuse, souvent

pratiquée pour explorer les polyarthralgies, manque de sensibilité et de spécificité pour l'inflammation articulaire qui est souvent légère ou modérée dans ces pathologies. On a recours de plus en plus souvent à l'échographie des mains et des poignets, qui permet de détecter des minimes épanchements articulaires, des synovites et ténosynovites, des érosions et dans le cas de la sclérodermie, un épaississement hyperéchogène des gaines tendineuses des fléchisseurs des doigts et du *retinaculum* des extenseurs des doigts¹⁹. Cet examen est peu coûteux, non irradiant, mais opérateur-dépendant. Sa pratique est enseignée de plus en plus en cours de spécialisation en rhumatologie. La résonance magnétique nucléaire est également un outil très sensible pour détecter des anomalies au niveau des structures articulaires et avoisinantes. Comme pour l'arthrite rhumatoïde (AR), la détection précoce d'inflammation articulaire pourrait être mise à profit pour initier des traitements dont le but est de modifier le cours naturel de la maladie (fenêtre d'opportunité, avant le développement de lésions et d'un handicap irréversibles). Cependant, vu le caractère souvent non destructeur de l'arthrite dans le contexte de ces affections, à l'inverse de l'AR, l'intérêt clinique de l'imagerie n'a pas encore été clairement défini.

La réalisation d'une biopsie de lésions cutanées peut apporter des renseignements intéressants surtout dans certaines présentations, notamment en présence de purpura (palpable surtout) ou d'un livedo, qui doivent faire suspecter une composante vasculitique ou un syndrome anti-phospholipides surajouté. Les indications doivent être posées en milieu spécialisé de façon multidisciplinaire avec une définition claire de ce qu'on en attend. La biopsie en peau saine peut s'avérer un complément utile dans une suspicion de LED débutant quand les critères diagnostiques ne sont pas remplis, car le dépôt continu d'IgG à la jonction dermo-épidermique (appelée bande lupique) a une spécificité élevée lorsqu'il est présent.

CONCLUSION

Les médecins généralistes ont une place importante dans l'initiation de la mise au point de symptômes évocateurs d'une éventuelle maladie auto-immune systémique, tels qu'un phénomène de Raynaud récent, un syndrome sec, des polyarthralgies. L'utilisation judicieuse des examens de première intention sur base de l'examen clinique, incluant la biologie sanguine avec recherche de FAN et l'électrophorèse des protéines sériques, la capillaroscopie, l'objectivation d'un syndrome sec oculaire et l'échographie des glandes salivaires principales permet non seulement d'identifier les patients nécessitant une prise en charge spécialisée, mais également de rassurer ceux chez qui certains examens clés s'avèrent normaux.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Couturier B. Signes d'appel des maladies systémiques auto-immunes. *Rev Med Brux.* 2019;40:241-6.
2. Cutolo M, Sulli A, Smith V. How to perform and interpret capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013;27(2):237-48.
3. Smith V, Thevissen K, Trombetta AC, Pizzorni C, Ruaro B, Piette Y *et al.* Nailfold Capillaroscopy and Clinical Applications in Systemic Sclerosis. *Microcirculation.* 2016;23(5):364-72.
4. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, Abrahamowicz M, Boire G *et al.* Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(12):3902-12.
5. Bissell LA, Abignano G, Emery P, Del Galdo F, Buch MH. Absence of Scleroderma pattern at nail fold capillaroscopy valuable in the exclusion of Scleroderma in unselected patients with Raynaud's Phenomenon. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17(1):342.
6. Avouac J, Lepri G, Smith V, Toniolo E, Hurabielle C, Vallet A *et al.* Sequential nailfold videocapillaroscopy examinations have responsiveness to detect organ progression in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(1):86-94.
7. Mueller M, Gschwandtner ME, Gamper J, Giurgea GA, Charwat-Resl S, Kiener HP *et al.* Relation of Nailfold Capillaries and Autoantibodies to Mortality in Patients With Raynaud Phenomenon. *Circulation.* 2016;133(5):509-17.
8. Zanatta E, Famoso G, Boscain F, Montisci R, Pigatto E, Polito P *et al.* Nailfold avascular score and coronary microvascular dysfunction in systemic sclerosis: A newsworthy association. *Autoimmun Rev.* 2019;18(2):177-83.
9. Klein-Weigel PF, Sunderkotter C, Sander O. Nailfold capillaroscopy microscopy - an interdisciplinary appraisal. *Vasa.* 2016;45(5):353-64.
10. Brito-Zeron P, Theander E, Baldini C, Seror R, Retamozo S, Quartuccio L *et al.* Early diagnosis of primary Sjogren's syndrome: EULAR-SS task force clinical recommendations. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(2):137-56.
11. Baldini C, Zabotti A, Filipovic N, Vukicevic A, Luciano N, Ferro F *et al.* Imaging in primary Sjogren's syndrome: the 'obsolete and the new'. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36 Suppl 112(3):215-21.
12. Nadal M, Levy M, Bakhsh A, Joly A, Maruani A, Vaillant L *et al.* Salivary scintigraphy for Sjogren's syndrome in patients with xerostomia: A retrospective study. *Oral Dis.* 2018;24(4):552-60.
13. Jonsson MV, Baldini C. Major Salivary Gland Ultrasonography in the Diagnosis of Sjogren's Syndrome: A Place in the Diagnostic Criteria? *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42(3):501-17.
14. Delli K, Vissink A, Spijkervet FK. Salivary gland biopsy for Sjogren's syndrome. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2014;26(1):23-33.
15. Grygiel-Gorniak B, Rogacka N, Puszczewicz M. Antinuclear antibodies in healthy people and non-rheumatic diseases - diagnostic and clinical implications. *Reumatologia.* 2018;56(4):243-8.
16. Selmi C, Ceribelli A, Generali E, Scire CA, Alborghetti F, Colloredo G *et al.* Serum antinuclear and extractable nuclear antigen antibody prevalence and associated morbidity and mortality in the general population over 15 years. *Autoimmun Rev.* 2016;15(2):162-6.
17. Abeles AM, Abeles M. The clinical utility of a positive antinuclear antibody test result. *Am J Med.* 2013;126(4):342-8.
18. Guerne PA. Joint manifestations in connective tissue diseases. *Rev Med Suisse.* 2013;9(377):542, 4-6, 8.
19. Merot O, Le Goff B. Ultrasonography in chronic inflammatory rheumatic and connective tissue disorders. *Rev Med Interne.* 2014;35(8):531-9.

Correspondance :

F. ROUFOSSE
Service de Médecine interne
Hôpital Erasme
Route de Lennik, 808
1070 Bruxelles
E-mail : froufoss@ulb.ac.be

Travail reçu le 7 mai 2019 ; accepté dans sa version définitive le 25 juin 2019.