



HAL
open science

**Le phénomène de Raynaud : physiopathologie,
traitements médicamenteux et médecines alternatives :
étude du suivi de patients picards**

Noémie Marin

► **To cite this version:**

Noémie Marin. Le phénomène de Raynaud : physiopathologie, traitements médicamenteux et médecines alternatives : étude du suivi de patients picards. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02454728

HAL Id: dumas-02454728

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02454728>

Submitted on 24 Jan 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTE DE PHARMACIE



THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 8 JANVIER 2019 A AMIENS

PAR
Noémie MARIN

**LE PHENOMENE DE RAYNAUD
PHYSIOPATHOLOGIE, TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX
ET MEDECINES ALTERNATIVES
ETUDE DU SUIVI DE PATIENTS PICARDS**

COMPOSITION DU JURY

PRESIDENT

Mme Sophie LIABEUF-ESTEBANEZ

Maitre de conférences - Praticien hospitalier à la faculté de pharmacie d'Amiens

MEMBRES

Mme Isabelle SIX

Maitre de conférences - Praticien hospitalier à la faculté de pharmacie d'Amiens

Melle Audrey BOXOEN

Docteur en Pharmacie

Remerciements

A Madame la Professeur Sophie Liabeuf,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame la Professeur Isabelle Six,

Je vous remercie pour votre accompagnement et vos précieux conseils tout au long de ce travail. Soyez assurée de ma gratitude et de ma considération la plus grande.

A Mademoiselle le Docteur Audrey Boxoen,

Je suis très honorée de te compter parmi mon jury.

Merci pour tous ces bons moments de stage hospitalier, pour ton écoute et ton aide toujours précieuse durant ces années d'étude.

A mes parents, Jocelyne et Etienne,

Je vous remercie de tout mon coeur pour votre dévouement, votre soutien mais surtout votre amour. Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir accompagnée et encouragée durant ces longues études, aussi bien dans l'échec que dans la réussite.

Ce travail est l'aboutissement de toutes ces années et il vous est entièrement dédié.

Merci pour votre écoute, vos conseils toujours précieux, votre gentillesse. Merci tout simplement d'être vous.

A mon parrain-frère, Cédric,

Pour ta gentillesse, ton dévouement et ton humour.

Merci pour toutes ces heures passées sur ce travail, pour ton perfectionnisme et ton analyse toujours rigoureuse. J'ai été ravie de pouvoir partager ces moments à distance avec toi.

Merci également pour ton écoute attentive et soucieuse ainsi que tes bons conseils. Pour ta répartie qui sait toujours nous faire rire (ou pleurer !) et qui fait qu'on t'aime tant.

A mon frère, Gaëtan,

Pour ton écoute et ton tempérament toujours rassurant mais aussi pour tes cours !

Merci d'avoir su m'encourager et m'accompagner durant les concours et les examens.

Pour tes conseils toujours réfléchis, pour notre complicité et pour m'avoir fait le plaisir de devenir marraine !

A ma soeur, Mathilde,

Pour ton écoute, ta patience et ta gentillesse.

Merci pour ta précieuse aide syntaxique dans ce travail, pour tes conseils et ton soutien durant toutes ces années d'étude.

Tu m'as beaucoup apporté et je suis ravie d'avoir toujours cette belle complicité avec toi.

A mon amour, Pierre-Alain,

Pour m'avoir portée et supportée durant ces études denses et complexes.

Merci pour ta présence, ton soutien et ton réconfort irremplaçables. Merci d'avoir toujours cru en moi, d'avoir eu la patience d'attendre l'aboutissement de mes études et d'être toujours à mes côtés, malgré les périodes plus ou moins compliquées.

Pour tes succulents petits plats et tes nombreuses surprises de taille.

Pour tous ces jolis moments que tu sais si bien m'offrir et pour ceux encore à venir.

Pour ton amour.

Je t'aime

A mes belles-soeurs et beaux-frères, Gaëlle, Christelle, Virginie, Justine, Olga, Jean-Joseph, Vincent, Julien et Dylan,

Pour votre soutien et tous ces bons moments passés ensemble. Je suis ravie de vous compter dans ma famille.

A mes beaux-parents, Catherine et Alain,

Pour votre gentillesse, vos délicates attentions ainsi que votre convivialité.

Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir encouragée dans mon projet professionnel à devenir « vendeuse de médicaments ». Merci pour ces bons moments festifs passés en famille que vous savez si bien orchestrer et qui nous sont si chers. Je suis chanceuse d'avoir des beaux-parents comme vous.

A mes grand-parents, Papi, Mamie, Grand-père et Grand-mère,

Pour toutes ces valeurs que vous nous avez transmises. J'aurais aimé passer bien plus de temps avec vous.

A mes nièces et neveux, Lise, Antoine, Clémence, Thomas, Jeanne, Paul et Clémence,

Pour votre gentillesse et votre intelligence. Je suis tellement fière de vous.

A ma marraine, Pascale,

Pour tes gentilles attentions depuis toujours. J'aimerais tellement mieux te connaître.

A mes amis de la fac, Charlotte, Sylvie, Geoffrey, Caroline et les autres,

Pour tout ce stress, ces angoisses des examens mais surtout ces soirées et moments de fous rires.

A mes joyeux amis volleyeurs,

Pour tous ces merveilleux événements sportifs et festifs passés ensemble. Vous m'avez beaucoup apporté ces dernières années. Merci pour votre gentillesse, votre écoute, vos précieux conseils mais également votre bonne humeur.

A mes amis de prépa,

Pour ces deux années si riches en émotions, en rencontres, en partages et qui m'ont permis de me construire. Merci pour tous ces moments de vie inoubliables et pour ce que vous êtes. Je suis ravie de voir que rien n'a changé malgré le temps et la distance.

A toute ma famille des quatre coins de la France (et du monde),

Pour tous ces excellents souvenirs d'enfance, toutes ces valeurs communes qui perdurent et cet esprit toujours bienveillant. C'est toujours un plaisir de se retrouver et de voir la famille s'agrandir.

**Aux pharmacies du Marché d'Abbeville et d'Eu et à la pharmacie Carton de Margny-
lès-Compiègne ainsi qu'à leurs équipes,**

*Pour tout ce que vous m'avez appris et transmis sur le métier de Pharmacien, pour votre accueil
chaleureux et pour votre gentillesse.*

Table des matières

Introduction	15
I Le phénomène de Raynaud : Physiopathologie	16
I.1 Définition	16
I.2 Histoire	17
I.3 Les manifestations cliniques	17
I.4 Les mécanismes pathologiques	19
I.4.1 Les mécanismes neurovasculaires	19
I.4.2 Les mécanismes endothéliaux	20
I.5 Epidémiologie	21
I.6 Les deux types de syndromes	22
I.6.1 Le syndrome primaire : maladie de Raynaud	22
I.6.1.1 Les caractéristiques	22
I.6.1.2 Les facteurs déclenchants	24
I.6.1.3 Les critères de diagnostic	24
I.6.2 Le syndrome secondaire : syndrome de Raynaud	24
I.6.2.1 Les caractéristiques	24
I.6.2.2 Les étiologies	25
A Iatrogène	25
a Les β -bloquants	25
b La clonidine (Catapressan [©])	25
c Les alcaloïdes de l'ergot de seigle	26
d La bromocriptine (Parlodel [©])	26
e Les chimiothérapies anticancéreuses	26
f Les interférons	27

	g	Les sympathomimétiques	27
	h	La ciclosporine	28
	i	Les inhibiteurs de Tyrosine Kinase	28
	j	Les imipraminiques	28
	k	Le sumatriptan	29
B		Les substances toxiques	30
	a	Le chlorure de vinyle	30
	b	L'arsenic	31
	c	La silice	32
	d	La cocaïne	33
	e	Les amphétamines	34
	f	Le cannabis	34
	g	Le diéthylamide d'acide lysergique	35
	h	Le tabac	35
C		Les maladies professionnelles ou occupationnelles	37
	a	Le syndrome des vibrations main bras (SVMB)	37
	b	Le syndrome du marteau hypothénar (SMH)	39
D		Les pathologies	40
	a	La sclérodermie systémique (ScS)	40
	b	Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS)	41
	c	Le lupus érythémateux disséminé (LED)	42
	d	Le syndrome de Sharp ou connectivite mixte	43
	e	La polyarthrite rhumatoïde (PAR)	43
E		Les étiologies plus rarement rencontrées	43
I.7		Diagnostic	44
	I.7.1	L'anamnèse	44
	I.7.2	L'examen clinique	45
	I.7.3	Les examens complémentaires	46
		I.7.3.1 La capillaroscopie péri-unguéale (CPU)	46
		I.7.3.2 Les facteurs antinucléaires sanguins (FAN)	47

I.7.3.3	Les examens complémentaires en cas de Phénomène de Raynaud secondaire (sPR) suspecté	48
I.7.4	Le suivi et l'évolution	49
I.8	Diagnostic différentiel	49
I.8.1	L'érythermalgie	49
I.8.2	L'acrocyanose	50
I.8.3	Les engelures	50
I.8.4	Les gelures	50
I.8.5	L'ischémie digitale permanente	50
I.9	Les recommandations et conseils hygiéno-diététiques	51
I.9.1	La protection contre le froid	51
I.9.2	L'arrêt des facteurs aggravants [1]	51
II	Les traitements pharmacologiques du phénomène de Raynaud	53
II.1	Les traitements médicamenteux du phénomène de Raynaud	53
II.1.1	Les inhibiteurs calciques	53
II.1.1.1	Mécanisme d'action	54
II.1.1.2	Efficacité	54
II.1.1.3	Tolérance	55
II.1.2	Les analogues synthétiques de la prostacycline	55
II.1.2.1	Mécanisme d'action	55
II.1.2.2	Efficacité	55
II.1.2.3	Tolérance	56
II.1.3	Les inhibiteurs des récepteurs à l'endothéline	56
II.1.3.1	Mécanisme d'action	56
II.1.3.2	Efficacité	56
II.1.3.3	Tolérance	57
II.1.4	Les antagonistes α -adrénergiques	57
II.1.4.1	Mécanisme d'action	57
II.1.4.2	Efficacité	58
II.1.4.3	Tolérance	58
II.1.5	Les vasodilatateurs périphériques : le naftidrofuryl	58

II.1.5.1	Mécanisme d'action	58
II.1.5.2	Efficacité	58
II.1.5.3	Tolérance	59
II.2	Les nouvelles pistes médicamenteuses	60
II.2.1	Les médicaments potentialisant la voie du Oxyde Nitrique (NO)	60
II.2.1.1	Les inhibiteurs de la phosphodiesterase-5	60
II.2.1.2	Les dérivés nitrés	62
II.2.1.3	Les activateurs et stimulateurs de la guanylate cyclase soluble	63
II.2.2	Les médicaments s'opposant à l'activité sympathique	64
II.2.2.1	Les antagonistes des récepteurs α_2C	64
II.2.2.2	Les inhibiteurs de Rho kinase	64
II.2.3	Les autres pistes	66
II.2.3.1	Les médicaments du système rénine-angiotensine	66
A	Les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II	67
B	Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion	67
II.2.3.2	Les statines	68
II.2.3.3	Les médicaments agissant sur le système sérotoninergique	69
II.2.3.4	La toxine botulique de type A (BTX A)	70
II.3	Les médecines alternatives et complémentaires non médicamenteuses	73
II.3.1	L'aromathérapie	73
II.3.2	L'homéopathie	73
II.3.3	La phytothérapie	74
II.3.4	Les nutriments : minéraux, vitamines et oligo-éléments	75
II.3.5	L'acupuncture	75
II.3.6	Le biofeedback	76

III Etude de la prise en charge des patients atteints de phénomène de Raynaud en Picardie **77**

III.1	Présentation de l'étude et de son objectif	77
III.2	Méthode	77
III.3	Questionnaire	78
III.4	Résultats	79

III.4.1	Caractéristiques de la population ayant répondu au questionnaire	79
III.4.2	Conditions de travail de la population étudiée	80
III.4.3	Pathologies pouvant être associées à un phénomène de Raynaud	80
III.4.4	Traitements médicamenteux	81
III.4.5	Age de survenue du phénomène de Raynaud	81
III.4.6	Ressentis des patients lors de l'apparition de la pathologie	82
III.4.7	Consultation d'un spécialiste	82
III.4.8	Examens réalisés	83
III.4.9	Traitements médicamenteux pour soulager les symptômes du phénomène de Raynaud	84
III.4.10	Fréquence des visites médicales pour le suivi de l'évolution du phénomène de Raynaud	84
III.4.11	Evolution et prise en charge du phénomène de Raynaud	85
III.4.12	Conseils à l'officine	86
III.4.13	Rôle du pharmacien souhaité par les participants dans le phénomène de Raynaud	86
Conclusion		88
Bibliographie		90

Glossaire

AC Adénylate Cyclase. 13, 19, 70

AMM Autorisation de Mise sur le Marché. 54, 56–58, 62, 88

AMP Adénosine Monophosphate. 13, 70

AMPc Adénosine Monophosphate cyclique. 13, 19, 55, 69, 70

ARA II antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. 67

ASI activité sympathomimétique intrinsèque. 25

Big-ET Big Endothéline. 20

BTX A toxine botulique de type A. 7, 13, 70–72

CGRP Calcitonin Gene-Related Peptide. 13, 19, 70

CI Intervalle de Confiance. 63

CIRC Centre International de Recherche sur le Cancer. 30–32

cM centiMorgan. 23

CPU capillaroscopie péri-unguéale. 46, 47, 49, 83, 85

DHP dihydropyridines. 53

ELISA Enzyme Linked Immunosorbent Assay. 47

eNOS NO synthase endothéliale. 13, 20, 70

ET-1 Endothéline 1. 20, 21

ET-1-R récepteur de l'Endothéline. 21, 56

ETA/ETB récepteurs de l'endothéline A/B. 20

EVA Echelle Visuelle Analogique. 68, 71

FAN facteurs antinucléaires sanguins. 49, 83, 85

FDR facteurs de risques. 80

FSBP pourcentage de pression artérielle systolique du doigt. 12, 36, 37

GCs Guanylate Cyclase soluble. 13, 20, 63, 64, 70

GMP Guanosine Monophosphate. 13, 20, 70

GMPc Guanosine Monophosphate cyclique. 13, 20, 60–63, 70

GTN trinitrate de glycéryle. 62, 63

GTP Guanosine Triphosphate. 60, 63

HE huile essentielle. 73

Hep-2 Human Epithelial Cell Line type 2. 47

IC Inhibiteurs Calciques. 53–55

IEC enzyme de conversion. 67, 68

IP récepteur IP. 20

ISRS Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine. 69

IV intraveineuse. 55

Kca Canaux Potassique sensible au Calcium. 13, 70

LED Lupus Erythémateux Disséminé. 42, 43

LSD Diéthylamide d'acide Lysergique. 35

MLCK Myosin Light Chain Kinase. 54

NAd Noradrénaline. 20

NO Oxyde Nitrique. 7, 13, 20, 21, 60, 63, 68, 70

NOS Oxyde Nitrique Synthase. 60, 68

PAI-1 plasminogène 1. 33

PAR Polyarthrite Rhumatoïde. 43

PAS pressions artérielles systoliques. 31, 32

PDE-5 Phosphodiesterase de type 5. 20, 60, 61

PGI₂ Prostacycline. 20

PINP Propeptide N-terminal Procollagène de type I. 67

PLC β Phospholipase C β . 13, 70

pPR Phénomène de Raynaud primaire. 17, 19, 21, 22, 24, 25, 28, 40, 47, 49, 67, 69, 82, 83

PR Phénomène de Raynaud. 12, 13, 16–37, 39–44, 46–49, 51, 53–64, 66–77, 79–88

PU unité de performance. 66

PVC Polychlorure de vinyle. 30

R-CGRP Calcitonine Gene-Related Peptide Receptor. 13, 70

RCS Raynaud's Condition Score. 13, 61, 62, 70

RNP Ribonucléoprotéines. 43

ROCK RhoA/Rho kinase. 19, 60, 64, 69

ScS sclérodémie systémique. 40, 43, 55, 58, 65–68, 70, 72

SGS syndrome de Gougerot-Sjögren. 41, 42

SHAQ Scleroderma specific Health Assessment Questionnaire. 13, 61

SHAQ-DI Questionnaire d'Evaluation de l'Etat de Santé de la Sclérodemie. 68

SMD Différence Moyenne Standardisée. 63

SMH syndrome du marteau hypothénar. 40

SNA Système Nerveux Autonome. 20

SNC Système Nerveux Central. 34

sPR Phénomène de Raynaud secondaire. 6, 18, 19, 21, 24, 25, 28, 40, 48, 54, 55, 64–69, 79, 82, 83, 85

SVMB Syndrome des Vibrations Main Bras. 38

TDAH Trouble de l'Hyperactivité avec Déficit de l'Attention. 34

THC Tétrahydrocannabinol. 34, 35

VCM Chlorure de Vinyle Monomère. 31

VGCC Canaux Calcium Voltage-Dépendant. 13, 70

VWF vibration du doigt blanc. 36

Table des figures

I.1	Phase syncopale (d'après [2]).	17
I.2	Phase asphyxique (d'après [2]).. . . .	18
I.3	Phase érythrealgique (d'après [2]).. . . .	18
I.4	Mécanismes impliqués dans la réponse microvasculaire au froid contribuant à la pathogénie du PR (d'après [3]). Les mécanismes impliqués dans la vasoconstriction sont représentés en bleu. Les mécanismes vasodilatateurs ou s'opposant à la vasoconstriction sont représentés en rouge. Les traitements actuels du PR sont représentés en vert et les nouvelles pistes pharmacologiques en violet. Flèches pleines : activation ; flèches en pointillés : inhibition.	20
I.5	Prévalence du PR en fonction du climat (d'après [4]).	22
I.6	Analyse de liaison appliquée à trois grandes familles atteintes d'un syndrome autosomique dominant associant phénomène de Raynaud, migraine et rétinopathie vasculaire (d'après [5]). Les marqueurs génétiques du chromosome 3 sont représentés selon la nomenclature (<i>D3S n°</i>). Les marqueurs <i>D3S1578</i> et <i>3564</i> bornent le plus petit intervalle de liaison commun entre les trois familles.	23
I.7	Mécanismes d'action des médicaments pouvant engendrer un PR.	29
I.8	Mécanismes d'action des substances chimiques pouvant engendrer un PR	30
I.9	Mécanisme pathologique de la sclérodermie induite par la silice (d'après [6]).	33
I.10	Tabagisme et pression artérielle systolique du doigt test/doigt de référence (FSBP) (d'après [7]).	36
I.11	Amélioration ou stabilité versus morbidité ou aggravation du FSBP chez les patients fumeurs, non-fumeurs et anciens fumeurs (d'après [7]).	37
I.12	Echelle de l'Atelier de Stockholm (d'après [8]) : A) Classification du PR induit par le froid dans la maladie des vibrations B) Stades neurosensoriels de la maladie des vibrations.	38
I.13	Déséquilibre du système nerveux autonome et atteintes des réacteurs α adrénergiques dans le PR d'origine vibratoire (d'après [9]).	39
I.14	Trajet de l'artère ulnaire (d'après [10]).	39
I.15	Sclérodermie des mains (d'après [11]).	41

I.16	Principaux signes cliniques caractéristiques du lupus systémique (d'après [12])	42
I.17	Principales pathologies responsables d'un PR.	44
I.18	Orientation du diagnostic en fonction de l'interrogatoire.	45
I.19	Schéma explicatif de la manoeuvre d'Allen (d'après [13]).	46
I.20	A : Capillaroscopie normale, B : Mégacapillaires (d'après [14]).	47
I.21	Récapitulatifs des anticorps associés aux connectivites.	48
I.22	Examens complémentaires en cas de contexte clinique évocateur	48
II.1	Effets des IC en fonction de leur classe (d'après [15]).	54
II.2	Tableau récapitulatif des médicaments utilisés dans le PR.	59
II.3	Mécanisme d'action de la vasodilatation induite par l'oxyde nitrique (d'après [16]).	60
II.4	Tableau récapitulatif des études menées avec le tadalafil et le vardénafil sur des patients atteints de sclérodémie systémique associée à un PR (d'après [17]). RCS ; SHAQ.	61
II.5	Diagramme de la forêt montrant l'effet combiné des préparations topiques de nitrate par rapport au placebo dans le PR (d'après [18]). CI : Intervalle de Confiance - SMD : Différence Moyenne Standardisée	62
II.6	Evolution de la température cutanée après administration d'une dose de fasudil 40 mg versus fasudil 80 mg versus placebo (d'après [19]).	65
II.7	Evolution du flux sanguin digital après administration de fasudil 40 mg versus fasudil 80 mg versus placebo (d'après [19]). PU : unité de performance calculée par le doppler laser en tenant compte de la densité érythrocytaire et de la vitesse dans le volume échantillonné.	66
II.8	Implication de la fluoxétine dans la vasoconstriction (d'après [20]). Adénylate Cyclase (AC), Adénosine Monophosphate (AMP), Adénosine Monophosphate cyclique (AMPc), Guanosine Monophosphate cyclique (GMPc), Calcitonine Gene-Related Peptide (CGRP), Oxyde Nitrique Synthase Endothéliale (eNOS) , Guanosine Monophosphate (GMP), Canaux Potassique sensible au Calcium (Kca), Oxyde Nitrique (NO), Phospholipase C β (PLC β), Calcitonine Gene-Related Peptide Receptor (R-CGRP), Guanylate Cyclase soluble (GCs), Canaux Calcium Voltage-Dépendant (VGCC).	70
II.9	Localisation des 18 points d'injection de BTX A de l'étude (d'après [21]).	71
II.10	Tableau récapitulatif des médicaments en cours de recherche dans le traitement du PR	72
II.11	Tableau récapitulatif des nutriments bénéfiques pour les symptômes du PR.	75
III.1	Questionnaire de l'étude	78

III.2	Tableau de la répartition Homme / Femme des participants à l'étude	79
III.3	Histogramme des âges des participants à l'étude	79
III.4	Tableau de la répartition des métiers pouvant engendrer un PR de ceux sans risques.	80
III.5	Tableau de la répartition des participants présentant des pathologies associées à un PR à ceux qui n'en présentent pas	80
III.6	Tableau de la répartition des participants ayant un traitement pouvant engendrer un PR à ceux qui n'en possèdent pas	81
III.7	Tableau de la répartition des participants en fonction de leur âge de survenue du PR	81
III.8	Tableau de la répartition des participants en fonction de l'impact du PR sur leur quotidien	82
III.9	Diagramme illustrant les participants ayant consulté un spécialiste.	83
III.10	Tableau des participants de l'étude ayant déjà réalisés des examens complémentaires	83
III.11	Diagramme illustrant les participants suivant un traitement médicamenteux pour leur PR	84
III.12	Diagramme illustrant la fréquence des visites médicales pour le suivi du PR	85
III.13	Tableau récapitulatif de l'évolution et de la prise en charge du PR chez les participants de l'étude	85
III.14	Tableau récapitulatif des conseils apportés à l'officine et de la part de participants en ayant déjà demandé	86
III.15	Diagramme représentatif de la place du pharmacien dans le PR attendue par les patients	87

Introduction

Le phénomène de Raynaud est une affection qui touche une grande partie de la population à travers le monde. Bien qu'il n'engendre pas un risque majeur pour la santé, il peut s'avérer être un réel handicap notamment sur le plan social et professionnel.

Les crises sont généralement déclenchées par le froid, l'humidité ou encore le stress mais dans des cas plus complexes, d'autres étiologies pathologiques ou toxiques peuvent causer d'importantes complications et une évolution moins favorable. Les traitements disponibles et indiqués dans le phénomène de Raynaud sont peu efficaces et dotés de nombreux effets indésirables qui freinent souvent les patients à y avoir recours.

C'est en 1862 que les premiers travaux sur le phénomène de Raynaud sont réalisés par Maurice Raynaud et publiés dans une thèse intitulée « asphyxie locale et gangrène symétrique des extrémités ». Diverses études ont par la suite été réalisées par de nombreux chercheurs intrigués par ces événements paroxystiques qui nous permettent de parler aujourd'hui d'acrosyndrome plutôt que de gangrène. Ces dernières décennies, des avancées scientifiques ont permis de mieux comprendre le mécanisme pathologique du phénomène de Raynaud laissant ainsi une opportunité de trouver des thérapeutiques plus ciblées.

Dans la première partie de ce travail, nous aborderons les mécanismes pathologiques impliqués dans le phénomène de Raynaud, pour nous intéresser ensuite aux caractéristiques des deux types de syndromes, avant de nous pencher sur la démarche diagnostique à suivre, ainsi que sur les précieux conseils hygiéno-diététiques.

Nous poursuivrons par les différents traitements médicamenteux indiqués dans le phénomène de Raynaud, pour ensuite étudier les nouvelles thérapies plus ciblées et basées sur le mécanisme pathologique pour finir par les alternatives thérapeutiques non médicamenteuses.

Pour clôturer ce travail, il nous a semblé important de réaliser une étude portant sur des patients Picards affectés par le phénomène de Raynaud afin d'évaluer le suivi de leur pathologie ainsi que leur ressenti sur la maladie au quotidien.

Chapitre I

Le phénomène de Raynaud : Physiopathologie

Le phénomène de Raynaud (PR) est une pathologie très répandue à travers le monde mais au mécanisme d'action encore peu connu et aux thérapeutiques peu efficaces et dotées de nombreux effets indésirables. Si ses symptômes peuvent être banalisés et négligés, ils peuvent toutefois engendrer de réelles complications des conditions de vie des personnes touchées.

De nombreuses études nous permettent aujourd'hui de mieux comprendre le syndrome et de proposer diverses alternatives thérapeutiques pour soulager les patients.

I.1 Définition

Le PR est un acrosyndrome vasculaire qui touche les extrémités, principalement les doigts, les orteils mais également le bout du nez, les oreilles, le menton ou les mamelons.

Il est caractérisé par une vasoconstriction excessive mais réversible des petits vaisseaux périphériques (artères, artérioles, veinules pré et post-capillaires) en réponse au froid, à l'humidité ou à un stress émotionnel.

Il évolue en trois phases successives :

- Tout d'abord, la phase syncopale avec blanchiment et insensibilité rapide des doigts. Elle est la conséquence d'un vasospasme, donc d'une diminution du flux sanguin artériel, et peut durer quelques minutes à plus d'une heure.
- Vient ensuite la phase asphyxique pendant laquelle nous pouvons observer une cyanose digitale avec douleur et un engourdissement des doigts. Il s'agit d'une désoxygénation du sang veineux. Cette phase peut durer 15 à 30 minutes.
- Pour terminer, le flux sanguin se rétablit et engendre un érythème avec une sensation de brûlure qui dure en général quelques minutes. Il s'agit de la phase hyperhémique érythémalgique.

La durée du PR est variable en fonction des conditions climatiques, de la durée d'exposition au froid mais également en cas de réchauffement artificiel des mains. Le processus de recoloration ainsi que le retour de la sensibilité est généralement progressif et douloureux. L'épisode typique dure en

moyenne 20 minutes bien qu'il puisse persister pendant des heures.

On distingue le Phénomène de Raynaud primaire (pPR) isolé et non compliqué, sans étiologie connue et le phénomène de Raynaud secondaire (sPR) associé le plus souvent à une autre pathologie, plus sévère et pouvant entraîner des complications trophiques.

I.2 Histoire

En 1862, le médecin français Maurice Raynaud publie une thèse intitulée « asphyxie locale et gangrène symétrique des extrémités ».

Il décrit pour la première fois les trois phases caractéristiques du syndrome grâce à une étude portant sur les différents changements observés au niveau des mains et des pieds de 25 patients. Il définit ce trouble comme un vasospasme épisodique et symétrique caractérisé par une pâleur, une cyanose, une suffusion pouvant être douloureux.

Il sera récompensé pour ce travail en 1871 par l'attribution de la légion d'honneur.

En 1896, Jonathan Hutchinson met en évidence l'existence de multiples facteurs responsables des symptômes décrits par monsieur Raynaud. Il attribuera alors le terme « phénomène de Raynaud » à cette pathologie.

C'est en 1932 que deux chercheurs, Allen et Brown, définissent deux formes de PR. Ils tentent alors de développer des critères de diagnostic du PR primaire après une étude portant sur 125 cas de patients.

I.3 Les manifestations cliniques

Le PR se caractérise par la survenue paroxystique d'une modification de la coloration des mains suite à une exposition au froid ou à un stress émotionnel.

Dans les formes typiques, on assiste à trois phases qui se succèdent :

- la phase syncopale pendant laquelle les doigts se décolorent. Ils deviennent alors blancs, froids, insensibles, engourdis.



FIGURE I.1 – Phase syncopale (d'après [2]).

- la phase asphyxique lors de laquelle on observe une recoloration bleuâtre des doigts qui sont cyanosés et dysésthétiques.



FIGURE I.2 – Phase asphyxique (d'après [2]).

- la phase érythermalgique qui se distingue par l'apparition d'un érythème douloureux accompagné de brûlures.



FIGURE I.3 – Phase érythermalgique (d'après [2]).

Dans les formes atypiques, toutes ces étapes ne sont pas respectées. Nous pouvons observer une phase syncopale pure ou alors une pâleur suivie d'un érythème. Cependant, la phase syncopale est indispensable pour le diagnostic du PR.

Le PR touche au minimum une phalange d'un ou deux doigts. Le pouce est souvent épargné mais son atteinte doit faire suspecter un sPR. Dans les formes plus compliquées et lorsque les lésions vasculaires s'aggravent, les manifestations du PR peuvent s'étendre à l'ensemble des doigts, aux orteils, au nez, aux lobes des oreilles, au menton, à la langue mais également aux mamelons.

La sévérité du PR est variable d'une personne à l'autre en fonction de la fréquence et de la durée des crises, du nombre de doigts touchés, de la période de survenue ainsi que des facteurs aggravants.

I.4 Les mécanismes pathologiques

La physiopathologie du PR est multifactorielle et complexe et elle est encore à ce jour que partiellement élucidée. Les mécanismes mis en jeu sont nombreux et fonctions de l'étiologie de la pathologie.

Tandis que pour le pPR on observe uniquement des altérations fonctionnelles sur le plan vasculaire, dans le sPR elles s'associent en général à des anomalies de structures microvasculaires.

L'homéostasie vasomotrice est régulée par des interactions entre l'endothélium, les muscles lisses ainsi que les nerfs sensitifs qui innervent les vaisseaux.

I.4.1 Les mécanismes neurovasculaires

Lorsque nous sommes soumis à un stress, notre système nerveux autonome « active » le système sympathique et libère une hormone, la Noradrénaline. Celle-ci va alors se fixer avec une forte affinité aux récepteurs α adrénergiques et engendrer la contraction des muscles lisses vasculaires. La vasoconstriction ainsi provoquée augmente la pression artérielle et diminue le débit sanguin. Parmi ces récepteurs, il existe les α_{2C} qui sont situés aux extrémités de l'organisme, régions thermosensibles, et dont l'expression est modulée par les variations de température [3].

Lorsque nous sommes soumis au froid, ces récepteurs migrent du cytosol vers la membrane cellulaire sous l'influence de la voie RhoA/Rho kinase (ROCK) engendrant une vasoconstriction.

Chez un individu sain, la réponse physiologique au froid comprend une vasoconstriction initiale suivie d'une vasodilatation transitoire pour terminer par une vasoconstriction prolongée. Chez l'individu souffrant du pPR, il semblerait que la vasodilatation transitoire soit altérée et la vasoconstriction prolongée amplifiée en raison d'une anomalie de la régulation de ROCK [3].

D'autres anomalies neurovasculaires pourraient intervenir dans les défauts de vasodilatation du PR. Il a été rapporté qu'une diminution de la densité des neurones contenant du CGRP, neuropeptide vasodilatateur, était observée au niveau digital chez des patients ayant un pPR ou un sPR. Celui-ci déclenche la synthèse intracellulaire de l'AC dans les cellules musculaires lisses qui augmente l'AMPc conduisant finalement à la relaxation [3].

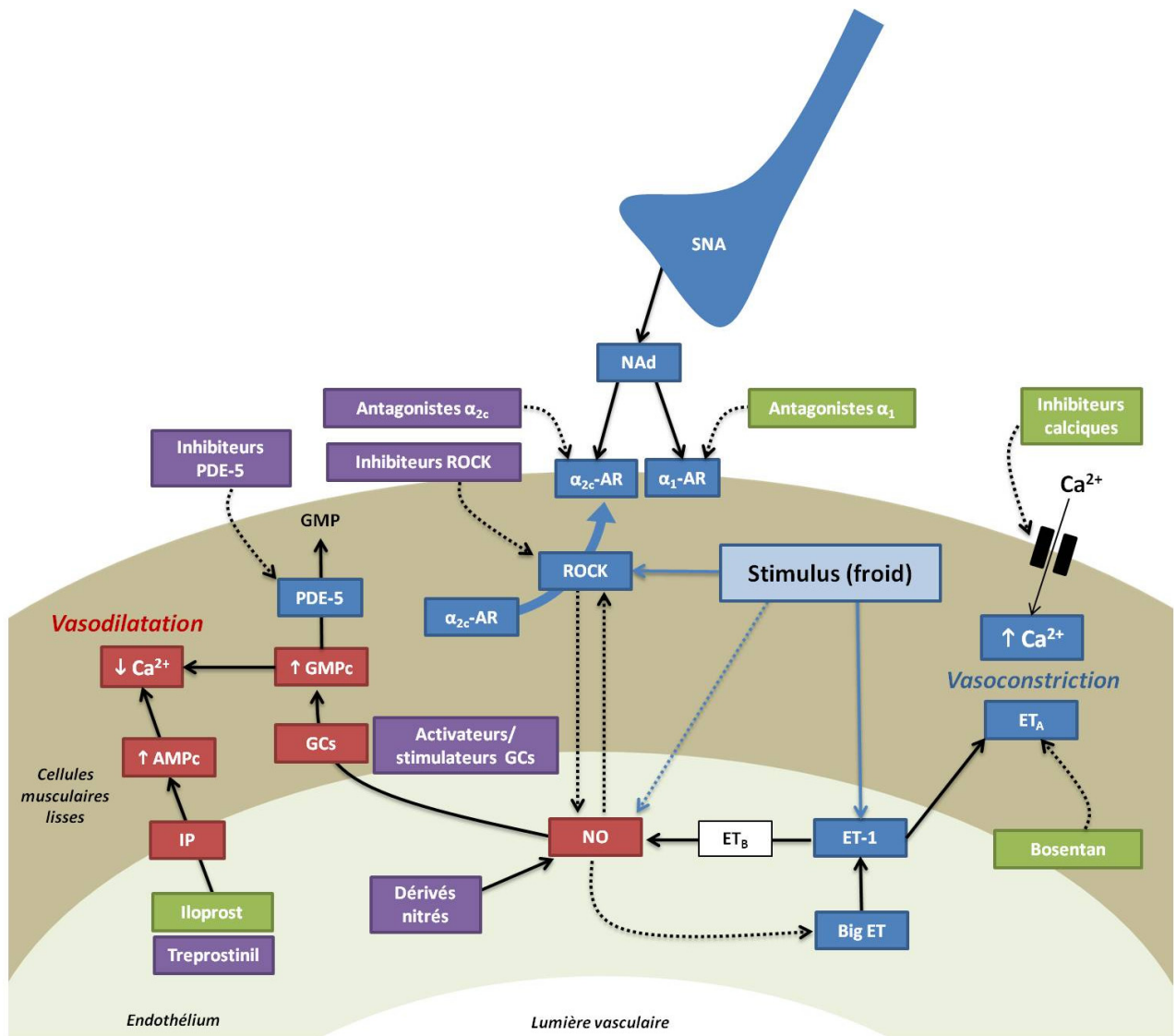


FIGURE I.4 – Mécanismes impliqués dans la réponse microvasculaire au froid contribuant à la pathogénie du PR (d’après [3]). Les mécanismes impliqués dans la vasoconstriction sont représentés en bleu. Les mécanismes vasodilatateurs ou s’opposant à la vasoconstriction sont représentés en rouge. Les traitements actuels du PR sont représentés en vert et les nouvelles pistes pharmacologiques en violet. Flèches pleines : activation ; flèches en pointillés : inhibition.

Adénosine Monophosphate cyclique (AMPc) ; Big Endothéline (Big-ET) ; eNOS ; Endothéline 1 (ET-1) ; récepteurs de l’endothéline A/B (ETA/ETB) ; GCs ; GMP ; GMPc ; récepteur IP (IP) ; Noradrénaline (NAd) ; NO ; Phosphodiesterase de type 5 (PDE-5) ; Prostacycline (PGI₂) ; RhoA/Rho kinase (ROCK) ; Système Nerveux Autonome (SNA).

I.4.2 Les mécanismes endothéliaux

Sur le plan fonctionnel, l’homéostasie vasomotrice est assurée par la sécrétion de facteurs vasoconstricteurs et vasodilatateurs par l’endothélium. Dans le PR, on retrouve un déséquilibre en faveur d’une vasoconstriction excessive.

Ainsi, une forte concentration d'ET-1 et d'angiotensine II, puissants vasoconstricteurs, est retrouvée dans le plasma des patients atteints de PR.

La sécrétion d'ET-1 semble être médiée par l'interleukine 6 et d'autres cytokines pro-inflammatoires. Elle agit sur deux récepteurs, à savoir le récepteur de l'Endothéline (ET-1-R) de type A (ET-1A-R) et de type B (ET-1B-R). Le premier se trouve principalement sur les cellules musculaires lisses vasculaires et intervient dans la vasoconstriction et la prolifération cellulaire. L'ET-1B-R quant-à-lui se situe majoritairement sur les cellules endothéliales et intervient dans la vasodilatation via l'oxyde nitrique. La vasoconstriction induite par l'ET-1 est prédominante chaque fois que surviennent des modifications structurales endothéliales ou une inflammation alors qu'elle est marginale lorsque l'intégrité endothéliale est conservée, comme dans le pPR. Ainsi, des taux plus importants d'ET-1 étaient retrouvés dans la sclérodémie systémique diffuse à un stade tardif, quand une fibrose prédominante ainsi qu'une perte capillaire avancée étaient observées [17].

L'angiotensine II est un agoniste des récepteurs AT-1 et AT-2 transmembranaires. Sa fixation aux rares récepteurs AT-2 va engendrer une vasodilatation, une inhibition de la croissance cellulaire ainsi qu'une apoptose. Cependant, lorsque l'angiotensine II se fixe aux récepteurs AT-1 très présents au niveau des cellules musculaires lisses, elle va provoquer une vasoconstriction des artérioles ainsi qu'une augmentation de la synthèse et du dépôt de collagène. Ce phénomène est lié à une augmentation de l'effet vasculaire de la noradrénaline ainsi qu'à une augmentation de la libération d'adrénaline par la médullosurrénale.

A contrario, la concentration plasmatique en facteurs vasodilatateurs, comme le NO et la prostacycline, diminue [3].

Dans le PR secondaire à une sclérodémie systémique, il semblerait qu'une atteinte de l'endothélium microvasculaire soit responsable de la réponse immunitaire et de l'inflammation chronique retrouvée dans la pathologie. En effet, la stimulation excessive des fibroblastes et la surproduction de facteurs pro-angiogéniques seraient à l'origine de la prolifération de cellules endothéliales qui en se différenciant, produiraient du collagène à l'origine de la fibrose caractéristique de la sclérodémie [3].

L'exposition du collagène sous-endothélial engendrerait une activation des plaquettes qui seraient à l'origine de la libération de thromboxane A₂, de β -thromboglobuline, de sérotonine ainsi que de microparticules et de facteurs de croissance dérivés des plaquettes. En effet, ces molécules ont toutes été retrouvées élevées dans différentes études portant sur le sPR. Elles sont responsables d'une obstruction vasculaire ainsi que d'une augmentation de la viscosité du sang ne favorisant donc pas une perfusion optimale des extrémités. Ceci expliquerait la présence de mégacapillaires et de zones avasculaires [17].

I.5 Epidémiologie

La prévalence du PR se situe entre 4 et 6% de la population générale avec une nette prédominance féminine. Le sex-ratio est d'environ 2 femmes pour 1 homme. Le PR primaire prédomine sur la forme secondaire. La répartition entre pPR et sPR chez la femme représente respectivement 85 et 15% et

chez l'homme, elle est de 50 et 50% [4].

D'autre part, il a été observé que les conditions climatiques avaient un rôle important dans l'apparition de la pathologie. En effet, on trouve une prévalence du syndrome plus importante dans les pays froids, nordiques et montagneux. Une étude a comparé la prévalence du PR en Caroline du Sud aux Etats-Unis et dans la région de La Tarentaise en France. Les résultats ont montré une prévalence de 16% en France contre 5% aux Etats-Unis illustrant ainsi l'impact du froid sur la survenue du PR [4].

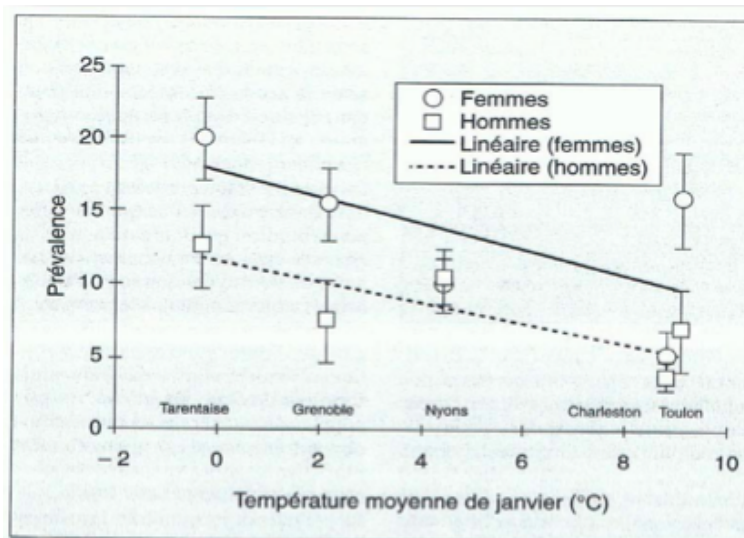


FIGURE I.5 – Prévalence du PR en fonction du climat (d'après [4]).

De plus, il semblerait que certaines populations ethniques soient plus impactées que d'autres. Dans un récent essai clinique randomisé réalisé en Californie chez 162 patients de diverses origines ethniques, le PR était plus fréquemment retrouvé chez les Blancs non hispaniques (80,2%) que chez les Amérindiens / Alaska (0,6%) ou en Asie / Pacifique (1,2%) [17].

I.6 Les deux types de syndromes

Dans 90% des cas, le PR est idiopathique et bénin, nous parlons alors de syndrome primaire ou maladie de Raynaud. En revanche, il peut parfois être secondaire à une pathologie ou à une cause identifiée et dans ce cas nous parlons de syndrome secondaire. C'est donc un bilan étiologique qui permet aux médecins de classer le PR en deux catégories aux bilans bien différents.

I.6.1 Le syndrome primaire : maladie de Raynaud

I.6.1.1 Les caractéristiques

Le pPR se définit par une apparition relativement jeune des symptômes, souvent à l'adolescence ou avant 30 ans. Cependant, dans 30% des cas, il peut se révéler au delà de 50 ans.

Il touche de façon majoritaire les femmes. En effet, il semblerait que les facteurs hormonaux aient un rôle dans la genèse du phénomène. On observe une augmentation de l'importance des réactions angiospastiques de type PR pendant la période pré-ovulatoire. De plus, l'injection d'oestrogènes améliorerait le fonctionnement endothélial. Ceci expliquerait que le PR se manifeste le plus souvent chez la femme. La maladie est fréquemment retrouvée dans un contexte familial de PR ou de migraines.

De récentes recherches ont montré l'importance de la part génétique dans la survenue de la pathologie. En effet, l'analyse des antécédents familiaux ainsi que des études portant sur des jumeaux confirment la présence d'un facteur héréditaire effectif selon le mode de transmission autosomique dominant fortement influencé par le sexe.

En 1998, l'étude d'une grande famille hollandaise comprenant 289 membres atteints d'un syndrome associant migraine, rétinopathie vasculaire et phénomène de Raynaud a permis de cibler une région d'intérêt située sur le bras court du chromosome 3.

En 2001, l'étude génétique de deux familles supplémentaires atteintes d'un syndrome similaire, associant microangiopathie cérébrale et/ou rénale chez certains patients, a mis en évidence la même région du génome. L'intervalle de liaison commun entre ces familles représente une région d'intérêt de 3 centiMorgan (cM) située sur le bras court du chromosome 3 (3p21) [5].

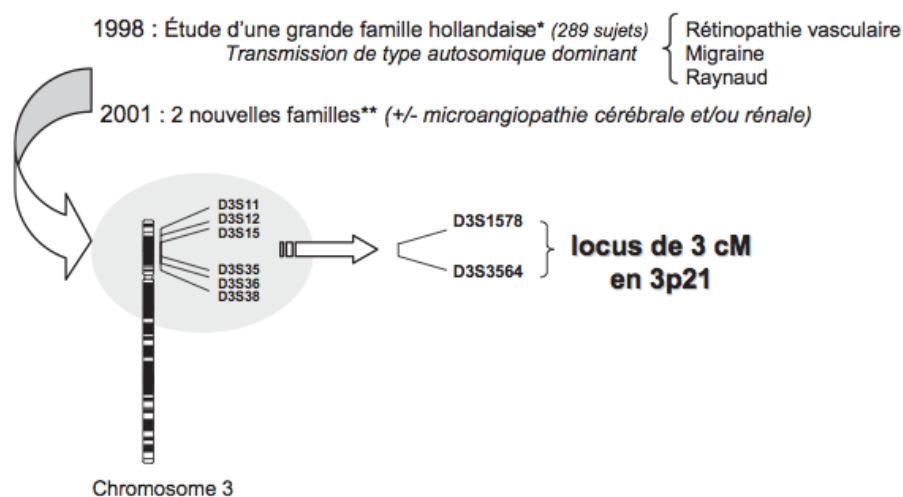


FIGURE I.6 – Analyse de liaison appliquée à trois grandes familles atteintes d'un syndrome autosomique dominant associant phénomène de Raynaud, migraine et rétinopathie vasculaire (d'après [5]). Les marqueurs génétiques du chromosome 3 sont représentés selon la nomenclature ($D3S n^\circ$). Les marqueurs $D3S1578$ et 3564 bornent le plus petit intervalle de liaison commun entre les trois familles.

A ce jour, aucune étude n'a permis d'identifier formellement un ou plusieurs gènes potentiellement responsables du PR.

Le PR primaire touche généralement les trois doigts médians de la main, le pouce étant toujours exclu, de façon isolée ou conjointe. L'atteinte est symétrique et ce, même après deux ans d'évolution. Bien qu'à l'origine d'une gène parfois importante, la maladie de Raynaud est bénigne. On observe dans 12% des cas le passage d'une forme primaire du phénomène en une forme secondaire. Cependant, en l'absence de développement de signes cliniques ou paracliniques dans les deux premières années

d'évolution, il est en général peu probable que le pPR devienne un sPR.

I.6.1.2 Les facteurs déclenchants

Le PR est classé primaire lorsqu'il n'existe pas de pathologie sous-jacente ou de cause identifiée comme responsable des symptômes. Ainsi, les facteurs déclenchants une crise sont en général le froid, le refroidissement (par exemple en sortant du bain), l'humidité ou encore le stress. On observe effectivement une amélioration des symptômes durant la période estivale. En dehors des conditions climatiques et professionnelles défavorables, l'évolution du pPR est stable.

I.6.1.3 Les critères de diagnostic

La mise en évidence d'une maladie de Raynaud repose sur différentes caractéristiques [22] :

- survenue chez une femme jeune le plus souvent,
- contexte familial fréquent,
- PR non compliqué respectant les pouces,
- absence de troubles trophiques,
- absence de cicatrices distales, d'ulcérations, de nécrose,
- présence d'un pouls normal et artères palpables aux membres supérieurs,
- absence de syndrome inflammatoire,
- absence d'anticorps antinucléaires,
- recul évolutif depuis plus de 2 ans,
- absence d'étiologie précise retrouvée,
- absence de cause professionnelle ou de médicament ou substance inducteurs,
- capillaroscopie normale,
- non douloureux entre les crises.

Le diagnostic de pPR est réalisé essentiellement sur l'interrogatoire, étant donné qu'il est rare de pouvoir observer une crise durant la consultation, ainsi que sur l'examen clinique. Face à un patient jeune sans étiologie évidente retenue, il n'est pas forcément justifié de faire des études complémentaires pouvant être trop invasives et peu utiles. Cependant, lorsque le terrain s'avère plus tendancieux ou lorsque le pPR évolue de façon défavorable, des examens supplémentaires seront indispensables pour orienter le diagnostic et rechercher une étiologie.

I.6.2 Le syndrome secondaire : syndrome de Raynaud

I.6.2.1 Les caractéristiques

Le PR est qualifié de secondaire lorsque le bilan étiologique retrouve une cause précise. Les origines sont multiples, elles peuvent être pathologiques, professionnelles, sportives ou encore liées à une substance chimique.

Il se manifeste généralement chez des patients plus âgés, entre 30 et 40 ans avec une topologie digitale atypique. Les lésions sont généralement asymétriques ou unilatérales avec une atteinte du pouce fréquente et associées à des modifications histologiques vasculaires. L'abolition d'un pouls ainsi que des ulcères digitaux peuvent être observés à l'examen clinique.

Les crises sont intenses, fréquentes et douloureuses avec un déclenchement spontané, en l'absence d'exposition au froid. Il n'y a également pas de rémission estivale contrairement au pPR. Toute survenue chez un homme doit faire suspecter un sPR et rend des examens complémentaires indispensables.

I.6.2.2 Les étiologies

A Iatrogène

De nombreuses classes de médicaments peuvent engendrer un PR par des mécanismes variés, chez des patients souvent prédisposés.

a Les β -bloquants *Acébutolol, Aténolol, Bétaxolol, Bisoprolol, Carvédilol, Céliprolol, Esmolol, Labétalol, Métoprolol, Nadolol, Néбиволol, Pindolol, Propranolol, Sotalol et Tertatolol*

Ils sont indiqués en prophylaxie des crises d'angor, en cas d'insuffisance cardiaque, d'hypertension artérielle, après un infarctus du myocarde, pour la réduction ou la prévention des troubles du rythme cardiaque, dans les manifestations cardio-vasculaires des hyperthyroïdies mais également pour le traitement de fond des migraines et algies faciales ou encore dans les tremblements [23].

L'activation des récepteurs β_2 -adrénergiques entraîne au niveau périphérique une vasodilatation artériolaire. Par antagonisme compétitif avec des catécholamines endogènes, les β -bloquants provoquent une vasoconstriction et peuvent donc provoquer un PR, effet indésirable connu depuis longtemps. L'utilisation de β -bloquants même sous forme de collyre, aurait des effets systémiques non négligeables pouvant conduire à ces symptômes.

D'après une analyse de la cohorte de Framingham, il semblerait que le recours aux β -bloquants soit la première cause iatrogène de PR secondaire. Bien que les médicaments pourvus d'une activité sympathomimétique intrinsèque (ASI) engendrent théoriquement moins de bradycardies et moins de PR que les autres β -bloquants, les données actuelles ne conduisent pas à de différences significatives entre ces différentes molécules.

La survenue de PR sous β -bloquants est spontanément réversible en cas d'arrêt du traitement [3].

b La clonidine (Catapressan[©])

Elle est indiquée en cas d'hypertension artérielle et pour les urgences hypertensives sous forme injectable. La clonidine est un agoniste des récepteurs α_2 adrénergiques présynaptiques permettant de réduire la libération des catécholamines (noradrénaline et dopamine) dans les noyaux et voies bulbaires. Ceci assure un contrôle de la tension artérielle du patient [23].

Son effet de potentialiser la vasoconstriction distale lors d'un refroidissement chez des patients ayant un PR est connu depuis de nombreuses années [3].

En effet, d'après une étude de 1989, il semblerait que la sensibilité et/ou la densité des récepteurs α -adrénergiques vasculaires périphériques soient plus grande chez les patients atteints de maladie de Raynaud idiopathique que chez les personnes normales du même âge et du même sexe. Ceci expliquerait la réponse accrue à la Clonidine des personnes présentant un PR [24].

c Les alcaloïdes de l'ergot de seigle *Dihydroergotamine, Ergotamine*

Ils sont indiqués dans le traitement de la crise migraineuse. L'ergotamine exerce un effet vasoconstricteur périphérique marqué du à son action agoniste des récepteurs sérotoninergiques *5HT_{1B}* et *1D* et α -adrénergiques [23].

Comme vu précédemment, la prévalence du PR est supérieure chez les personnes atteintes de migraine d'où la difficulté de connaître précisément la part due au traitement. De plus, ces molécules peuvent engendrer des manifestations vasculaires de l'ergotisme correspondant généralement à des ischémies périphériques pouvant conduire à la gangrène. Ces troubles peuvent, à l'origine, être confondus avec un PR et sont dose-dépendants.

Le patient court un risque accru d'ergotisme lorsqu'il associe des dérivés de l'ergot de seigle à des inhibiteurs enzymatiques du CYP450 d'isoforme 3A4 (CYP3A4) (macrolides, antifongiques azolés, anti-protéases du VIH, jus de pamplemousse...) due à une diminution du métabolisme hépatique de la molécule, donc à un surdosage [3].

d La bromocriptine (Parlodel[©])

Il s'agit d'un dérivé de l'ergot de seigle et d'un agoniste dopaminergique D₂ et antagoniste des récepteurs dopaminergiques D₁. Elle est indiquée dans la maladie de Parkinson, l'hyperprolactinémie responsable de troubles de la fonction gonadique chez la femme et l'homme mais également dans l'inhibition de la montée laiteuse et l'arrêt de la lactation [23].

Des cas de PR sous bromocriptine ont été exceptionnellement rapportés. L'un d'entre eux concernerait un cas de PR sévère avec atteinte morphologique attribué à un traitement par bromocriptine débuté 6 ans plus tôt. Bien que l'imputabilité de la molécule ne soit pas certaine, cette manifestation mettrait en évidence une atteinte microvasculaire développée par la prise du médicament sur le long terme [3].

e Les chimiothérapies anticancéreuses *Bléomycine, Cisplatine, Vinblastine*

La bléomycine est un agent scindant c'est-à-dire qu'elle agit en fragmentant l'ADN. Le cisplatine est un agent alkylant dérivé du platine. Il inhibe la synthèse de l'ADN par formation de ponts inter et intracaténaux. La vinblastine est un poison de fuseau de la famille des alcaloïdes. Elle se fixe sur la tubuline et bloque la mitose en métaphase. Ces molécules sont indiquées principalement dans les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, dans les cancers du testicule, du sein, de l'ovaire, du rein, de la vessie mais également dans les sarcomes de Kaposi [23].

Dans plusieurs études, un lien significatif a été établi entre ces cytotoxiques et la survenue d'un PR.

Tout d'abord, une étude s'est intéressée à des patients sous chimiothérapie pour le traitement d'un cancer des testicules associant la vinblastine, le cisplatine et la bléomycine. Après quatre cycles de cure, 37% des patients avaient développé un PR persistant après l'arrêt du traitement dans la majorité des cas. Il semblerait que des doses élevées de bléomycine ainsi que l'association bléomycine/vinblastine soient des facteurs de risque au développement d'un PR.

Une seconde étude de cohorte portant sur 739 patients traités pour un cancer des testicules a été réalisée entre 1982 et 1992. Il a été montré qu'il y avait un développement plus important de PR chez les patients traités par chimiothérapie par rapport à ceux qui ne l'étaient pas (radiothérapie ou surveillance simple). Encore une fois, il existe une relation entre la dose cumulée de bléomycine et le risque de survenue du PR : 13% des patients ont développé un PR après une dose cumulée < 180000 UI, 24,6% pour une dose comprise entre 180000 et 360000 UI et 29% pour une dose > 361000 UI.

On retrouve également quelques cas décrivant l'apparition d'un PR après l'injection locale de bléomycine pour traiter des verrues.

Le mécanisme incriminé dans le développement d'un PR à la suite de la prise de ces anticancéreux n'est pas parfaitement élucidé. Cependant, il semblerait que la toxicité vasculaire de ces molécules pourrait engendrer une dysfonction endothéliale qui persiste après l'arrêt de la thérapie et que leur neurotoxicité affecterait la régulation neurovasculaire du tonus artériolaire [3].

f Les interférons

Ce sont des cytokines obtenues par génie génétique possédant une action antivirale, immunomodulatrice et antiproliférative. Ils sont indiqués dans le traitement des hépatites B et C chroniques, dans les leucémies ainsi que dans la sclérose en plaque [23].

La survenue de PR sous interférons, tous types confondus, est bien connue. En effet, selon une méta-analyse, sa prévalence est estimée à 13,6% des patients traités par interférons. Il semblerait que l'agent le plus souvent mis en cause soit l'interféron α , suivi de l'interféron γ puis de l'interféron β .

Sur le plan clinique, les effets indésirables étaient de gravité variable allant de l'épisode simple à l'ischémie sévère avec nécrose. Le délai d'apparition allait de quelques semaines à plusieurs années et l'évolution à l'arrêt du traitement était favorable en 2 semaines à 3 mois spontanément pour 50% des cas ou sous traitement vasodilatateur. Cependant, on note une amputation nécessaire chez un quart des patients, signe de l'importance de l'effet indésirable [3].

g Les sympathomimétiques *Amphétamines, Dobutamine, Dopamine, Epinéphrine, Isoprénaline, Noradrénaline, Prednazoline (prednisolone et fenoxazoline)*

Ils sont indiqués dans le traitement d'urgence des chocs anaphylactiques, d'arrêt cardiaque, de détresse cardio-circulatoire, de réactions allergiques, des hémorragies digestives ou encore dans les syndromes de bas débit cardiaque [23].

La stimulation centrale des systèmes noradrénergiques et dopaminergiques engendre une libération de catécholamines endogènes responsables d'une vasoconstriction pouvant conduire à des PR. De plus, il semblerait que la vasoconstriction engendrée par la phényléphrine et la pseudoéphédrine

(sympathomimétiques nasaux) serait exagérée chez les patients souffrant de pPR par rapport à des sujets sains. En effet, ces molécules présentent une forte activité α -mimétique donc provoquent une contraction importante des vaisseaux d'où une vasoconstriction marquée notamment au niveau des extrémités. C'est pourquoi, leur utilisation est contre-indiquée chez des patients présentant un sPR [3].

h La ciclosporine

C'est un polypeptide inhibiteur des réactions immunitaires allogéniques agissant en inhibant de façon sélective et réversible la production par les lymphocytes T CD4 des interleukines ou lymphokines (facteur de croissance et/ou de différenciation ayant pour cible la plupart des cellules immunitaires).

Elle est indiquée dans le traitement préventif et curatif du rejet de la transplantation d'organe ou de moelle osseuse, de la réaction du greffon contre l'hôte ou encore dans des pathologies auto-immunes telles que le psoriasis ou la polyarthrite rhumatoïde [23].

De rares cas de PR induits par la ciclosporine ont été rapportés bien que le mécanisme ne soit pas précisément connu. Notons cependant que cette molécule présente un effet vasospastique sur la macro et la microcirculation pouvant justifier la survenue de ces effets indésirables. Une diminution de la posologie peut parfois suffire à la régression des symptômes [3].

i Les inhibiteurs de Tyrosine Kinase

Il s'agit de protéines intracellulaires ou de récepteurs membranaires qui agissent en inhibant le signal des protéines kinase ce qui permet de réguler la prolifération et la survie cellulaire, les processus de migration et d'invasion ainsi que l'angiogénèse [23].

Les inhibiteurs de Tyrosine Kinase sont un des premiers choix dans le développement des stratégies ciblées pour les maladies néoplasiques. Ce sont des molécules en plein essor.

Leurs effets sur le PR sont complexes puisque certains travaux supposent l'implication de l'activité tyrosine kinase dans la vasoconstriction au froid exagérée dans le PR tandis que d'autres mettent en évidence l'effet bénéfique de l'imatinib (Glivec[®]) sur le PR chez les patients atteints de sclérodémie systémique.

Cependant, il a été décrit que deux patients traitées par nilotinib (Tasigna[®]) auraient développé un PR dès la première semaine de traitement. Un cas de nécrose digitale sous erlotinib (Tarceva[®]) a également été rapporté chez une patiente de 72 ans ayant un PR secondaire [3].

j Les imipraminiques *Clomipramine, Dosulépine, Imipramine*

Ce sont des psychotropes thymo-analéptiques agissant par plusieurs mécanismes d'action : effets noradrénergique, sérotoninergique, anticholinergique central et périphérique, α -adrénoLytique à fortes doses.

Ils sont indiqués dans les troubles dépressifs majeurs, les troubles obsessionnels compulsifs, les troubles phobiques, l'anxiété, les douleurs rebelles, la cataplexie et narcolepsie, l'énurésie et les terreurs nocturnes chez l'enfant de plus de 6 ans [23].

Des cas de pharmacovigilance ont été décrits concernant la survenue de PR sous clomipramine. 2 personnes auraient ainsi développées un PR sur 2061 patients sous Clomipramine étudiés [25].

k Le sumatriptan

C'est un vasoconstricteur artériel préconisé dans le traitement des crises migraineuses avec ou sans aura ainsi que dans les crises d'algie vasculaire de la face. Il s'agit d'un agoniste sérotoninergique sélectif des récepteurs 5 HT 1B et 1D induisant donc une vasoconstriction des artères mais également des artérioles pouvant engendrer ainsi un PR [23].

Effets engendrant un PR	Mécanismes d'action	Médicaments
Augmentation de la vasoconstriction	Affecte la neurotransmission des monoamines	<ul style="list-style-type: none"> • Agonistes directs <i>Clonidine, Sympathomimétiques</i> • Agonistes indirects α_2 <i>β-bloquants, Imipraminiques</i> • Agonistes directs 5-HT <i>Alcaloïdes de l'ergot de seigle, Sumatriptan</i> • Agonistes directs D2 et indirects <i>Bromocriptine</i>
	Neurotoxicité	Chimiothérapies anticancéreuses
Diminution de la viscosité du sang	Diminue la déformation des globules rouges	Ciclosporine
	Augmente l'agrégation plaquettaire	Interférons Ciclosporine
	Maladie autoimmune	Interférons
Lésions endothéliales		Chimiothérapies anticancéreuses
Inconnu		Inhibiteurs de Tyrosine Kinase

FIGURE I.7 – Mécanismes d'action des médicaments pouvant engendrer un PR

B Les substances toxiques

Diverses substances toxiques ont été rapportées comme pouvant déclencher un PR. Elles peuvent être retrouvées dans le domaine professionnel, environnemental ou encore chez les toxicomanes.

Effets engendrant un PR	Substances toxiques	Mécanismes action
Altérations structurelles	Chlorure de vinyle	Capillaires élargis avec dystrophies et augmentation de la longueur
	Silice	Augmentation de la synthèse de collagène au niveau vasculaire : obstruction progressive des capillaires
Altérations fonctionnelles	Arsenic	- Diminution de la pression artérielle systolique des doigts quand stimulation par le froid - Réactions vasospastiques plus marquées
Vasoconstriction	Cocaïne	Agoniste adrénergique : augmentation de libération d'endothéline et diminution de l'oxyde nitrique
	Amphétamines	Agoniste adrénergique
	Cannabis	Via le $\delta 9$ THC
	LSD	Agoniste adrénergique
	Tabac	- Agoniste adrénergique - Diminution de la viscosité du sang

FIGURE I.8 – Mécanismes d'action des substances chimiques pouvant engendrer un PR

a Le chlorure de vinyle

Tout d'abord, le chlorure de vinyle est un composé chimique de synthèse que l'on utilise principalement pour fabriquer un plastique : le Polychlorure de vinyle (PVC) obtenu par le biais de la polymérisation en chaîne.

En 1987, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé le chlorure de vinyle comme substance cancérigène avéré du groupe 1. Il serait un facteur de risque de deux formes de cancer du foie : l'angiosarcome hépatique et le carcinome hépatocellulaire.

Les sources d'exposition potentielles au chlorure de vinyle sont professionnelles et environnementales avec une voie d'exposition principalement respiratoire. Tout d'abord, les personnes travaillant dans l'industrie du plastique sont les premières concernées mais on retrouve également d'autres professions exposées comme les coiffeurs ou les peintres lorsque son utilisation en aérosol était largement répandue.

Cependant, cette dernière a quasiment disparu en France depuis les années 1970 grâce à la mise en place de réglementations. En effet, la limite d'exposition professionnelle au chlorure de vinyle dans l'air des locaux de travail est maintenant de 1 partie par million pour 8 heures [26].

Une étude réalisée en 2013 sur des travailleurs retraités s'est intéressée aux anomalies résiduelles de la microcirculation après une exposition prolongée au Chlorure de Vinyle Monomère (VCM). L'analyse portait sur 761 participants soumis pendant 30 ans à des produits chimiques toxiques parmi lesquels seuls 179 étaient uniquement exposés au VCM. Ils ont subi un examen médical comprenant une capillaroscopie, l'analyse des symptômes de Raynaud et des comorbidités (maladies cardiovasculaires, respiratoires, diabète) mais également une enquête pour déterminer le temps d'exposition au VCM, le contact direct ou indirect, le type d'occupation, le statut tabagique ainsi que le temps après l'exposition. Un groupe témoin a ainsi pu être mis en place [27].

Les résultats montrent que les travailleurs retraités précédemment exposés au VCM présentaient des modifications capillaroscopiques significativement plus élevées que les 35 témoins. En effet, les capillaires étaient élargis (19% vs 0%, $P < 0,001$), avec des dystrophies (28,6% vs 0%, $p = 0,0012$) et une augmentation de la longueur (33% vs 0%, $p < 0,001$). Ils présentaient également plus fréquemment des symptômes de Raynaud (19% vs 0%, $p = 0,007$) sans corrélation avec les modifications des capillaires. L'angiographie des mains des patients exposés au VCM a montré des occlusions, une sténose ainsi qu'un rétrécissement des artères distales sans que l'on ne puisse faire de lien avec le PR [27]. Ainsi, l'exposition prolongée au chlorure de vinyle monomère serait un facteur de risque de développer un PR [27].

b L'arsenic

En milieu professionnel, la principale voie d'exposition de l'arsenic est par inhalation. Il n'existe à ce jour pas de réglementation sur les concentrations d'arsenic inhalées dans les industries en France.

L'ingestion d'eau ou d'aliments contaminés, comme les poissons ou les crustacés, constitue la principale voie d'exposition pour la population générale. Une norme concernant les concentrations en arsenic présentes dans l'eau a été mise en place en France en 2003 et préconise qu'elle doit être inférieure à 10 microgrammes par litre pour pouvoir être consommée en limitant les risques.

En effet, depuis 1980, l'arsenic ainsi que ses composés inorganiques sont classés cancérigènes avérés pour l'homme par le CIRC. Ils seraient à l'origine de cancers du poumon, de la peau et de la vessie [28].

Une étude réalisée en 1982 sur des personnes travaillant dans une fonderie de cuivre en Suède s'est intéressée à l'impact de l'exposition à l'arsenic sur la survenue d'un PR ainsi que sur la pression artérielle systolique des doigts après refroidissement local. Les 47 participants étaient exposés depuis 23 ans à des quantités modérées de poussières d'arsenic. Un groupe témoin composé de 48 travailleurs non soumis à l'arsenic a été mis en place [29].

Les pressions artérielles systoliques (PAS) des doigts et des orteils ont été mesurées à une température cutanée de 30°C et la pression artérielle dans le bras a été prise simultanément avec la méthode du brassard. A 30°C, la PAS des travailleurs exposés à l'arsenic était de 134 mmHg et de 139 mmHg chez les témoins. Les mesures des pressions artérielles systoliques des doigts ont ensuite

pu être mesurées à 10 et 15 °C [29].

Les résultats ont montré une diminution plus importante de la PAS des doigts chez les travailleurs exposés à l'arsenic (64 mmHg) que chez les témoins (77 mmHg) à 10°C. De plus, les chercheurs ont noté des réactions vasospastiques dans les doigts plus marquées chez les travailleurs exposés à l'arsenic que chez les témoins [29].

Ainsi, on observe une augmentation de la réactivité vasospastique, indiquée par une PAS basse après refroidissement, ainsi qu'une augmentation des cas de PR chez les travailleurs exposés à la poussière d'arsenic en suspension dans l'air. Ces troubles peuvent être dûs à des altérations fonctionnelles dans les vaisseaux de la main causées par une exposition à long terme à des concentrations modérées d'arsenic inorganique [29].

c La silice

La silice peut également être incriminée dans la survenue d'un PR. Elle existe à l'état libre sous deux formes : cristalline et amorphe. Seule la première constitue un risque avéré pour la santé. Les principales variétés cristallines de la silice sont le quartz, la cristobalite ainsi que la tridymite.

De nombreux secteurs professionnels sont exposés à la silice cristalline libre comme par exemple les exploitations minières, le traitement des minéraux, la fonderie, les industries de la poterie, de la céramique, des prothèses dentaires... Cela représenterait environ 294000 salariés. La voie d'exposition principale des travailleurs est l'inhalation de poussières renfermant de la silice cristalline.

Depuis 1997, la silice cristalline est classée comme cancérogène avérée par le CIRC pour les cancers broncho-pulmonaires. Ainsi, des valeurs limites d'exposition professionnelles sur 8 heures sont fixées par le Code du travail : pour le quartz à 0,1 milligramme par mètre cube et pour la cristobalite ainsi que la tridymite à 0,05 milligramme par mètre cube [30].

Dans une étude réalisée en Allemagne de l'Est entre 1981 et 1988, les chercheurs se sont intéressés à l'effet d'une exposition prolongée à la silice sur le développement d'une sclérodermie. Sur les 120 participants présentant une sclérodermie, 93 avaient une exposition à long terme à la poussière de silice comprise entre 3 et 34 ans [6].

Les résultats montrent que la silice serait phagocytée par les macrophages qui libèrent l'interleukine-1. Celle-ci va agir sur les lymphocytes T auxiliaires qui libèrent à leur tour l'interleukine 2 qui va stimuler les lymphocytes B responsables de la production d'immunoglobulines. Les cellules T activées peuvent également produire d'autres lymphokines capables de stimuler les macrophages et les fibroblastes [6].

D'autre part, la silice est toxique pour les macrophages de manière dose-dépendante. Après la mort des macrophages, la silice engendre un processus phagocytaire qui provoque une stimulation permanente des fibroblastes par les lymphokines et les monokines. La synthèse de collagène serait alors renforcée conduisant notamment à l'occlusion progressive des vaisseaux pouvant se manifester par des symptômes de Raynaud [6].

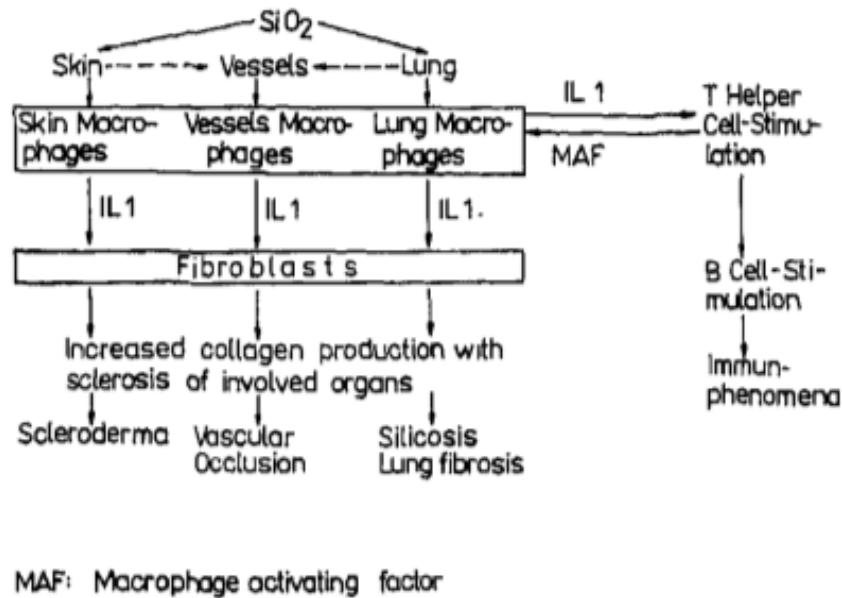


FIGURE I.9 – Mécanisme pathologique de la sclérodermie induite par la silice (d'après [6]).

Parmi les substances toxiques pouvant déclencher un PR, nous pouvons également trouver les drogues utilisées chez les toxicomanes.

d La cocaïne

En premier lieu, la cocaïne qui est un alcaloïde tropanique présent sous deux formes :

- la forme chlorhydrate qui correspond à une poudre blanche obtenue à partir de la feuille de coca et qui est consommée par voie intranasale ou intraveineuse,
- la forme base, ressemblant à des cailloux ou des galettes, obtenue après adjonction de bicarbonate de soude (crack) ou d'ammoniaque (freebase) dans le but d'être inhalée ou injectée.

La cocaïne est un stimulant du système nerveux central et agit en bloquant la recapture de la dopamine, de la sérotonine et de la noradrénaline ce qui engendre une augmentation de la concentration de ces neurotransmetteurs dans diverses régions du cerveau notamment le nucleus accumbens. Les effets recherchés par les utilisateurs sont l'euphorie, la sensation de bien-être, la désinhibition, l'insomnie... mais diverses complications médicales peuvent également survenir avec notamment l'accident vasculaire cérébral, le syndrome coronarien aigu ou encore l'altération des capacités attentionnelles [31].

Les effets de la cocaïne sur le système vasculaire font intervenir différents mécanismes. En effet, le blocage de la recapture de la norépinéphrine à la jonction neuromusculaire du muscle lisse va entraîner une stimulation adrénergique importante au niveau postsynaptique, une production d'endothéline-1 induite par les récepteurs COC de la cocaïne par les cellules endothéliales ainsi qu'une diminution de la libération d'oxyde nitrique. Ce processus va alors conduire à une vasoconstriction intense pouvant expliquer la survenue d'un PR ou encore d'une gangrène dans les cas les plus graves [32].

De plus, la cocaïne améliore l'agrégation plaquettaire et diminue l'activité fibrinolytique en stimulant la production de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (PAI-1). Ces deux mécanismes

vont alors contribuer à la formation d'un thrombus [32].

e Les amphétamines

Les amphétamines peuvent également engendrer des troubles du PR. Il en existe trois types : l'amphétamine, la méthamphétamine et l'ecstasy qui ont des effets anorexigène, hallucinogène et psychostimulant.

Leurs structures chimiques ressemblent à celles des catécholamines, stimulants naturels produits par le corps, dont l'adrénaline, la noradrénaline et la dopamine. Elles agissent en inhibant la recapture de la dopamine et peuvent être utilisées à des fins médicales pour les troubles de l'attention, la narcolepsie ou encore, jusque dans les années 1990, dans le traitement de l'obésité. Elles possèdent un fort pouvoir addictif et la dépendance à ces molécules peut s'installer dès les premières prises [31].

Une étude réalisée dans un centre médical d'Akron entre Janvier 2001 et Décembre 2005 a examiné si les stimulants du Système Nerveux Central (SNC) utilisés pour le traitement du Trouble de l'Hyperactivité avec Déficit de l'Attention (TDAH) sont associés au développement du PR. Ces molécules étaient le méthylphénidate et la dextroamphétamine [33].

64 participants étaient inclus dans l'étude dont 32 présentant des signes de PR et 32 cas témoins, sans signes de PR. L'âge moyen était de 16 ans. A chaque visite de ces patients dans la clinique de rhumatologie pédiatrique, les médications prises ont été enregistrées et l'évolution des symptômes du PR a été analysée [33].

Les résultats ont montré une association significative entre la présence de symptômes de Raynaud et l'utilisation passée de stimulants du TDAH. Ainsi, le méthylphénidate et la dextroamphétamine seraient responsables d'un risque de développer ou d'aggraver un PR, information à prendre en compte dans l'instauration de ces traitements par les médecins spécialisés [33].

f Le cannabis

Les consommateurs de cannabis peuvent être touchés par l'artérite, une complication sévère qui atteint des vaisseaux cutanés ainsi que des organes internes. Son principe actif est le Tétrahydrocannabinol (THC) qui agit sur les récepteurs cannabinoïdes CB1 situés au niveau cérébral et CB2, exprimés par des cellules immunitaires. Ils vont alors réguler la neurotransmission glutamatergique /GABA et potentialiser la libération de dopamine.

Le cannabis exerce un effet vasoconstricteur périphérique par les $\delta 8$ et $\delta 9$ THC qui est potentialisé par le tabac, souvent associé dans les joints. L'artérite du cannabis se révèle typiquement par un phénomène de Raynaud qui apparaît de manière soudaine chez de jeunes adultes sans antécédents particuliers [31][34].

Une étude s'est intéressée à l'implication du cannabis dans la survenue d'artériopathies. Quatre patients masculins âgés de 20 à 35 ans se sont présentés en consultation pour l'apparition progressive d'une nécrose pulpaire. Tous étaient consommateurs réguliers de tabac et cannabis et trois d'entre eux présentaient un PR récent, contemporain de l'apparition des troubles vasculaires.

Une recherche des facteurs de risque d'athérosclérose, de facteurs thrombogènes ou embogènes a été

réalisée et s'est révélée négative pour les quatre patients. A l'examen médical, les sujets présentaient un tableau de claudication intermittente plantaire, dans deux cas, du mollet dans un cas. Les pouls distaux étaient abolis de façon bilatérale.

Les quatre patients ont reçus de l'iloprost, prostaglandine vasodilatatrice, ainsi qu'un traitement anti-aggrégant plaquettaire par voie orale. Le sevrage du tabac et du cannabis sera suivi d'une nette amélioration clinique chez 3 patients. Le quatrième, qui ne cessa pas son intoxication, décédera finalement d'une cardiopathie ischémique.

L'effet vasoconstricteur du $\delta 9$ THC a été évoqué et d'autres scientifiques incriminent également l'arsenic, contenue dans certaines préparations de cannabis, qui serait un facteur de thrombose vasculaire et d'artérite inflammatoire.

Ainsi, devant une artériopathie du sujet jeune, il est important d'évoquer l'artérite au cannabis étant donné que l'évolution de cette affection semble améliorée par le sevrage. De plus, la survenue précoce d'un PR ne doit pas être négligée. En effet, des mesures de sevrage devraient dès lors être mises en place permettant d'éviter dans certains cas une évolution grave voire fatale [35].

g Le diéthylamide d'acide lysergique

Le Diéthylamide d'acide Lysergique (LSD) est une drogue de synthèse de la famille des lysergamides issus de l'ergot de seigle. C'est un puissant psychotrope hallucinogène qui se présente sous forme de papier buvard imprégné de la substance, de comprimé ou de liquide. En se fixant sur les récepteurs $5HT-2A$ de la sérotonine, le LSD va provoquer une plus grande sensibilité aux sons et aux couleurs. Il va également augmenter la libération de glutamate et de dopamine, engendrant troubles de la pensée et euphorie.

Comme tous les dérivés de l'ergot de seigle, il a un effet agoniste sur les récepteurs α -adrénergiques de la vascularisation périphérique. La stimulation de ce récepteur va entraîner une vasoconstriction pouvant déclencher un PR ou aller jusqu'à l'ischémie, à l'origine d'une gangrène des extrémités chez les individus intoxiqués. La gangrène se manifeste tout d'abord par une inflammation douloureuse des extrémités, puis un engourdissement, un noircissement et un dessèchement des tissus pouvant aboutir à la perte spontanée des membres au niveau d'une articulation. Une amputation est généralement effectuée pour limiter l'évolution de la gangrène [36].

h Le tabac

Le tabac aurait également un rôle probable dans le déclenchement d'un PR. Il contient une substance psychoactive, la nicotine, ainsi que des additifs de synthèse dont la combustion crée des goudrons nocifs pour la santé.

La nicotine agit en se fixant sur les récepteurs cholinergiques nicotiniques des systèmes nerveux central et périphérique. En mimant l'action de l'acétylcholine, elle va entraîner l'ouverture du canal qui laisse pénétrer dans le milieu intracellulaire les ions chargés positivement, en particulier le Na^+ et le Ca^{2+} . On observe alors une dépolarisation de la membrane et une libération de certains neurotransmetteurs comme la noradrénaline, la dopamine, la sérotonine, le GABA ou encore le glutamate. La nicotine a donc un effet sympathomimétique et engendre ainsi une vasoconstriction généralisée.

De plus, on observe une activation plaquettaire chez les fumeurs avec une libération de thromboxane A2, puissant vasoconstricteur impliqué dans la vasoréactivité [37].

Une étude réalisée sur une cohorte de 601 patients s'est intéressée à l'impact de la consommation de tabac sur l'évolution du PR causé par une exposition aux vibrations lors du travail. Les participants étaient atteints de la vibration du doigt blanc (VWF), également appelé " phénomène professionnel de Raynaud ", caractérisée par une hyperréactivité artérielle et une vasodilatation altérée après provocation par le froid.

L'évaluation vasculaire a été effectuée par un classement des symptômes cliniques, un questionnaire sur les symptômes supplémentaires ainsi que sur le test de la provocation au froid. Les symptômes cliniques ont été ordonnés à l'aide de l'échelle de Stockholm dans laquelle le stade 0 correspond à l'absence de symptômes et le stade III, à des attaques fréquentes impliquant la plupart des doigts et s'étendant au delà des phalanges proximales. Le refroidissement est produit en faisant circuler de l'eau à 15°C et à 10°C à travers une occlusion et les résultats sont normalisés par rapport à un doigt de référence non refroidi, exprimés en FSBP. Les participants ont été dissociés en trois groupes : les fumeurs, les anciens fumeurs et les non fumeurs [7].

<i>Smoking</i>	<i>FSBP%</i> <i><30</i>	<i>FSBP%</i> <i>30-59</i>	<i>FSBP%</i> <i>≥60</i>	
Non-smoker	59	35	190	284
Smoker	123	41	153	317
Total	182	76	343	601
Smokers (%)	67.6	54.0	44.6	52.8

$p < 0.0001$, by χ^2 test.

FIGURE I.10 – Tabagisme et pression artérielle systolique du doigt test/doigt de référence (FSBP) (d'après [7]).

La figure I.10 illustre la pression artérielle systolique du doigt refroidi du patient par rapport au doigt de référence non refroidi en fonction du statut tabagique du patient. Nous pouvons observer que la proportion de non-fumeurs augmente à mesure que le pourcentage de FSBP augmente. Cela signifie que la pression artérielle systolique du doigt refroidi est plus importante, et donc plus proche de celle du doigt de référence, chez les non-fumeurs que chez les fumeurs [7].

	<i>Improved or stabilised n (%)</i>	<i>Morbid or deteriorated n (%)</i>	<i>Total</i>	
Smoker	56 (62.2)	34 (37.8)	90	
Non-smoker	45 (80.4)	11 (19.6)	56	
Former smoker	42 (79.2)	11 (20.8)	53	
Total	143 (71.8)	56 (28.2)	199	(100)

$p < 0.02$ by χ^2 test.

FIGURE I.11 – Amélioration ou stabilité versus morbidité ou aggravation du FSBP chez les patients fumeurs, non-fumeurs et anciens fumeurs (d’après [7]).

La figure I.11 nous montre l’évolution du FSBP en fonction du statut tabagique. Nous pouvons apercevoir que les fumeurs étaient presque deux fois plus susceptibles de se détériorer ou de rester dans un état morbide que les non-fumeurs et les anciens fumeurs (37,8% contre 20,2% ($p < 0,02$)).

Ainsi, les analyses ont montré que les symptômes et réponses vasculaires anormales mesurées liées au froid étaient plus importantes chez les fumeurs que chez les non-fumeurs et qu’ils étaient deux fois plus susceptibles d’avoir un vasospasme plus sévère.

De plus, on note une détérioration de la fonction artérielle plus importante avec un tabagisme actif, largement diminué cependant lors d’un sevrage [7].

C Les maladies professionnelles ou occupationnelles

De nombreuses activités du quotidien peuvent occasionner des séquelles au niveau des mains et engendrer un PR. En effet, les travailleurs exposés au froid, aux vibrations ou encore aux activités sollicitant les doigts sont réellement touchés par ce phénomène.

a Le syndrome des vibrations main bras (SVMB)

Tout d’abord, les vibrations produites par des outils mécaniques génèrent le plus grand risque de développer une maladie appelée syndrome des vibrations main-bras. Il s’agit d’un ensemble de symptômes de troubles neurologiques et vasculaires dans les mains ainsi que de troubles osseux et articulaires des membres supérieurs. Elle est reconnue depuis 1980 comme maladie professionnelle.

Les professions principalement touchées par ce syndrome sont les personnes travaillant avec des scies à chaîne, des marteaux-piqueurs mais également les bûcherons, les dentistes ou les musiciens. De manière plus générale, tous les outils ou les équipements vibrants qui engendrent un picotement ou un engourdissement dans les doigts après 5 minutes d’utilisation continue peuvent entraîner le PR [1].

Le diagnostic du syndrome repose principalement sur la présence d’un blanchiment des doigts et il est considéré comme une forme secondaire du PR. Pour surveiller la progression de la maladie, l’échelle de l’Atelier de Stockholm permet de classer en stades la fréquence et l’intensité des symptômes vasculaires et neurosensoriels liés aux vibrations [8].

A)		
STADE	DEGRÉ	DESCRIPTION
0	Aucun	Pas de crise
1	Léger	Crises occasionnelles touchant le bout de ≥ 1 doigt
2	Modéré	Crises occasionnelles touchant les phalanges distales et médiales (rarement aussi proximales) de ≥ 1 doigt
3	Sévère	Crises fréquentes touchant toutes les phalanges de la plupart des doigts
4	Très sévère	Comme le stade 3, avec modifications trophiques au bout des doigts

B)	
STADE	DESCRIPTION
0SN	Exposition aux vibrations, mais aucun symptôme
1SN	Engourdissement intermittent avec ou sans picotements
2SN	Engourdissement intermittent ou persistant, perception sensorielle réduite
3SN	Engourdissement intermittent ou persistant, réduction de la discrimination tactile ou de la dextérité de manipulation Léger

FIGURE I.12 – Echelle de l’Atelier de Stockholm (d’après [8]) : A) Classification du PR induit par le froid dans la maladie des vibrations B) Stades neurosensoriels de la maladie des vibrations

La période de latence varie en fonction du genre de facteur en cause, de la durée d’exposition mais également de la sensibilité personnelle de chaque travailleur. Elle est en général raccourcie lorsque l’exposition aux vibrations est intense [1]. Avec la progression de la maladie et la persistance de l’exposition vibratoire, la durée, la fréquence et la sévérité de la phase ischémique s’accroissent.

Sur le plan physiopathologique, on note des anomalies de la paroi des vaisseaux, de la régulation neurologique ainsi que du tonus vasculaire.

Une étude s’est intéressée aux caractéristiques des capillaroscopies chez des mineurs d’or. Le premier groupe était exposé de façon chronique aux vibrations et avait développé un Syndrome des Vibrations Main Bras (SVMB), le second était exposé aux vibrations mais sans SVMB et le dernier groupe de travailleurs n’était pas exposé aux vibrations. Les résultats ont montré des différences significatives quant aux caractéristiques morphologiques des vaisseaux. En effet, le premier groupe présentait des zones avasculaires chez 74,3% des participants contre 43,6% pour le groupe 2 et 25% pour le dernier groupe. Des microhémorragies étaient également retrouvées en nombre plus important chez les participants du premier groupe (65,7% contre 7,7% pour le groupe 2 et 7,5% pour le groupe 3) et la densité des capillaires était plus faible pour le groupe 1.

Ainsi, des lésions endothéliales importantes sont observées chez les patients présentant un SVMB [9].

De plus, un déséquilibre du système nerveux autonome a été mis en évidence. On note une hyperactivité orthosympathique en réponse à une hyperstimulation des corpuscules de Pacini, mécanorécep-

teurs dans le derme et sensibles aux vibrations entre 30 et 1500 Hertz, responsable d'une contraction accentuée des cellules musculaires lisses des vaisseaux. Il a également été démontré qu'une diminution de la sensibilité des récepteurs α_1 et qu'une augmentation de l'activité des récepteurs α_2 des cellules musculaires lisses avaient un rôle fondamental dans la vasoconstriction sympathique cutanée [9].

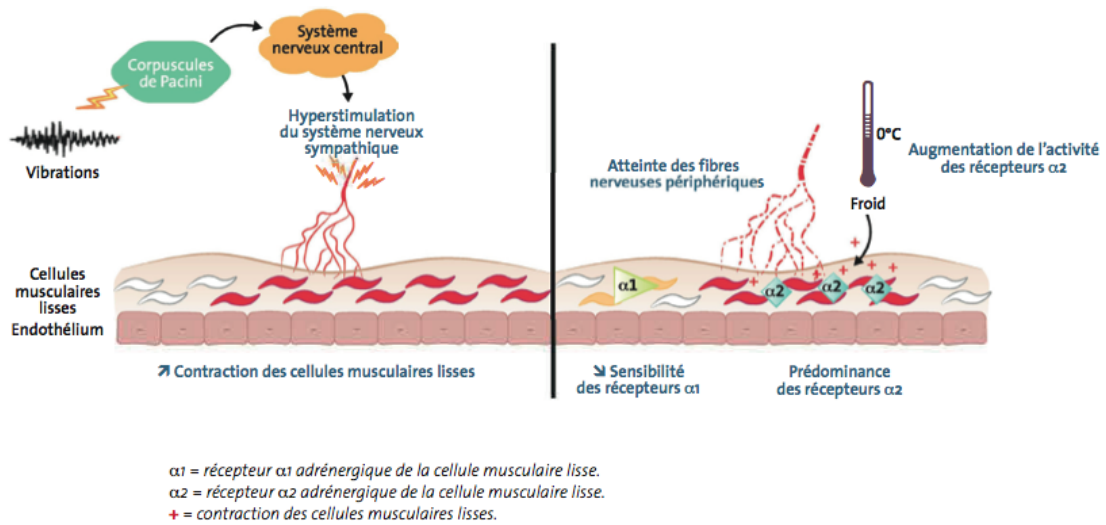


FIGURE I.13 – Déséquilibre du système nerveux autonome et atteintes des réacteurs α adrénergiques dans le PR d'origine vibratoire (d'après [9]).

b Le syndrome du marteau hypothénar (SMH)

Il s'agit d'une occlusion distale de l'artère ulnaire dans le canal de Guyon. Il est la conséquence d'un traumatisme fermé unique ou répété provoqué par le fait de frapper, pousser ou tordre régulièrement avec la main.

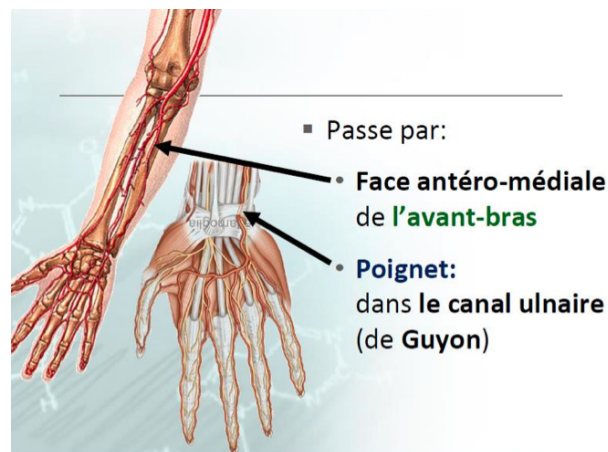


FIGURE I.14 – Trajet de l'artère ulnaire (d'après [10]).

De nombreuses activités professionnelles, récréatives ou sportives peuvent provoquer ce syndrome comme les tailleurs de pierres, les bouchers, les boulangers, les dactylographes mais encore la pratique de volley-ball, de karaté...

Il se manifeste de manière soudaine par une ischémie distale avec des plaintes unilatérales du type Raynaud au niveau des doigts de la main dominante. On observe alors une douleur irradiante sur la face ulnaire de la main ou alors des paresthésies devenant chroniques indiquant une compression locale du nerf ulnaire. On peut également remarquer des picotements accompagnés de pâleur et d'une coloration cyanosée des doigts, des crevasses ou encore des hémorragies sous-unguéales. Dans certains cas, une nécrose du bout du doigt est également présente [38].

La distinction entre syndrome du marteau hypothénar (SMH) et pPR se fait à l'aide de différents facteurs [38]. Tout d'abord, le SMH concerne principalement les hommes pour lesquels des traumatismes répétitifs de la main ou du poignet sont retrouvés dans l'anamnèse professionnelle. De plus, on note souvent une asymétrie des plaintes de type Raynaud qui touche généralement la main dominante marquée par des pulsations ulnaires et/ou radiales faibles. La phase hyperhémique est inexistante mais des ulcérations distales sont fréquemment retrouvées dans la région irriguée par les vaisseaux sanguins atteints. Enfin, les accès sévères aboutissent souvent à une ischémie ou une nécrose digitale.

Le diagnostic du SMH repose sur différents critères [38] :

- l'anamnèse professionnelle avec la description chronologique de la première manifestation et la symptomatique locale ainsi que son évolution
- l'examen clinique avec notamment le test d'Allen
- l'examen Doppler qui montre un anévrisme ou une thrombose.

Ainsi, de nombreux travailleurs peuvent voir leur qualité de vie dégradée suite à leur activité professionnelle conduisant, dans certains cas, à un reclassement indispensable.

D Les pathologies

De nombreuses pathologies peuvent expliquer l'apparition d'un sPR avec en premier lieu les maladies auto-immunes telles que la sclérodermie ou la connectivite mixte.

a La sclérodermie systémique (ScS)

La sclérodermie systémique (ScS) est une maladie inflammatoire auto-immune qui constitue la première cause de sPR puisque environ 90% des personnes atteintes de ScS présentent un PR dans leur historique. Il s'agit d'ailleurs souvent de l'élément diagnostique de la pathologie.

La ScS est une affection généralisée du tissu conjonctif, des artérioles et des vaisseaux conduisant à une fibrose et à une oblitération vasculaire. Cette pathologie serait due à la sécrétion de cytokines et de facteurs de croissance tels que le Transforming Growth Factor β et le Fibroblast Growth Factor par les lymphocytes conduisant à une majoration de la synthèse de collagène par les fibroblastes [39].

L'expression clinique est variable d'un patient à l'autre pouvant aller d'une atteinte cutanée distale à une atteinte cutanée étendue éventuellement associée à des troubles de plusieurs organes.

Elle débute rapidement, classiquement en moins de un an, après le premier symptôme de la maladie qui est le plus souvent un PR. Les crises peuvent se rapprocher et les mains peuvent rester blanches ou bleues avec une froideur permanente. Cette atteinte est le plus souvent symétrique et peut conduire à des troubles trophiques cutanés liés à l'ischémie avec ulcérations punctiformes et des escarres pulpaire pouvant entraîner la nécrose d'un doigt et l'amputation [39].



FIGURE I.15 – Sclérodemie des mains (d’après [11]).

L’atteinte cutanée est diffuse avec une prédominance de la sclérose sur les mains, le visage et le décolleté. Elle conduit à une limitation de l’ouverture buccale ainsi qu’à l’effacement des lèvres. Il peut également y avoir des troubles de la pigmentation et/ou un prurit [39].

D’autres organes peuvent également être touchés par cette affection.

b Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS)

Il s’agit d’une maladie auto-immune caractérisée par une infiltration lymphoïde des glandes salivaires et lacrymales ainsi que par la production de différents auto-anticorps pouvant engendrer des manifestations systémiques. Le système immunitaire va alors détruire les glandes qui produisent des sécrétions dans l’organisme conduisant à un syndrome sec. L’inflammation peut également toucher les articulations ou les petits vaisseaux [40].

Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) touche principalement les femmes (90%) avec un âge moyen entre 40 et 50 ans lors des premières manifestations. Il peut être primitif ou alors associé à une autre maladie systémique comme la polyarthrite rhumatoïde ou la sclérodemie [41].

Les manifestations cliniques de cette pathologie sont tout d’abord le syndrome sec caractérisé par une sécheresse marquée des yeux, de la bouche, de la peau, des bronches ainsi que du vagin. Chez 2/3 des patients, la pathologie s’étend à d’autres organes ou systèmes. On parle alors de manifestations extraglandulaires. La plus fréquente d’entre elles est l’atteinte articulaire qui concerne environ 1 patient sur 2. Elle se caractérise par des douleurs et parfois des gonflements touchant principalement les articulations distales de la main.

On peut également avoir une atteinte cutanée avec un purpura, une atteinte des nerfs périphériques se manifestant par une neuropathie sensitive, ou encore une atteinte pulmonaire caractérisée par une pneumopathie interstitielle [40].

Le PR est couramment observé chez les patients atteints de SGS et environ un tiers des personnes en développera un au cours de sa maladie. Dans la moitié des cas, le PR est signalé avant l’apparition des symptômes du SGS et la fréquence des crises de PR reste souvent la même ou diminue au cours du temps. Dans une étude portant sur 535 patients atteints de SGS, la prévalence des anticorps anti-centromères était de 3,7%. Les patients positifs aux anticorps anti-SS et anti-centromères

avaient une prévalence plus importante de PR mais une prévalence plus faible de sécheresse oculaire, d'hypergammaglobulinémie et d'anticorps anti-Ro et anti-La que les patients négatifs aux anticorps anti-centromères. Il existerait donc un lien entre la présence d'anticorps anti-centromères et le développement d'un PR chez les patients atteints du SGS [42].

L'évolution de la maladie est lente et variable d'un patient à l'autre [40].

Le diagnostic peut être compliqué du fait de l'apparition lente et insidieuse des symptômes. Il est en général basé sur la triade : douleur articulaire, sécheresse et fatigue mais parfois le signe révélateur peut être un gonflement des glandes parotides, un PR ou un purpura [41].

c Le lupus érythémateux disséminé (LED)

Le Lupus Erythémateux Disséminé (LED) est une des principales maladies auto-immunes systémiques. Elle touche principalement l'adulte jeune, entre 15 et 45 ans, et particulièrement la femme avec un sex-ratio de 8 femmes pour 1 homme [12].

On observe une hyperactivité du système immunitaire humoral et cellulaire qui se traduit par une cascade d'évènements inflammatoires à l'origine de la production de différents auto-anticorps et de diverses lésions tissulaires.

Cette affection est caractérisée par un important polymorphisme clinique marqué principalement par des signes rhumatologiques, dermatologiques, hématologiques et néphrologiques. Les signes généraux de la maladie sont l'asthénie, l'anorexie et la fièvre et ils suivent l'évolution de la maladie [12].

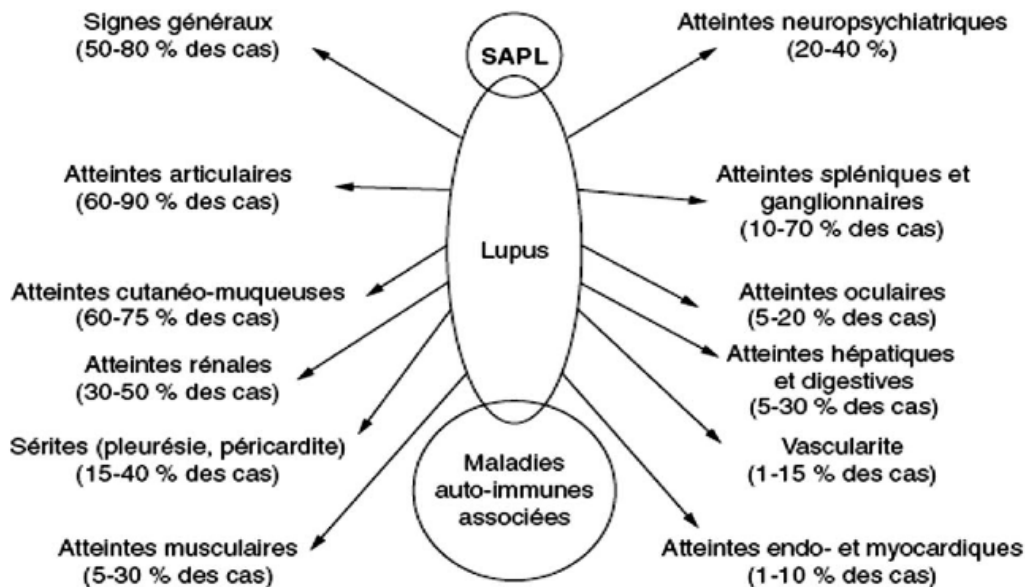


FIGURE I.16 – Principaux signes cliniques caractéristiques du lupus systémique (d'après [12]).

Parmi les atteintes cutanéomuqueuses, on retrouve dans 30% des cas le PR. Il peut se développer avant le diagnostic de LED ou au cours de la maladie. Dans une étude incluant 79 patients présentant un LED et un PR, il a été démontré qu'ils étaient significativement plus susceptibles de développer une atteinte du système nerveux central et une neuropathie que les participants ayant un LED sans

PR. Ainsi, la présence de PR chez des patients atteints de LED est un biomarqueur clinique potentiel des complications d'organes internes [42].

d Le syndrome de Sharp ou connectivite mixte

Cette pathologie est un véritable syndrome de chevauchement où les signes cliniques d'une sclérodémie, d'un lupus systémique, d'une polymyosite ou encore d'une polyarthrite rhumatoïde peuvent être présents. Comme pour toutes les connectivites, il y a une atteinte diffuse, inflammatoire et chronique du tissu conjonctif. Il concerne principalement les femmes (80 à 90%) entre 20 et 50 ans. Les principales manifestations sont des douleurs articulaires et musculaires, un gonflement des mains et des doigts, une grande fatigue ou encore un PR [39].

Le PR est l'un des premiers symptômes de la maladie et peut être le seul pendant plusieurs années. Dans une étude de 25 patients atteints d'un syndrome de Sharp, il a été rapporté que le PR était présent chez 84% des patients [42]. Dans une autre étude incluant 47 patients atteints du syndrome de Sharp avec une période de suivi moyenne de 3 ans, le PR était présent au moment de la consultation initiale, du diagnostic et au cours du suivi chez respectivement 74%, 89% et 96% des participants. Ainsi, le PR se développe presque toujours lors d'une connectivite mixte [42]. Les complications ischémiques digitales incluant l'ulcération des doigts sont relativement rares comparées à la ScS [42].

Le syndrome de Sharp se caractérise par la présence d'anticorps anti-nucléaires donnant une fluorescence mouchetée et identifiés comme des anti-Ribonucléoprotéines (RNP) [39].

e La polyarthrite rhumatoïde (PAR)

La Polyarthrite Rhumatoïde (PAR) est une maladie auto-immune caractérisée par la production de cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine 1 et 6 ainsi que le $TNF\alpha$ par les macrophages puis au recrutement des lymphocytes T. Cette pathologie est marquée par un processus inflammatoire important ainsi qu'une prolifération synoviale et une destruction du cartilage. Les principaux signes cliniques sont une polyarthrite bilatérale des articulations avec gonflements et déformations évoluant par poussées. Le PR est retrouvé chez environ 10% des patients atteints de PAR [43].

E Les étiologies plus rarement rencontrées

- les artériopathies digitales qui peuvent être d'origine athéromateuse, embolique ou juvénile. On retrouve notamment la maladie de Buerger qui est une artériopathie distale inflammatoire. Elle se présente principalement chez l'homme jeune, fumeur dans 95% des cas. Le PR est l'un des signes cardinaux de la pathologie.
- les vascularites : maladie de Horton, maladie de Wegener.
- les hémopathies engendrant une hyperviscosité sanguine : dysglobulinémies, polyglobulies ou encore syndrome myéloprolifératif.
- les pathologies endocrines avec notamment l'hypothyroïdie ou la maladie de Fabry.
- l'anorexie mentale.
- les infections particulièrement à Parvovirus B19 et Helicobacter Pylori.

- les néoplasies : carcinomes ovariens.

Connectivites	<ul style="list-style-type: none"> - sclérodermie - lupus érythémateux disséminé - syndrome de Gougerot-Sjögren - syndrome de Sharp
Arthériopathies	<ul style="list-style-type: none"> - maladie de Buerger - artérite tabagique - athérosclérose
Embolies	<ul style="list-style-type: none"> - cardiopathie - endocardite - athérome - syndrome des scalènes
Hyperviscosité	<ul style="list-style-type: none"> - hémopathies : cryoglobulinémie, cryofibrinogénémie, agglutines froides - cancers - dysglobulinémies
Endocrinien	<ul style="list-style-type: none"> - syndrome carcinoïde - hypothyroïdie
Infectieux	<ul style="list-style-type: none"> - Parvovirus B19 - Helicobacter Pylori
Vascularites	<ul style="list-style-type: none"> - maladie de Horton - maladie de Wegener

FIGURE I.17 – Principales pathologies responsables d'un PR

I.7 Diagnostic

La conduite à tenir est ciblée sur la différenciation entre un PR primaire et un PR secondaire dans le but d'apporter une thérapeutique adaptée. De plus, elle peut permettre de diagnostiquer une pathologie sous-jacente et ainsi, de mettre en place des mesures visant à freiner son évolution.

I.7.1 L'anamnèse

L'interrogatoire du patient est tout d'abord primordial. Il permet de cibler les caractéristiques du PR : pouces touchés ou non, rémission estivale, son évolution, la présence de facteurs environnementaux et toxiques, les facteurs sensibilisants... Les informations recueillies orientent sur le caractère primaire ou secondaire du PR mais ne doivent pas dispenser de la poursuite de l'enquête.

	Signes en faveur d'un PR primaire	Signes en faveur d'un PR secondaire
Sexe	Féminin	Masculin
Age	< 40 ans	> 40 ans
Antécédents familiaux : PR, migraines	Oui	Non
Profession, loisirs : exposition aux solvants, aux vibrations, aux traumatismes	Non	Oui
Exposition à des toxiques : tabac, cannabis, cocaïne, médicaments	Non	Oui
Caractère unilatéral	Non	Oui
Doigts atteints	Exclusion du pouce	Tous les doigts
Rémission estivale	Oui	Non

FIGURE I.18 – Orientation du diagnostic en fonction de l'interrogatoire

L'interrogatoire va également permettre la description de la crise par le patient : durée, fréquence, évolution ... afin de juger de la sévérité de l'atteinte.

I.7.2 L'examen clinique

L'examen clinique est indispensable car il peut, à lui seul, orienter vers un diagnostic de forme primaire ou secondaire et conduire à la prescription d'examens complémentaires réfléchis et parfaitement ciblés. Il doit rechercher d'éventuels signes révélateurs d'une affection particulière.

Il débute tout d'abord par une analyse rigoureuse des mains à la recherche de signes de sclérodermie débutante. Ce diagnostic sera évoqué en présence de télangiectasies péri-unguéales, de troubles trophiques mêmes mineurs ou cicatrisés : nécroses digitales (en morsure de rat), ulcérations pulpaire, sclérodactylie...

Les signes classiques de connectivites seront également recherchés au niveau du visage : estompages des rides du front, rhagades péribuccales, émergence de la lèvre inférieure avec limitation de l'ouverture de la bouche.

Des signes plus généraux de reflux gastro oesophagien, de myalgies, d'arthralgies, de dyspnées ou encore de xérostomie et xérophtalmie seront également examinés [44]. Les symptômes d'hypothyroïdie tels que la frilosité, la constipation ou la prise de poids seront également étudiés. Un examen général avec auscultation pulmonaire et palpation de la thyroïde pourra être réalisé [44].

L'examen vasculaire repose tout d'abord sur la mesure des pouls radiaux et ulnaires ainsi que de la pression artérielle des deux bras. Une asymétrie de tension artérielle témoigne d'un processus

thrombosant ou sténosant.

Le test d'Allen est primordial car il permet de mettre en évidence une atteinte des artères de la main, orientant d'emblée vers une cause secondaire telle que la sclérodémie ou la maladie de Buerger.

Le médecin va comprimer simultanément les artères radiale et cubitale en demandant au patient d'effectuer simultanément des mouvements de flexion-extension de la main afin d'obtenir une vidange totale du réseau vasculaire sous-cutané de la main. Celle-ci va alors avoir un aspect exsangue. A l'interruption des mouvements de flexion-extension, le patient garde les doigts semi-fléchis, en position décontractée. Le médecin arrête alors la compression de l'artère radiale. Le temps de recoloration totale de la main doit être inférieur à 3 secondes. La manoeuvre est répétée pour l'artère cubitale. Le test doit être effectué dans une atmosphère chaude ou avec une main préchauffée [45].

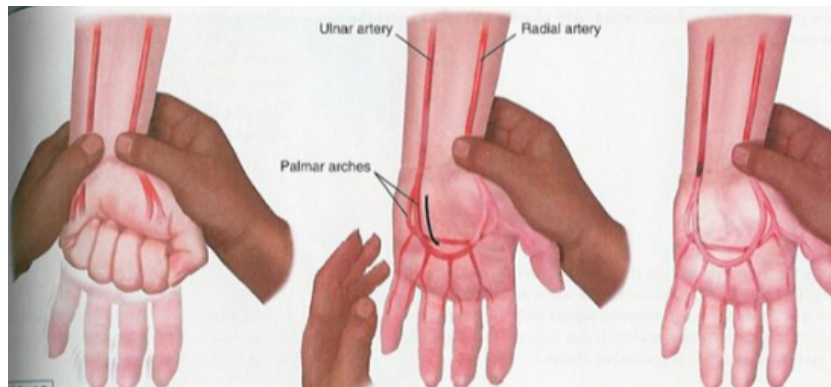


FIGURE I.19 – Schéma explicatif de la manoeuvre d'Allen (d'après [13]).

Si un doigt reste blanc lors de la reperfusion, il s'agit d'une artérite digitale isolée. Une pâleur diffuse de la paume indique cette fois une obstruction de l'artère non comprimée. Enfin, en cas de thrombose de l'arcade palmaire, seule la moitié de la paume homolatérale à la zone de compression se recolorera [45].

Si à l'issue de l'anamnèse et de l'examen clinique, le PR est secondaire, les explorations complémentaires seront basées en fonction de l'étiologie retenue. Si le PR est suspect ou s'il semble primaire, une capillaroscopie péri-unguéale ainsi qu'un dosage des facteurs antinucléaires seront réalisés pour orienter ou poser le diagnostic [44].

I.7.3 Les examens complémentaires

Les deux examens de première intention à réaliser sont la capillaroscopie péri-unguéale et le dosage des facteurs antinucléaires sanguins.

I.7.3.1 La capillaroscopie péri-unguéale (CPU)

La capillaroscopie péri-unguéale (CPU) est un examen microscopique des capillaires à la base du lit de l'ongle après application d'une solution huileuse. Elle étudie le nombre, la morphologie et l'hémodynamique des capillaires [22].

Le capillaire apparait comme un filament homogène, ininterrompu, à bord lisse, constitué d'une branche afférente de 7 micromètres, d'une anse de réflexion en épingle puis d'une branche efférente de 11 micromètres. Il existe au moins 10 capillaires par millimètre, parallèles et régulièrement espacés [22].

La CPU permet d'orienter le diagnostic entre PR primaire et secondaire associé à une connectivite. Cependant, elle ne définit pas précisément le type de connectivite impliquée.

Elle recherche des signes de microangiopathie spécifique [22] :

- un nombre d'anses capillaires inférieur à neuf, s'accompagnant de plages désertes,
- la présence de mégacapillaires : anse dilatée et dystrophique de plus 50 micromètres, de longueur diminuée, parfois visible à l'oeil nu. Il s'agit du signe le plus spécifique.
- un oedème péri-capillaire avec des pétéchies et un exsudat,
- la présence de capillaires rétrécis.

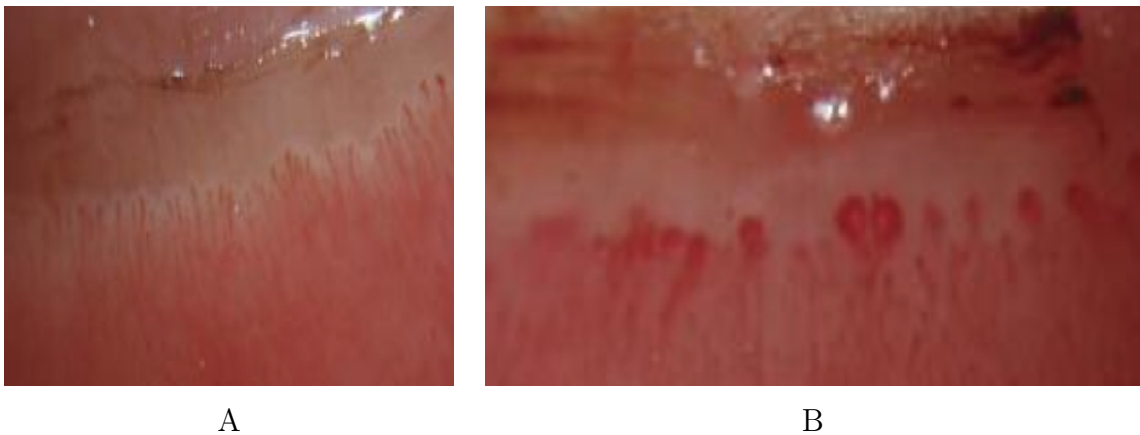


FIGURE I.20 – A : Capillaroscopie normale, B : Mégacapillaires (d'après [14]).

Une CPU normale ou proche de la normale définit un PR primaire tandis qu'une CPU anormale montre [22] :

- soit une microangiopathie spécifique évocatrice d'une sclérodémie, d'une polymyosite ou d'une connectivite mixte,
- soit une microangiopathie aspécifique orientant vers une maladie auto-immune systémique ou un pPR.

I.7.3.2 Les facteurs antinucléaires sanguins (FAN)

Cette recherche repose sur des techniques fiables et sensibles d'immunofluorescence sur cellules Human Epithelial Cell Line type 2 (Hep-2) avec titrage du taux de facteurs antinucléaires. En cas de résultat positif des anticorps anti-nucléaires (titre $> 1/320$), la technique Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA), plus spécifique, permet de compléter le bilan par la recherche d'anticorps spécifiques de la pathologie suspectée [46].

Connectivite	Anticorps associés	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Lupus érythémateux systémique (LES)	ANA	93 ²	57
	Anti-dsDNA	19-82 ⁶	96-99
	Anti-nucléosome	64 ¹⁰	99
	Anti-Sm	5-30 ¹²	Elevée
	Anti-RNP	25-45 ¹²	...
	Anti-Ro/SSA	25-35 ¹⁵	87-94
Sclérodemie	ANA	85 ²	54
	Anti-Sc170	20-26 ¹⁸	90-100
CREST	Anti-centromère	61-65 ¹⁸	84-98
Syndrome de Sjögren primaire	Anti-Ro/SSA	8-70 ¹⁵	87
	Anti-La/SSB	14-60 ¹⁵	94
Polymyosite	Anti-synthétase	10-30 ¹⁷	Elevée

FIGURE I.21 – Récapitulatifs des anticorps associés aux connectivites (d'après [46]).

Pour un patient dont le PR était suspecté primaire suite à l'interrogatoire et à l'examen clinique, si les résultats de ces deux examens sont négatifs, alors le diagnostic peut être posé.

I.7.3.3 Les examens complémentaires en cas de sPR suspecté

En cas de PR secondaire à une étiologie suspectée suite à l'anamnèse et à l'examen clinique, d'autres examens peuvent être réalisés pour affirmer ou non le diagnostic.

Terrain évocateur	Examens complémentaires
Si le PR est non compliqué	NFS, VS, CRP, électrophorèse des protéines sériques, facteurs rhumatoïdes
Si le PR est unilatéral	échodoppler artériel et artériographie des membres supérieurs
Recherche d'une hémopathie	Formule hémato-leucocytaire, recherche de cryoglobulines et agglutinines froides
Recherche de calcifications sous-cutanées (Sclérodemie, CREST-syndrome) Déformations articulaires (PAR)	Radiographie des mains et des pieds
Recherche de fibrose pulmonaire (sclérodemie)	Radiographie du thorax
Risque thrombotique	Recherche anticorps anti-cardiolipine
Signes de dysthyroïdie	Dosage TSH

FIGURE I.22 – Examens complémentaires en cas de contexte clinique évocateur

I.7.4 Le suivi et l'évolution

La surveillance clinique du PR repose sur :

- la fréquence et la durée des crises,
- le nombre de doigts touchés,
- la période de survenue. Si elle survient en été, elle devient un argument de gravité,
- les facteurs déclenchants,
- l'apparition de troubles trophiques (nécroses, ulcérations).

Le retentissement socio-professionnel sera également analysé et des mesures pourront être mises en place pour améliorer la qualité de vie des patients [22].

Le risque majeur de l'évolution d'un PR est le passage de la forme primaire à la forme secondaire. Il est important d'avoir un suivi régulier des symptômes dans le but de prendre en charge au plus vite une pathologie sous-jacente.

D'après une méta-analyse récente, le risque de développer une connectivite à partir d'un pPR s'élève à 12,6%. Il s'agit dans 65% des cas d'une sclérodermie [22].

L'objectif est alors d'identifier les patients dont le taux de transition vers une sclérodermie n'est pas négligeable et qui doivent faire l'objet d'un suivi annuel. Ainsi, pour les patients présentant un pPR non compliqué, aucun suivi n'est nécessaire sauf en cas de modification ou d'aggravation de la maladie. En revanche, pour les PR plus tendancieux, un suivi annuel devra être réalisé avec un examen clinique, une CPU et un dosage des facteurs antinucléaires sanguins (FAN) [44].

I.8 Diagnostic différentiel

Le diagnostic du PR repose principalement sur trois phases caractéristiques déjà évoquées : la pâleur en réponse à un stress ou au froid, suivi d'une cyanose puis d'une hyperémie due à une vasodilatation réactive. Le PR n'est cependant pas le seul acrosyndrome vasculaire et les caractéristiques cliniques de chacun d'entre eux permet de les différencier.

I.8.1 L'érythermalgie

L'érythermalgie est également un acrosyndrome vasculaire paroxystique mais il se distingue du PR en tout point.

En effet, le facteur déclenchant est ici la chaleur ou l'effort et c'est fréquemment la nuit, sous les couvertures, qu'une crise survient. Les extrémités deviennent rouges avec une chaleur cutanée, et sont souvent très douloureuses avec une sensation de brûlures intenses et de lancement. Seule l'immersion dans l'eau froide soulage les douleurs. Le phénomène observé est du cette fois à un excès de vasodilatation qui va toucher les quatre extrémités mais prédominer souvent au niveau des pieds. L'érythermalgie peut être idiopathique ou secondaire principalement à un syndrome myéloprolifératif ou à un traitement vasodilatateur [22].

I.8.2 L'acrocyanose

Il s'agit d'un acrosyndrome permanent qui touche les quatre extrémités et qui se caractérise par un aspect cyanique, bleu des doigts, aggravé par le refroidissement, tandis qu'au toucher les mains sont froides et humides.

Ce phénomène est dû à une vasoconstriction permanente et touche principalement la femme. Il est souvent associé à une hyperhidrose. L'acrocyanose n'est pas douloureuse et elle est toujours idiopathique, sans apparition de troubles trophiques. Ce trouble fonctionnel est lié à une hypotonie avec stase capillaro-veinulaire [22].

I.8.3 Les engelures

Les engelures sont des lésions cutanées acrales qui surviennent quelques heures après une exposition prolongée à un froid modéré mais humide. Elles sont saisonnières (automne, hiver) mais surtout récidivantes et touchent principalement la face dorsale des mains.

Il s'agit initialement de macules érythémateuses qui évoluent en maculo-papules violacées plus ou moins oedémateuses. Elles sont douloureuses mais surtout prurigineuses notamment lors d'un réchauffement.

On les retrouve préférentiellement chez la jeune femme, sous alimentée ou chez les sujets souffrant d'acrocyanose et d'hyperhidrose.

Les engelures sont idiopathiques mais lorsqu'une étiologie est identifiée, on parle de "pseudo-engelures". Elles peuvent être dues à une maladie systémique sous-jacente telle que le lupus-engelure ou encore une cause iatrogène [47].

I.8.4 Les gelures

Il s'agit d'une nécrose de l'épiderme résultant d'une exposition à un froid intense. La région touchée est d'abord livide et anesthésiée puis des lésions bulleuses et nécrotiques apparaissent. Elles touchent principalement les personnes fragilisées au froid, comme par exemple les sans-abris, ou encore les sujets exposés à un froid intense comme les alpinistes [47].

I.8.5 L'ischémie digitale permanente

Elle résulte d'un déficit de la perfusion sanguine liée à des lésions artérielles par mécanisme thrombotique, compressif ou embolique. Elle se caractérise par un doigt froid, algique et cyanique pendant plusieurs jours et une recoloration de la pulpe allongée (supérieure à 3 minutes). Des nécroses digitales et des gangrènes localisées aux doigts ou aux orteils peuvent apparaître si la revascularisation n'est pas assurée rapidement.

La principale cause responsable de ce phénomène est l'artériopathie athéromateuse ou diabétique. Il peut également s'agir de la maladie de Buerger, notamment chez un sujet jeune consommateur

de cannabis, ou d'une pathologie microcirculatoire (cryoglobulinémie, syndrome myéloprolifératif, sclérodermie...) [47].

I.9 Les recommandations et conseils hygiéno-diététiques

De nombreuses précautions peuvent être prises pour limiter la fréquence et l'intensité des crises du PR. Elles peuvent s'avérer être indispensables et suffisantes lorsque le PR est primaire et que les traitements médicamenteux ne sont pas recommandés. Elles sont également fortement préconisées pour les patients atteints de PR secondaires en complément de traitements adaptés.

I.9.1 La protection contre le froid

Le froid constitue un des éléments majeurs du déclenchement d'une crise du phénomène de Raynaud.

La prévention commence ainsi par une protection de l'ensemble du corps grâce au port de plusieurs épaisseurs de vêtements chauds et minces.

Le choix de la matière du textile a également son importance. Parmi les plus efficaces pour lutter contre le froid, il existe des matières naturelles d'origine animale avec la laine, la soie ou les vêtements rembourrés en duvets et en plumes. Les matières synthétiques comme la polaire ou l'acrylique sont financièrement plus abordables et également recommandées [48].

La tête, le cou ainsi que les extrémités sont des zones sensibles et responsables de fortes déperditions de chaleur. Cela impose le port de bonnet, écharpe, cagoule, chaussettes, gants ou mitaines pour assurer une bonne conservation de la chaleur du corps. De nombreuses sources de chaleur sont aujourd'hui disponibles avec notamment les chaufferettes, les gants et mitaines chauffantes, les bas et semelles chauffants [48].

En cas d'exposition à un froid extrême, il est conseillé de limiter les pertes de chaleur par l'air expiré en recouvrant la bouche par une écharpe [48].

I.9.2 L'arrêt des facteurs aggravants [1]

Comme abordé précédemment, de nombreuses étiologies peuvent être responsables de l'apparition d'un PR. Il convient ainsi :

- de stopper le tabac, qui peut réduire la circulation sanguine, avec si besoin une aide psychologique et médicale,
- d'éviter toutes lésions aux mains ou aux pieds,
- de limiter les sources de stress ou d'anxiété,
- d'arrêter toute exposition aux substances toxiques précédemment développées, qu'elle soit professionnelle ou dans le domaine privé,
- d'arrêter tout traitement médicamenteux pouvant être responsable ou aggraver un PR,

- de faire des exercices physiques qui peuvent améliorer la circulation,
- d'arrêter toutes activités pouvant engendrer des micro-traumatismes (loisirs ou activité quotidienne).

En cas de pathologie apparue suite à une activité professionnelle, une réorientation peut être envisagée, sinon des mesures pour améliorer le travail au quotidien peuvent être mises en place comme :

- faire des exercices avec les doigts et les masser durant les pauses,
- n'utiliser que des outils bien entretenus et en bon état de fonctionnement,
- tenir l'outil vibrant d'une prise aussi légère que possible pour assurer la sécurité,
- laisser reposer l'outil vibrant sur un support ou sur la pièce travaillée,
- concevoir les tâches et prévoir les pauses de manière à réduire l'exposition aux vibrations
- bien se couvrir en cas de conditions de travail dans le froid.

Lors d'un accès, nous pouvons inviter la personne à se réchauffer les doigts et les orteils en plaçant les mains sous les aisselles ou en traçant de grands cercles avec les bras ou encore en immergeant les pieds ou les mains dans un bol d'eau tiède. Il est dans tous les cas primordial de prendre le temps de se détendre.

Chapitre II

Les traitements pharmacologiques du phénomène de Raynaud

Le traitement de première intention d'un phénomène de Raynaud consiste tout d'abord en une adaptation de l'hygiène de vie comme abordée dans la première partie. Ces mesures sont généralement suffisantes pour la prise en charge d'un PR primaire tandis que le PR secondaire nécessite très souvent l'introduction d'un traitement pharmacologique. Différentes classes de médicaments sont ainsi utilisées depuis plusieurs années mais leur prescription reste encore limitée au vu de la faible efficacité et du nombre important d'effets indésirables recensés. Cependant, de nombreuses recherches sur les voies pathogènes sous-jacentes à la maladie ont révélé des points clés supplémentaires permettant d'élargir l'arsenal thérapeutique actuellement disponible et de promettre un contrôle plus efficace du PR. Dans cette seconde partie, nous aborderons les molécules déjà utilisées dans le traitement du PR pour ensuite nous intéresser à celles en cours d'analyse et pour terminer par les autres alternatives existantes pour soulager cette pathologie.

II.1 Les traitements médicamenteux du phénomène de Raynaud

Le but principal du traitement du PR est de lutter contre la vasoconstriction, d'augmenter la vasodilatation et de protéger l'endothélium afin de prévenir ou guérir toutes les manifestations cliniques possibles et leurs complications [49]. On considère qu'il n'est pas nécessaire d'instaurer un traitement médicamenteux lorsque le patient présente moins de deux crises par semaine.

II.1.1 Les inhibiteurs calciques

Il existe trois classes d'Inhibiteurs Calciques (IC) :

- les dihydropyridines (DHP) présentent un tropisme cardiaque faible avec la nifédipine (Adalate[©]), la nicardipine (Loxen[©]), amlodipine (Amlor[©]), lercanidipine (Lercan[©]) et sont les plus utilisés dans le cadre du PR
- les benzothazépinés ont un tropisme cardiaque intermédiaire avec le diltiazem (Tildiem[©])

- les phénylalkilamines ont un tropisme cardiaque plus marqué avec le vérapamil (Isoptine[®])

[50]

La nifédipine est le seul IC qui possède une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour le PR.

II.1.1.1 Mécanisme d'action

L'augmentation du calcium intracellulaire déclenche la contraction de la cellule musculaire via le complexe Ca^{2+} - calmoduline qui active la Myosin Light Chain Kinase (MLCK). Celle-ci est alors responsable de la phosphorylation de la myosine ce qui permet son interaction avec l'actine et aboutit à la contraction [51].

Tous les IC inhibent les canaux Ca^{2+} voltage-dépendants de type L en se fixant, selon les molécules, sur différents sites de la sous-unité α_1 . Cela va alors empêcher l'ouverture du canal, réduisant l'entrée du calcium dans la cellule, et donc la contraction musculaire. Les IC diminuent le tonus artériel mais ont un effet veineux très faible et ne modifient donc pas la précharge, contrairement aux dérivés nitrés. Cet effet est particulièrement marqué pour les dihydropyridines ce qui explique leur utilisation préférentielle dans le PR. De plus, elles présentent un faible effet cardiaque permettant de limiter les effets secondaires indésirables [15].

DCI	Effets vasculaires	Effet inotrope négatif	Effet chronotrope négatif	Effet dromotrope négatif
Vérapamil	++	++	+++ (effet direct)	+++
Diltiazem	++	+	+++ (effet direct)	++
DHP	+++	+/-	0/- (effet indirect)	0

FIGURE II.1 – Effets des IC en fonction de leur classe (d'après [15]).

II.1.1.2 Efficacité

De nombreuses études ont été réalisées pour juger de l'efficacité des IC sur le PR. Une méta-analyse regroupant 15 essais randomisés s'est intéressée aux effets de la nifédipine versus placebo chez des patients atteints de PR primaire. Les résultats montrent une diminution de 2,8 (*CI* 95% 1,70 ; 3,90) épisodes par semaine [3]. La nifédipine permettrait une amélioration mais pas une disparition totale des symptômes. L'efficacité semble légèrement supérieure dans le sPR à une sclérodémie avec une réduction de la fréquence des crises proche de 4 par semaine [3]. La sévérité du PR, qu'il soit primaire ou secondaire, évaluée par une échelle visuelle analogique, est elle aussi significativement améliorée de 35% environ par les IC [3].

Dans tous les cas, les formes à libération prolongée sont recommandées du fait de leur meilleure tolérance et observance (Chronodalate[®]). Il faudra initier le traitement à la dose la plus faible puis augmenter progressivement jusqu'à avoir une efficacité optimale avec le minimum d'effets indésirables [50]. Le traitement pourra également être limité aux périodes froides de l'année.

II.1.1.3 Tolérance

Le souci majeur des IC utilisés dans le PR est lié à leur tolérance. En effet, on relève 15% d'arrêt de traitement pour apparition d'effets indésirables [45]. Parmi les plus fréquents, on note des céphalées, une oblitération des membres inférieurs avec apparition d'oedèmes, une constipation ou encore une aggravation de reflux gastro-oesophagien. L'effet anti-hypertenseur est également souvent un problème pour les patients dont la tension artérielle est faible ou normale. Il peut conduire à des hypotensions importantes obligeant un arrêt du traitement. De plus, il existe un risque tératogène avec ces molécules impliquant la mise en place d'une contraception efficace [50].

II.1.2 Les analogues synthétiques de la prostacycline

Les molécules concernées sont l'iloprost (Iloméline[®]) sous forme injectable pour voie intraveineuse. Le cisaprost ainsi que l'iloprost par voie orale ont également été étudiés mais ne sont pas commercialisés en France.

II.1.2.1 Mécanisme d'action

La prostacycline et ses dérivés sont de puissants vasodilatateurs qui dilatent les artérioles et les veinules et inhibent l'agrégation et l'adhésion des plaquettes. Ils agissent en se liant au récepteur IP, ce qui engendre une augmentation de la production d'AMPc intracellulaire. Celui-ci va alors inhiber l'efflux de Ca^{2+} des sites de stockage empêchant l'activation plaquettaire ainsi que la contraction de la cellule musculaire lisse vasculaire. (Figure I.4) [3]

II.1.2.2 Efficacité

L'iloprost est indiqué dans le PR sévère avec troubles trophiques en évolution, en particulier dans la sclérodermie. L'efficacité de l'iloprost en intraveineuse (IV) sur la sévérité du PR secondaire à une sclérodermie et sur la cicatrisation des ulcères digitaux a été démontrée sur des études de faible effectif. Une étude en double-aveugle a comparé 64 patients ayant un sPR à une ScS traités par iloprost IV à 67 patients traités par placebo pendant 5 jours.

Trois semaines après le traitement, les résultats ont montré que la sévérité du PR était significativement inférieure dans le groupe traité par iloprost. La fréquence des crises était diminuée de 28 à 17 crises par semaine pour le groupe traité par iloprost contre 27 à 23 pour le groupe placebo [3].

La posologie de l'iloprost IV utilisée en routine et dans cet essai était entre 0,5 et 2 $ng/kg/min$ six heures par jour pendant 5 jours. La dose optimale correspond à la dose maximale tolérée par le patient, bien que certaines études aient montré qu'une dose supérieure à 0,5 $ng/kg/min$ n'était pas

justifiée. La répétition des cures devra se faire de préférence à intervalle de 6 à 12 semaines, jamais inférieure à 4 semaines [3].

Une revue Cochrane a évalué l'efficacité de l'iloprost et du cisaprost oraux par rapport à des placebos. Pour le cisaprost, il n'y avait pas de différences statistiquement significatives avec le placebo tandis que pour l'iloprost oral, on pouvait observer une légère amélioration [52].

II.1.2.3 Tolérance

La forme injectable constitue une véritable contrainte pour le traitement du PR d'autant plus que celle-ci se déroule sur 6 heures et qu'elle peut engendrer des réactions au point d'injection. Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés sont les céphalées, les nausées, les hypotensions artérielles ainsi que l'apparition de flush facial. Les formes orales présentent moins d'effets indésirables que les formes injectables mais ne sont pas plus efficaces qu'un placebo dans le PR secondaire. De plus, elles ne sont, à ce jour, pas disponibles en France [3].

II.1.3 Les inhibiteurs des récepteurs à l'endothéline

II.1.3.1 Mécanisme d'action

Comme abordé précédemment, l'endothéline exerce son effet vasoconstricteur par l'activation préférentielle du récepteur ET-1-R, présent au niveau des cellules musculaires lisses artérielles. L'activation des récepteurs endothéliaux ET-1B-R a, quant à lui, un effet antiprolifératif et vasodilatateur dû à la libération de prostacycline et d'oxyde nitrique.

Le bosentan (Tracleer[®]) est un antagoniste mixte des deux récepteurs présentant une affinité légèrement plus élevée pour ET-1A-R. Il possède une AMM pour réduire le nombre de nouveaux ulcères digitaux chez les patients souffrant de sclérodémie systémique et d'ulcères digitaux évolutifs. [Figure I.4] [3] [53]

II.1.3.2 Efficacité

Deux études randomisées, multicentriques, en double-aveugle, versus placebo ont été réalisées pour étudier l'efficacité du bosentan dans le traitement du PR et sur la prévention des nouveaux ulcères digitaux.

Dans l'essai *RAPIDS* – 1 qui comprenait 122 patients, le bosentan a réduit le nombre de nouveaux ulcères digitaux par rapport au groupe placebo à 16 semaines (1,4 contre 2,7; $p = 0,0083$). Les résultats montrent également une amélioration de la douleur, selon l'échelle visuelle analogue, et de la fonction de la main bien qu'aucun bénéfice sur le PR n'ait été observé. La molécule serait efficace dans la prévention de nouvelles lésions digitales ainsi que dans l'amélioration des fonctions des artères périphériques mais n'aurait pas d'effet pour la guérison des ulcères existants [54].

L'étude *RAPIDS* – 2 s'est intéressée à l'effet du bosentan sur le développement et la guérison des ulcères digitaux associés à la sclérose en plaque sur 188 patients. Pour une période de traitement de

24 semaines, une réduction significative de la fréquence des nouveaux ulcères a été démontrée avec en moyenne 1,4 à 1,9 ulcère dans le groupe traité par bosentan contre 2,7 nouveaux ulcères dans celui sous placebo. Cependant, aucune différence dans les taux de guérison d'ulcères préexistants n'a été observée [3].

Ainsi, le bosentan semble efficace et avoir une utilisation justifiée pour la prévention de nouveaux ulcères digitaux, notamment dans la sclérodermie, mais ne semble apporter aucun bénéfice sur le PR.

II.1.3.3 Tolérance

De manière générale, le bosentan a montré une bonne tolérance clinique. Le principal effet secondaire rencontré est une toxicité hépatique avec une élévation importante des transaminases au dessus de trois fois la normale. Ceci implique une surveillance accrue de la fonction hépatique au cours du traitement. Les autres effets indésirables les plus fréquemment rencontrés avec la molécule sont des céphalées (11,5%), des rétentions hydrosodées (13,2%) et des anémies (9,9%) [53]. Ces troubles sont cependant réversibles à l'arrêt du traitement.

Le bosentan est un inducteur enzymatique du *CYP450* et peut donc diminuer les concentrations d'autres médicaments métabolisés par ce biais. Ainsi, de nombreuses interactions médicamenteuses avec le bosentan sont à prendre en compte avec notamment les antifongiques comme le fluconazole, la ciclosporine, le tacrolimus, le glibenclamide, la rifampicine, la warfarine mais également les contraceptifs hormonaux [53].

II.1.4 Les antagonistes α -adrénergiques

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, les récepteurs α -adrénergiques ont un rôle primordial dans la physiopathologie du PR. Les α -bloquants post-synaptiques réduisent le tonus vasoconstricteur sympathique. La molécule de référence de cette classe est la prazosine, en libération immédiate (Minipress[®]) et en libération prolongée (Alpress[®]), qui possède une AMM dans le traitement du PR primaire et secondaire.

II.1.4.1 Mécanisme d'action

La prazosine bloque de façon compétitive et sélective les α_1 -adrénocépteurs post-synaptiques. Elle va ainsi réduire le tonus vasoconstricteur d'origine sympathique et entraîner une vasodilatation des vaisseaux artériels et veineux. Cependant, les récepteurs α_2 prédominent au niveau des territoires distaux et semblent particulièrement liés à la vasoconstriction induite par le froid, notamment les récepteurs α_2C . En effet, chez des volontaires sains, des tests ont révélé que la vasoconstriction induite par le froid était abolie lors de l'administration d'un antagoniste des récepteurs α_2 : la yohimbine alors que la prazosine n'avait aucun effet.

II.1.4.2 Efficacité

Les niveaux de preuve de l'efficacité de la prazosine sur le PR sont faibles. Dans une revue Cochrane, deux essais croisés randomisés contrôlés comprenant 40 participants ont comparé l'effet de la prazosine par rapport à un placebo. Les essais portaient sur 6 semaines et les résultats ont montré que la prazosine réduisait de façon significative la fréquence et la durée des épisodes de PR mais pas la gravité [52]. L'amélioration du PR était donc faible et transitoire. La posologie recommandée est de 1 à 5 milligrammes par jour.

II.1.4.3 Tolérance

Le traitement par prazosine est fréquemment associé à des hypotensions sévères ne justifiant pas toujours son utilisation au vu du modeste avantage thérapeutique. D'autres effets indésirables peuvent également être rencontrés comme la rétention hydrosodée, les tachycardies ou aggravation d'un angor, des céphalées ou encore des somnolences [23].

II.1.5 Les vasodilatateurs périphériques : le naftidrofuryl

Le naftidrofuryl (Praxilène[®]) possédait également une AMM dans le traitement d'appoint du PR jusqu'en 2010. Celle-ci lui a été retirée au vu du service médical rendu jugé insuffisant dans cette indication. Il aurait montré un effet bénéfique sur la réactivité microvasculaire lors d'un test de provocation au froid chez des patients ayant un PR mais son efficacité clinique reste mal évaluée [3].

II.1.5.1 Mécanisme d'action

Le naftidrofuryl est un vasodilatateur périphérique qui agit en inhibant sélectivement les récepteurs sérotoninergiques 5 – *HT2A* [23]. Ces derniers sont localisés au niveau des plaquettes sanguines et de la musculature lisse des parois vasculaires. La fixation de la sérotonine à ces récepteurs engendre une vasoconstriction ainsi qu'une agrégation plaquettaire. Le naftidrofuryl aurait ainsi un effet vasodilatateur et permettrait de fluidifier le sang [55].

II.1.5.2 Efficacité

Une étude réalisée dans les années 1980 s'est intéressée à l'effet du naftidrofuryl sur le débit sanguin chez des patients atteints de PR et/ou de ScS. L'essai comprenait neuf personnes atteintes de PR, 7 de ScS et 10 sujets normaux. La mesure du débit sanguin a pu être effectuée via la pléthysmographie d'occlusion veineuse sur l'avant bras et le mollet ainsi que la calorimétrie. 40 milligrammes de naftidrofuryl étaient ainsi injectés en intra-veineuse de 5 millilitres et un contrôle de solution saline de 5 millilitres a également été utilisé.

Grâce à la calorimétrie, il a pu être observé que le médicament améliorait le flux sanguin vers la peau du doigt chez 7 des 16 patients présentant le PR et la ScS. Cependant, une diminution du flux

sanguin dans le doigt a été relevée chez les dix témoins tandis qu'il était augmenté au niveau des jambes aussi bien chez les sujets malades que normaux.

Au vu de ces résultats, il semblerait qu'il existe une différence d'activité des récepteurs pharmacologiques dans les différentes parties du corps également médié par un contrôle central.

Cependant, ces résultats restent peu significatifs suite au peu de personnes incluses dans l'étude [56].

II.1.5.3 Tolérance

Le naftidrofuryl est relativement bien toléré puisqu'il n'existe pas de risque d'hypotension orthostatique au vu de l'activité périphérique. Cependant, des cas d'oesophagites sont retrouvés en cas d'administration de la molécule par voie orale. Le rapport efficacité/effets indésirables est encore à ce jour mal établi dans cette indication [55].

Médicament	Mécanisme action	Indication	Posologie	Effets indésirables majeurs
Nifédipine (Adalate®)	Vasodilatateur par blocage des récepteurs α	Traitement symptomatique du PR	10 mg 3 fois par jour	<ul style="list-style-type: none"> - Hypotensions orthostatiques - Céphalées - Oblitérations des membres inférieurs - Reflux gastro-oesophagiens
Iloprost (Ilo Médine®)	Vasodilatateur Inhibiteur de l'agrégation et de l'adhésion plaquettaire	Traitement des PR sévères avec troubles trophiques en évolution	0,5 à 2 ng/kg/min pendant 6 heures pendant 5 jours consécutifs	<ul style="list-style-type: none"> - Nausées, vomissements - Bouffées vasomotrices - Céphalées - Sudation
Bosentan (Tracleer®)	Vasodilatateur par inhibition des récepteurs à l'endothéline	Réduction des nouveaux ulcères digitaux chez les patients souffrant de sclérodémie systémique et d'ulcères digitaux évolutifs	Posologie initiale : 62,5 mg 2 fois par jour pendant 4 semaines Posologie entretien : 125 mg 2 fois par jour	<ul style="list-style-type: none"> - Anémie - Réactions d'hypersensibilité - Céphalées - Bouffées vasomotrices - Hypotension - Anomalie du bilan hépatique
Prazosine (Alpress®)	Vasodilatateur par inhibition des récepteurs α -adrénergiques	Traitement symptomatique du PR primaire ou secondaire	1 à 5 mg par jour	<ul style="list-style-type: none"> - Hypotension orthostatique - Céphalées - Rétention hydrosodée - Somnolence
Naftidrofuryl (Praxilène®)	Vasodilatateur périphérique par inhibition des récepteurs sérotoninergiques 5-HT	Traitement d'appoint du PR		<ul style="list-style-type: none"> - Oesophagites - Diarrhées - Vomissements - Douleurs épigastriques

FIGURE II.2 – Tableau récapitulatif des médicaments utilisés dans le PR.

II.2 Les nouvelles pistes médicamenteuses

De nombreuses avancées nous permettent aujourd'hui de connaître plus précisément le mécanisme d'action du PR et ainsi de pouvoir cibler de nouvelles thérapeutiques. Comme nous l'avons déjà abordé, le refroidissement local engendre une vasoconstriction faisant intervenir la noradrénaline sur les récepteurs α_2C -adrénergiques qui vont migrer du cytosol vers la membrane cellulaire sous l'influence de la voie ROCK. De plus, le froid va également provoquer une inhibition de la voie du NO liée à une diminution de l'activité des Oxyde Nitrique Synthase (NOS) ainsi qu'à un autre mécanisme en aval encore méconnu. De ce fait, les médicaments potentialisant la voie du NO ou inhibant la voie ROCK ou l'activation des récepteurs α_2C surexprimés semblent être de réelles pistes prometteuses dans le traitement du PR. Les évaluations cliniques sont à ce jour plus ou moins avancées selon les molécules [3].

II.2.1 Les médicaments potentialisant la voie du NO

II.2.1.1 Les inhibiteurs de la phosphodiesterase-5

L'oxyde nitrique est synthétisé dans les cellules endothéliales à partir de la L-arginine sous l'action de la NOS. Par la suite, il agit comme un messager secondaire dans les cellules musculaires lisses, via son action sur la guanylate cyclase soluble permettant la conversion de la Guanosine Triphosphate (GTP) en GMPc. Cette dernière est responsable de la relaxation des cellules musculaires lisses, et donc de la vasodilatation, mais peut être métabolisée par la phosphodiesterase de type 5. Ainsi, l'inhibition de la PDE-5 permettrait de diminuer la dégradation de la GMPc et donc de potentialiser la vasodilatation [3].

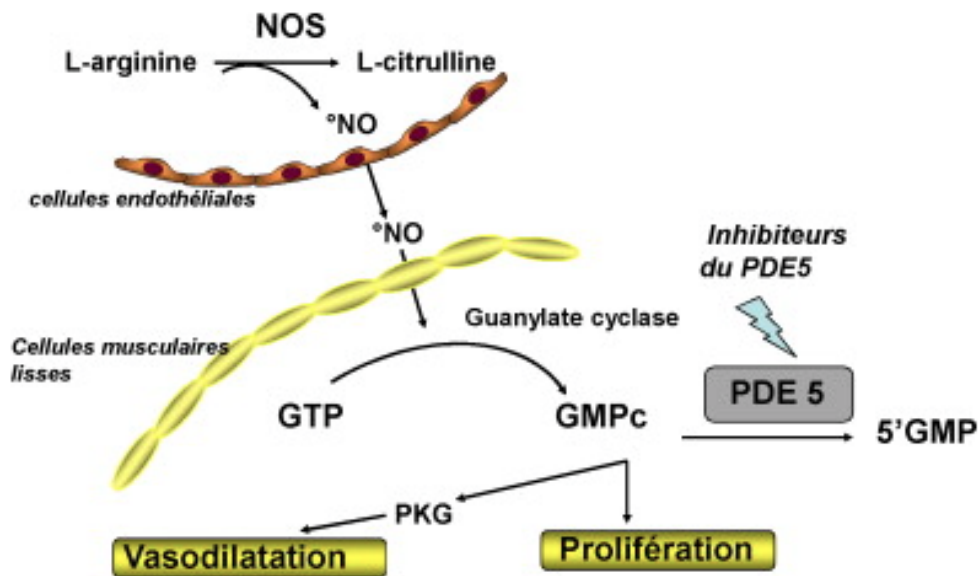


FIGURE II.3 – Mécanisme d'action de la vasodilatation induite par l'oxyde nitrique (d'après [16]).

Les inhibiteurs de la PDE-5 sont indiqués dans la dysfonction érectile ainsi que dans l'hypertension

artérielle pulmonaire et leur utilisation dans le PR suscite, ces dernières années, de nombreuses recherches aux résultats hétérogènes.

Dans un essai réalisé en double aveugle contre placebo, les chercheurs se sont intéressés à l'effet du sildénafil à dose fixe (50 mg deux fois par jour) chez 20 patients ayant un PR secondaire à une sclérodermie. L'étude a duré quatre semaines. Les résultats ont montré une fréquence moyenne des crises significativement plus basses sous sildénafil (35 ± 14 contre 52 ± 18 ; $p = 0,006$). De plus, la durée cumulée des crises était également raccourcie chez les patients traités par sildénafil par rapport au placebo ($2,2 \pm 0,4$ contre $3 \pm 0,5$; $p = 0,004$). Enfin, il a été observé que la vélocité capillaire était augmentée sous sildénafil. Il a également été noté que des patients ayant des ulcérations digitales et des lésions dystrophiques ont commencé à cicatriser durant le traitement par sildénafil et que deux d'entre eux ont été totalement guéris. Au contraire, aucune guérison d'ulcères n'a été observée sous placebo.

Durant l'étude, le traitement a été relativement bien toléré par les participants avec seulement un arrêt dû à des maux de tête. Les effets indésirables les plus recensés étaient des maux de tête légers ainsi que des rougeurs [16].

D'autres inhibiteurs de la PDE-5 ont été étudiés dans le traitement du PR avec des résultats encourageants.

Molécule étudiée	Nombre de participants	Posologie	Durée de l'étude	Résultats	Effets indésirables survenus
Tadalafil	24	20 mg par jour pendant 6 semaines	13 semaines	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution de la fréquence des crises ($p = 0,0004$) - Diminution RCS ($p < 0,0005$) - Augmentation du SHAQ ($p < 0,05$) - Augmentation de la guérison des ulcères ($p < 0,0001$) - Diminution des nouveaux ulcères ($p = 0,0005$) 	<ul style="list-style-type: none"> - Maux de tête (37,5 %) - Congestion nasale (29,2 %) - Vertiges (20,8 %)
Vardénafil	47	20 mg par jour pendant 6 semaines	11 semaines	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution RCS ($p = 0,03$) - Diminution de la fréquence des crises ($p = 0,005$) - Diminution de la durée des crises ($p = 0,003$) 	<ul style="list-style-type: none"> - Maux de tête (26,4 %) - Vertiges (16,9 %) - Congestion nasale et dyspepsie (13,2 %)

FIGURE II.4 – Tableau récapitulatif des études menées avec le tadalafil et le vardénafil sur des patients atteints de sclérodermie systémique associée à un PR (d'après [17]). RCS ; SHAQ

Ainsi, la capacité des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 à augmenter le taux de GMPc et, de ce fait, à induire la relaxation a donné lieu à diverses études dont les résultats montrent que le sildénafil, le tadalafil et le vardénafil sont capables de réduire significativement la fréquence des attaques ainsi que de favoriser la guérison des ulcères digitaux et de prévenir l'apparition de nouveaux

[17]. Cependant, en raison du nombre limité de patients et de l'analyse observationnelle à court terme de ces études, d'autres investigations sont nécessaires dans le but d'établir leur réel intérêt dans le traitement du PR [17].

II.2.1.2 Les dérivés nitrés

Les dérivés nitrés sont des donneurs directs d'oxyde nitrique et permettent ainsi d'augmenter la GMPc et de favoriser la vasodilatation. Dans le traitement du PR, la trinitrine est depuis longtemps utilisée sous forme topique, pommade ou patch, à appliquer sur les extrémités touchées par les vasospasmes. Leur effet local bénéfique a été démontré avec une diminution de la fréquence et de la sévérité des crises sans qu'une AMM dans le PR ne leur soit accordée. En effet, d'importants effets indésirables, comme les céphalées ou des vertiges, liés à la vasodilatation systémique empêchent leur utilisation en clinique [57].

Ces dernières années, une nouvelle préparation topique à base de trinitrate de glycéryle (GTN) a été étudiée. Il s'agit de MQX-503. Une méta-analyse de 7 essais contrôlés contre placebo a inclus 346 patients. Dans 4 essais, des pommades de nitroglycérine étaient étudiées, dans 2, la nouvelle molécule MQX-503 qui est un gel de nitroglycérine et dans le dernier, des nitrites composés. L'évaluation des résultats reposait sur l'amélioration clinique subjective de la gravité clinique du PR mais aussi sur l'amélioration objective de la circulation sanguine numérique. Le score d'état Raynaud RCS évalué sur une échelle ordinaire l'autoévaluation quotidienne du patient notamment sur la fréquence, la gravité, la durée et la douleur des attaques de PR mais également des changements des ulcères. Le débit sanguin était quant-à-lui évalué grâce à la capillaroscopie vidéo, la thermographie infrarouge, la pléthysmographie par occlusion ainsi que par l'imagerie laser doppler [18].

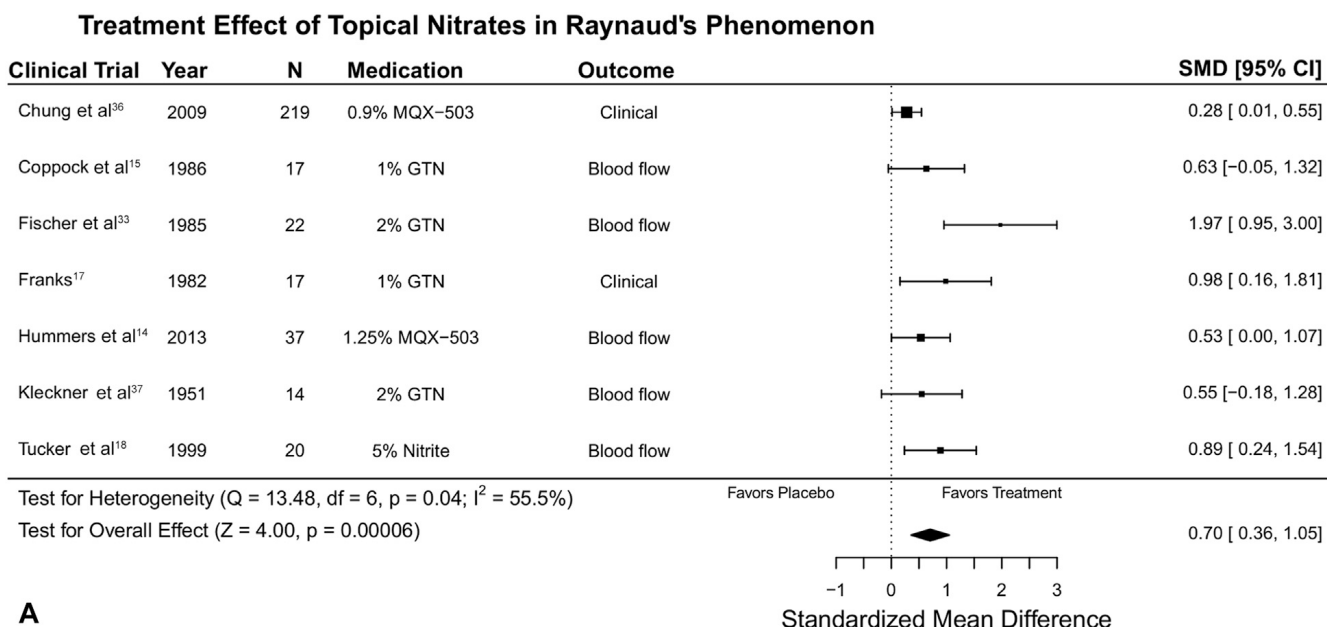


FIGURE II.5 – Diagramme de la forêt montrant l'effet combiné des préparations topiques de nitrate par rapport au placebo dans le PR (d'après [18]). CI : Intervalle de Confiance - SMD : Différence Moyenne Standardisée

Les résultats montrent que les nitrates topiques exercent de manière générale un effet modéré à élevé comparé au placebo ($Difference Moyenne Standardise(SMD) = 0,70$ [$Intervalle de Confiance(CI) 95\%, 0,35-1,05$]). On observe également un effet bénéfique plus important au niveau du flux sanguin pour le GTN dosé à 2%. Pour la nouvelle molécule à l'essai, on note une amélioration légère au niveau clinique ($SMD = 0,28$ [$CI 95\%, 0,01-0,55$]) ainsi qu'un bénéfice léger des flux sanguins ($SMD = 0,53$ [$CI 95\%, 0,00-1,07$])[18].

Ainsi, cette méta-analyse a démontré un bénéfice thérapeutique significatif pour les nitrates topiques dans le traitement des PR primaire et secondaire [18].

Les effets secondaires étaient légers mais plus importants dans les études où les participants ont appliqué de grandes quantités de pommade à la nitroglycérine sur la main entière. Les céphalées constituaient l'effet secondaire le plus fréquemment rencontré et survenaient jusqu'à deux heures après l'administration du médicament, suggérant un retard dans l'apparition des effets systémiques. Lorsque ces effets indésirables diminuent l'observance du traitement, l'alternative proposée peut être une diminution de la concentration de la pommade de nitroglycérine (en passant de 2% à 1%). De plus, MQX-503 est un véhicule alternatif à base de gel de nitroglycérine conçu pour réduire les effets secondaires systémiques. Ces topiques doivent être appliqués avant une exposition au froid ou dès le début d'un épisode de PR[18].

II.2.1.3 Les activateurs et stimulateurs de la guanylate cyclase soluble

La guanylate cyclase soluble est une enzyme hème-dépendante qui catalyse la réaction de la GTP à la GMPc sous l'effet de NO. Ainsi, les stimulateurs de cette enzyme potentialisent l'effet du NO et donc la synthèse de GMPc permettant d'augmenter la perfusion microvasculaire.

La GCs existe sous deux formes :

- la forme réduite (Fe II), qui est sensible au NO et majoritaire dans les conditions physiologiques normales,
- la forme oxydée (Fe III) qui perd sa sensibilité au NO et qui est majoritaire en cas de stress oxydatif, comme dans la sclérodémie.

Alors que les stimulateurs de la GCs agissent sur la forme réduite, les activateurs agissent sur la forme oxydée de l'enzyme.

Une étude récente s'est intéressée à l'efficacité du riociguat (Adempas[®]), un stimulateur de la GCs, pour le traitement du PR primaire ou secondaire associé à une sclérodémie. Elle consistait en l'administration d'une dose unique de 2 milligrammes du médicament, contrôlée par placebo selon un schéma croisé (7 jours \pm 3 jours) [58].

L'efficacité était évaluée par un changement corrigé du débit sanguin numérique par rapport au placebo 2 heures après la dose à la température ambiante ou après une exposition au froid mesurée par une analyse de contraste par chatoiement laser. Le sujet était classé comme répondeur si le débit sanguin numérique corrigé était supérieur de 10% par rapport à celui du placebo à température ambiante ou après refroidissement [58].

Chez les 20 patients ayant terminé l'étude, la variation du débit sanguin numérique était de +46% (CI à 90% : - 6 à + 98) à température ambiante tandis qu'il était de - 9% (CI à 90% : -

63 à + 44) après refroidissement. Un total de 8 patients (40%) ont été classés comme répondeurs à riociguat à température ambiante et 12 (60%) après le refroidissement, selon le critère prédéfini. Chez les répondeurs, le riociguat a entraîné une augmentation moyenne du flux sanguin numérique de + 136% à température ambiante et de + 39% après le refroidissement. Durant cette étude, le riociguat a été bien toléré avec peu d'effets indésirables. Ainsi, cette étude a pu montrer que la molécule a amélioré le flux sanguin numérique avec cependant une forte variation inter-individuelle. Une étude de plus grande envergure avec une évaluation à long terme permettrait d'approfondir l'analyse [58].

Le cinaciguat est quant-à-lui un activateur de la GCs agissant ainsi sur la forme oxydée de l'enzyme. Aucune étude à ce jour n'a été réalisée sur son efficacité dans le PR cependant, des travaux sur des bains d'organes ont montré que le composé entraînait une relaxation des vaisseaux traités. Cela laisse donc songer à son utilité dans le PR par le biais d'études le démontrant [58].

II.2.2 Les médicaments s'opposant à l'activité sympathique

Comme nous l'avons vu précédemment, lors d'un refroidissement, les récepteurs α_2C vont migrer de l'appareil de Golgi vers la membrane cellulaire par l'intermédiaire de la voie RhoA / Rho kinase (ROCK). Ce phénomène va ainsi permettre à l'adrénaline de se fixer sur le récepteur α_2C et provoquer une vasoconstriction, réponse générale sympathique au froid. Les cibles thérapeutiques pouvant montrer un intérêt dans le traitement du PR semblent donc concerner l'inhibition des récepteurs α_2C mais encore de la voie ROCK.

II.2.2.1 Les antagonistes des récepteurs α_2C

Nous avons vu que l'utilisation d'inhibiteurs des récepteurs α adrénergiques dans le traitement du PR n'avait que peu de bénéfices par rapport aux nombreux effets indésirables centraux engendrés.

Cependant, l'inhibition sélective d'un α_2C adrénorécepteur thermosensible a été étudiée récemment par Wise et al. et les résultats semblent prometteurs [49]. L'étude portait sur treize patients atteints de sPR lié à une sclérodermie. L'action de l'OPC-28326 a été évaluée avec comme paramètres de suivi la température cutanée et le flux sanguin digital après exposition au froid. Les résultats ont montré que le temps de récupération de la température digitale après un refroidissement intense était significativement plus court chez les patients traités par 40 milligrammes de cette molécule (OPC-28326) par rapport au placebo. Cependant, aucune différence significative n'a été observée pour le flux sanguin digital. Des études complémentaires sont toutefois nécessaires afin de mieux évaluer la place de cette approche dans le traitement du PR [49].

II.2.2.2 Les inhibiteurs de Rho kinase

La voie Rho A / Rho kinase est activée par le refroidissement et agit sur la vasoconstriction des artères cutanées en induisant le déplacement des récepteurs α_2C adrénergiques à la surface cellulaire et en augmentant la contractilité des cellules musculaires lisses vasculaires dépendantes du calcium. Il a été prouvé que l'inhibition de la Rho kinase réduisait efficacement la réponse induite par les récepteurs alpha pendant l'exposition au froid et empêchait ainsi la vasoconstriction [19].

De ce fait, une étude s'est intéressée au fasudil, un inhibiteur de Rho kinase, pour évaluer son intérêt dans la diminution du vasospasme provoqué par le froid chez 17 patients atteints de sPR à une ScS. Il s'agit d'une étude croisée monocentrique, à double insu, contrôlée par placebo avec administration de fasudil 40 ou 80 milligrammes 2 heures avant une provocation par le froid standardisée. Les principaux résultats étaient évalués à partir de la chute de la température numérique évaluée par Doppler laser mais également par le temps nécessaire pour récupérer 50% et 70% de la température cutanée numérique avant le défi. Aucun événement indésirable n'a été relevé [19].

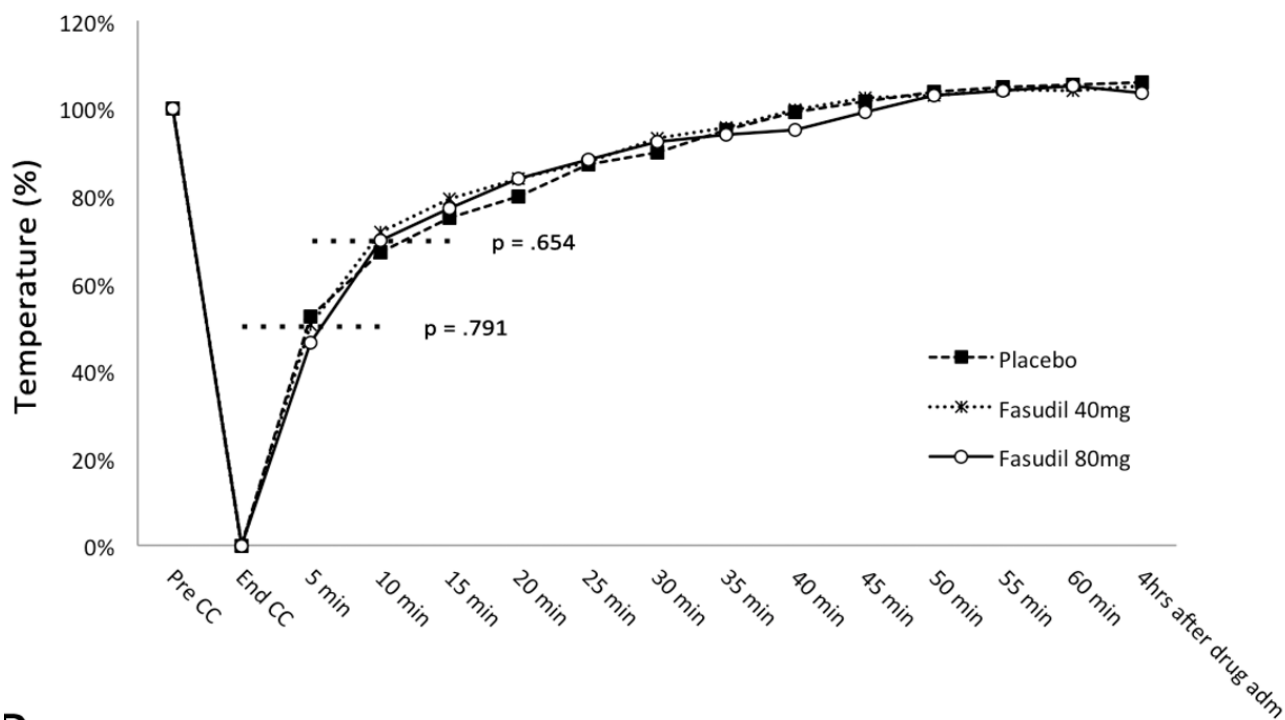


FIGURE II.6 – Evolution de la température cutanée après administration d'une dose de fasudil 40 mg versus fasudil 80 mg versus placebo (d'après [19]).

Les résultats montrent qu'après un test à froid, le temps moyen pour récupérer 50% de la température cutanée avant le défi était de 7,9 minutes avec le placebo, de 7,5 minutes avec le fasudil 40 mg et de 8,2 minutes avec le fasudil 80 mg ; $p = 0,791$. Pour ce qui est du temps de récupération moyen de 70% de la température initiale, il était de 18,2 minutes pour le placebo, de 15 minutes pour le fasudil 40 mg et de 17,1 minutes pour le fasudil 80 mg ; $p = 0,654$. Ainsi, il n'a pas été démontré de différence significative au niveau du temps de récupération de la température cutanée entre le placebo et le fasudil 40 ou 80 mg [19].

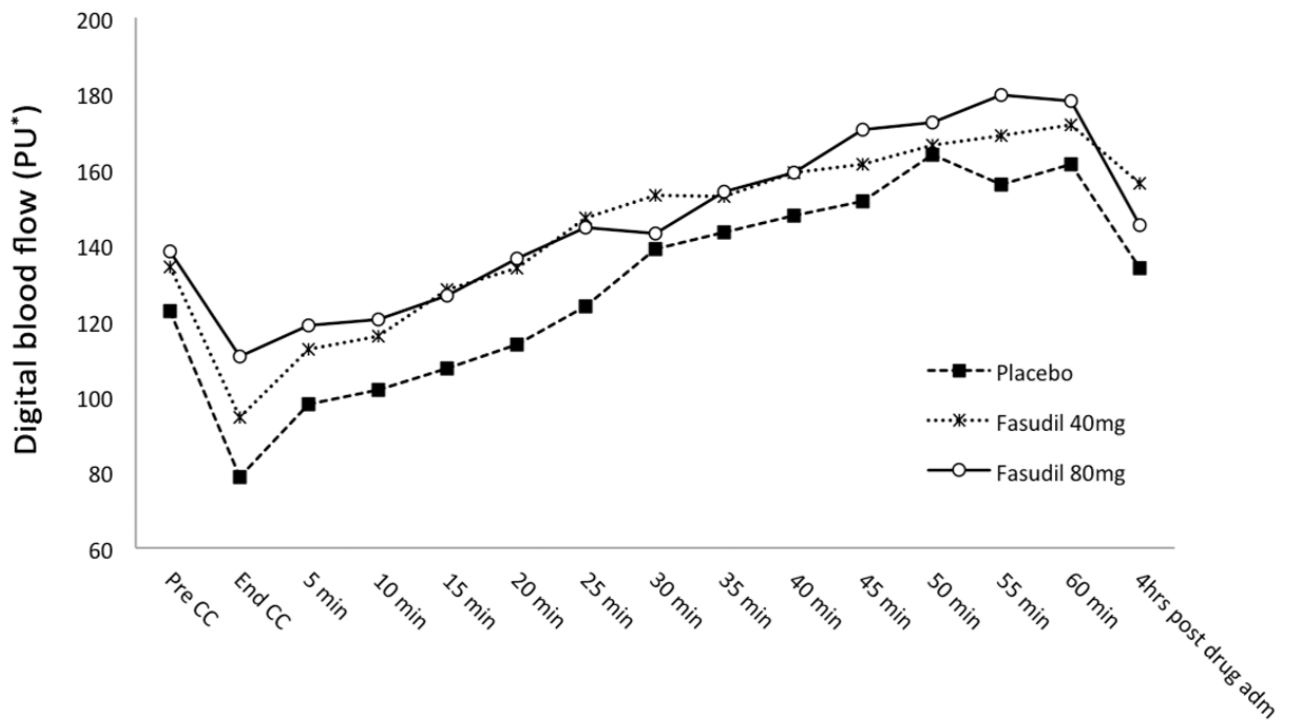


FIGURE II.7 – Evolution du flux sanguin digital après administration de fasudil 40 mg versus fasudil 80 mg versus placebo (d’après [19]). PU : unité de performance calculée par le doppler laser en tenant compte de la densité érythrocytaire et de la vitesse dans le volume échantillonné.

Le graphique nous montre que 15 minutes après administration du médicament, le débit sanguin digital était d’environ 105 unité de performance (PU) pour le placebo alors qu’il était d’environ 127 pour le fasudil 40 et 80 mg. Ainsi, les mesures numériques du débit sanguin étaient plus élevées dans les groupes traités par fasudil que dans le groupe placebo. Cependant, les différences obtenues n’étaient pas significatives avec un $p = 0,693$ [19].

Nous pouvons donc conclure que le fasudil à une dose orale unique de 40 ou de 80 milligrammes n’a pas apporté de bénéfice dans le traitement du sPR à une ScS. Cependant, de nouvelles études pourraient apporter plus de précisions avec notamment un échantillon de participants plus important afin d’affirmer ou non son utilisation dans le PR.

II.2.3 Les autres pistes

D’autres classes médicamenteuses, au vu de leurs mécanismes d’action, pourraient avoir un intérêt dans le traitement du PR primaire ou secondaire. C’est notamment le cas des médicaments du système rénine-angiotensine qui permettent de limiter la synthèse ou l’activité de l’angiotensine II, puissant vasoconstricteur.

II.2.3.1 Les médicaments du système rénine-angiotensine

L’angiotensine II est un peptide formé suite à une cascade de réactions enzymatiques faisant notamment intervenir l’enzyme de conversion de l’angiotensine. C’est un puissant vasoconstricteur

des artérioles ainsi qu'un stimulateur du système sympathique. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) vont agir directement sur l'inhibition de l'activité de ce peptide tandis que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) vont diminuer la synthèse de l'angiotensine II et ainsi limiter ses effets.

A Les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II

Les preuves en faveur de l'utilisation des ARA II dans le traitement du PR sont limitées et contradictoires. Une étude a comparé l'efficacité et la tolérance du losartan par rapport à la nifédipine pour le traitement du PR primaire et secondaire. Il s'agissait d'un essai comparatif randomisé en groupes parallèles comprenant 25 patients atteints de pPR et 27 touchés par un sPR à une ScS. Les participants ont été soumis à un traitement de 12 semaines par losartan (50 milligrammes par jour) ou par nifédipine (40 milligrammes par jour). Les principaux critères de jugement étaient basés sur la gravité et la fréquence des épisodes de PR ainsi que sur des mesures vasculaires effectuées par thermographie ou débitmétrie doppler au laser. Les taux sériques des molécules d'adhésion solubles, de l'endothéline 1, du fibrinogène, du facteur von Willebrand et Propeptide N-terminal Procollagène de type I (PINP) ont également été contrôlés [59].

Les résultats ont montré une diminution de la sévérité des épisodes de PR après un traitement par losartan et par nifédipine bien que cet effet fut plus marqué avec le losartan ($p < 0,05$). De plus, la fréquence des épisodes était réduite uniquement dans le groupe du losartan ($p < 0,01$). Il a été observé que l'amélioration des symptômes était corrélée à une réduction significative de la molécule d'adhésion soluble et du PINP ($p < 0,01$). Enfin, le bénéfice clinique était plus marqué dans le groupe du PR primaire que secondaire à une ScS. De plus, les effets indésirables étaient significativement plus fréquents dans le groupe traité par nifédipine que dans celui du losartan [59].

Ainsi, le losartan montre un réel intérêt dans le traitement du PR primaire et constitue un choix supplémentaire dans l'arsenal thérapeutique de cette pathologie.

B Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Un essai multicentrique, randomisé, à double insu, contrôlé par placebo a évalué l'efficacité et la tolérance de l'administration prolongée de quinapril sur les manifestations vasculaires périphériques de la ScS et dans la prévention de la progression de l'atteinte des organes viscéraux de la pathologie. L'étude a été réalisée sur 210 patients atteints de ScS ou de PR. Elle consistait en l'administration de 80 milligrammes par jour de quinapril sur une durée de 2 ou 3 ans [60]. Le critère de jugement principal était basé sur le nombre de nouveaux ulcères digitaux qui apparaissaient sur les mains. La fréquence et la gravité des attaques de PR, le score cutané, les traitements de l'ischémie, l'état de santé ainsi que l'état des fonctions pulmonaire et rénale ont également été contrôlés et analysés.

Les résultats ont montré que le quinapril n'avait pas eu d'incidence sur la survenue d'ulcères digitaux ainsi que sur la fréquence et sur la gravité des épisodes de PR. Aucune modification sur l'état de santé n'a été relevée et des effets indésirables à type de toux ont contraint un cinquième des participants à arrêter l'étude.

Ainsi, le quinapril n'aurait pas d'effets bénéfiques sur la fréquence et la sévérité des crises de PR

ainsi que sur la survenue d'ulcères digitaux. De plus, la molécule a montré une tolérance discutable au vu des effets indésirables apparus chez un nombre important de patients [60].

D'autres études réalisées sur le captopril et l'énalapril chez des patients présentant un PR primaire ont montré des résultats similaires. En effet, aucune réduction de la fréquence des crises sous traitement par rapport au placebo n'a été notifiée [3].

Ainsi, les IEC ne semblent pas montrer d'intérêt thérapeutique dans le traitement du PR, qu'il soit primaire ou secondaire à une ScS.

II.2.3.2 Les statines

Les statines sont majoritairement utilisées pour leur effet hypocholestérolémiant mais ces dernières possèdent également des effets pléiotropes incluant des propriétés immuno-modulatrices et anti-inflammatoires. Sur le plan vasculaire, elles s'opposent au découplage de la NOS et permettent ainsi de rééquilibrer la balance entre production de radicaux libres et de NO en faveur du NO. Les statines pourraient ainsi avoir un intérêt dans le traitement du PR et particulièrement dans le PR secondaire à une sclérodémie pour lequel ces mécanismes pathogènes sont présents et la fonction endothéliale atteinte [3].

Une étude s'est intéressée à la potentielle efficacité des statines dans le traitement du PR secondaire à une sclérodémie notamment sur les dysfonctionnements vasculaires ainsi que sur les symptômes du PR. 84 patients atteints de sclérodémie systémique étaient évalués et divisés en deux groupes. Le premier ($n = 56$) a reçu 40 milligrammes d'atorvastatine par jour pendant 4 mois et le second ($n = 28$) a reçu un placebo. L'étude était également suivie par 75 volontaires sains servant de témoins [61].

L'évaluation principale était basée sur le nombre d'ulcères digitaux. L'état fonctionnel par rapport au PR était également suivi grâce à l'Echelle Visuelle Analogique (EVA) ainsi qu'à l'indice d'invalidité du Questionnaire d'Evaluation de l'Etat de Santé de la Sclérodémie (SHAQ-DI).

Les chercheurs ont pu voir qu'en moyenne 1,6 ulcère s'était développé par patient dans le premier groupe contre 2,5 nouveaux ulcères par patients dans le groupe sous placebo. De plus, le score SHAQ-DI était significativement amélioré chez les patients recevant l'atorvastatine par rapport à ceux sous placebo. L'EVA ainsi que la douleur se sont nettement améliorées dans le premier groupe par rapport au groupe placebo. Enfin, les marqueurs d'activation endothéliaux, tels que l'oxyde nitrique et l'endothéline 1, ont montré une amélioration statistiquement significative dans le groupe sous atorvastatine par rapport au placebo. Ainsi, le nombre total d'ulcères digitaux était significativement réduit et l'état de santé ainsi que les symptômes du PR améliorés sous statine [61].

L'atorvastatine a donc prouvé son intérêt dans le traitement du PR notamment lorsqu'il est secondaire. Elle permettrait également de retarder les lésions vasculaires et améliorerait la fonction et la qualité de vie du patient. De plus, elle a été bien tolérée puisqu'aucun effet indésirable n'a été notifié dans cette étude. L'atorvastatine représente donc une alternative thérapeutique importante dans le traitement du sPR à une sclérodémie [61].

Il faut tout de même notifier que toutes les statines n'ont pas le même effet vasculaire et que la

rosuvastatine, par son effet inhibiteur de ROCK, pourrait s'avérer particulièrement intéressante dans le traitement du PR. Des études sur cette molécule seraient donc nécessaires [3].

II.2.3.3 Les médicaments agissant sur le système sérotoninergique

La sérotonine est impliquée dans les mécanismes de vasoconstriction périphérique et a un rôle important dans la physiopathologie du PR. De plus, elle est présente en grande quantité au niveau des plaquettes, favorisant une action coagulante.

La fluoxétine (Prozac[®]) est un Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) c'est-à-dire qu'elle va bloquer la sérotonine au niveau présynaptique en inhibant son transporteur (SERT). On retrouve ainsi des concentrations plus importantes du neurotransmetteur au niveau de la fente synaptique. Cette molécule a fait l'objet d'une étude consistant à comparer son efficacité sur le PR primaire et secondaire par rapport à la nifédipine. Il s'agissait d'un essai croisé, randomisé, ouvert comprenant 26 patients ayant un pPR et 27 présentant un sPR [20].

Les résultats ont montré une amélioration significative du score d'état de Raynaud de $4,35 (\pm 0,39)$ pour la nifédipine contre $2,3 (\pm 0,35)$ pour la fluoxétine ($p = 0,0002$) ainsi qu'une diminution de la fréquence des attaques de PR $2,98 (\pm 0,31)$ contre $1,7 (\pm 0,25)$ ($p = 0,003$). La fluoxétine s'était ainsi révélée être plus efficace que la nifédipine dans le traitement du PR. Les effets bénéfiques étaient cependant moins prononcés dans le groupe du sPR [20].

Cependant, cette interprétation a engendré de réels débats dans la communauté de recherche d'autant plus que la fluoxétine a parfois été responsable de la survenue de PR. Des scientifiques se sont intéressés à l'implication de la fluoxétine dans les phénomènes de vasoconstriction endothéliale. Il semblerait que la fluoxétine soit médiatrice de vasoconstriction par le biais des récepteurs *5HT1B* et *5HT2A* et *2B* situés dans les cellules de l'endothélium [20]. L'activation des récepteurs *5HT1B* inhiberait l'adénylate cyclase diminuant ainsi les taux d'AMPc et responsable de la contraction du muscle lisse vasculaire. D'autre part, l'activation des récepteurs *5HT2A* et *2B* par la fixation de la sérotonine provoquerait une augmentation de la phospholipase C β augmentant à son tour la concentration de calcium intracellulaire et aboutissant à une contraction musculaire [20].

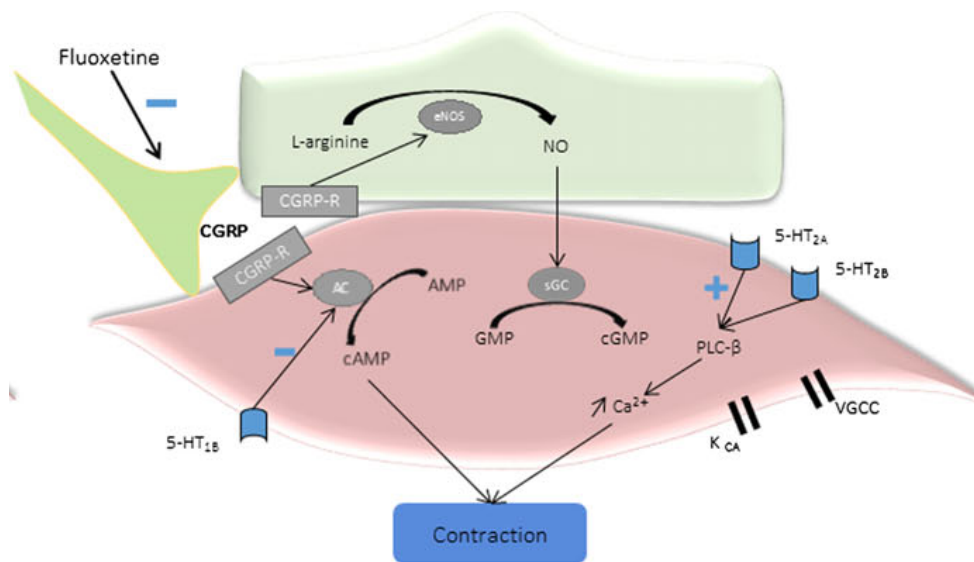


FIGURE II.8 – Implication de la fluoxétine dans la vasoconstriction (d’après [20]). Adénylate Cyclase (AC), Adénosine Monophosphate (AMP), Adénosine Monophosphate cyclique (AMPc), Guanosine Monophosphate cyclique (GMPc), Calcitonine Gene-Related Peptide (CGRP), Oxyde Nitrique Synthase Endothéliale (eNOS) , Guanosine Monophosphate (GMP), Canaux Potassique sensible au Calcium (Kca), Oxyde Nitrique (NO), Phospholipase C β (PLC β), Calcitonine Gene-Related Peptide Receptor (R-CGRP), Guanylate Cyclase soluble (GCs), Canaux Calcium Voltage-Dépendant (VGCC).

Ainsi, la kétansérine, un inhibiteur des récepteurs *5HT2A*, a fait l’objet d’études visant à analyser son efficacité dans le traitement du PR. Les chercheurs se sont appuyés sur les résultats de 6 essais qui avaient étudié l’effet de la molécule sur 146 patients atteints soit du PR primaire, soit du PR secondaire à une ScS. Les participants traités par kétansérine ont obtenu une plus grande amélioration de leur RCS et ont connu une meilleure amélioration des symptômes généraux par rapport au placebo. Cependant, de nombreux effets indésirables sont survenus sous kétansérine et il a également été observé une augmentation de la fréquence et de la durée des crises [62].

La kétansérine pourrait donc être intéressante dans le traitement du PR bien qu’elle ne soit pas commercialisée en médecine humaine en France car sujette à de nombreux effets secondaires. Des études plus approfondies sont toutefois nécessaires pour confirmer ou non son utilisation dans le PR.

II.2.3.4 La BTX A

La toxine botulique, ou botulinique, de type A est un agent paralysant du fuseau neuromusculaire. Son efficacité sur le PR primaire a été démontrée dans l’étude d’une patiente atteinte d’hyperhidrose et de PR idiopathique depuis 20 ans. Un traitement par BTX A a été instauré à raison de 50 unités diluées dans 10 mL de sérum physiologique injectées en région palmaire de l’éminence thénar, de l’éminence hypothénar, des trois phalanges des deuxième, troisième et quatrième doigts et des deux phalanges du pouce. La patiente a décrit une amélioration importante de sa maladie de Raynaud, particulièrement remarquable en plein mois de Janvier et persistant jusque neuf mois après l’injection [63].

La BTX A engendrerait une paralysie des muscles des artères digitales et bloquerait la stimulation des fibres nerveuses afférentes. En effet, il semblerait qu'elle inhibe la libération d'acétylcholine au niveau de la plaque motrice ainsi que du système sympathique empêchant la fusion des vésicules d'acétylcholine avec la membrane cellulaire nerveuse pré-synaptique ne permettant donc pas aux muscles de se contracter [63].

Elle permettrait ainsi d'assurer le réchauffement des doigts après une exposition au froid et améliorerait la douleur provoquée par le vasospasme mais également la cicatrisation des troubles trophiques. Il a également été observé in vitro que la toxine botulique de type A diminuait l'amplitude de la vasoconstriction suite à des stimuli électriques et favorisait la vasodilatation [64].

Une seconde étude a analysé l'intérêt de la BTX A dans le traitement des syndromes de Raynaud sévères secondaires à une sclérodémie systémique. Elle portait sur 18 patients de 46 ans d'âge moyen et était prospective sur 12 mois [21]. L'essai consistait en l'injection de 100 unités de toxine botulique diluées dans 10 mL de sérum physiologique dans chaque main des 18 patients atteints de PR sévères invalidants. Le but était d'apporter la BTX A au contact des pédicules vasculaires digitaux en évitant au maximum les effets secondaires [21].

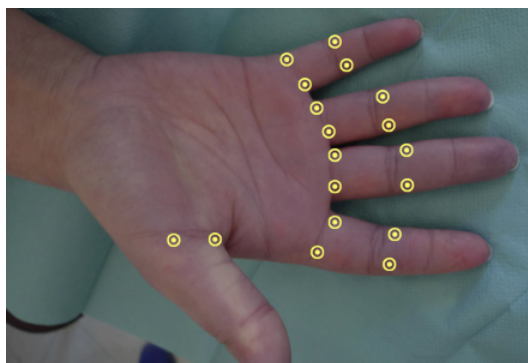


FIGURE II.9 – Localisation des 18 points d'injection de BTX A de l'étude (d'après [21]).

Les critères évalués avant et après l'injection comprenaient [21] :

- la persistance des troubles trophiques,
- la douleur par le biais de l'échelle visuelle analogique,
- la pression partielle en O_2 transpulpaire,
- le sentiment objectif des patients,
- le score du questionnaire QuickDASH qui permet d'évaluer l'atteinte des mains dans les activités de la vie quotidienne. Plus le score est élevé, plus l'atteinte est importante.

Les résultats ont montré que tous les ulcères étaient cicatrisés 1 mois après l'injection de BTX A. Le score QuickDASH moyen pré injection était de 39,4 (26 - 48) tandis qu'il était significativement amélioré à 20 (12 - 3) ($p = 0,006$) à 3 semaines post injection. La pression partielle moyenne en O_2 au niveau de la pulpe digitale était également significativement améliorée puisqu'elle passait de 16 mmHg (12 - 24) en pré injection à 42 mmHg (23 - 58) à 3 semaines post injection ($p = 0,003$). Au niveau de la douleur, l'EVA passait d'une moyenne de 6/10 (4 - 9) à 2/10 (0 - 5) en post injection

($p = 0,02$). Enfin, 15 patients sur les 18 étudiés se disaient très satisfaits des résultats obtenus avec la BTX A [21].

Ainsi, la BTX A a permis de réduire efficacement et significativement les symptômes sévères du PR secondaire à une ScS. Aucune complication majeure n'a été observée durant cette étude et la molécule était bien tolérée. Cependant, une analyse portant sur un plus grand échantillon et comparant la molécule au placebo permettrait d'appuyer les résultats obtenus [21].

De nombreuses opportunités thérapeutiques semblent ainsi se présenter à l'issue de ces différentes recherches. De nouvelles molécules pourraient être proposées à l'ensemble des patients affectés par un PR dans le but de les soulager ainsi que de limiter l'évolution de la pathologie. Le tableau II.10 est un récapitulatif de ces thérapies.

Molécules	Mécanisme d'action	Posologie	Effets bénéfiques sur le PR
Sildénafil	Inhibition de la dégradation de GMPc	50 mg deux fois par jour	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution fréquence crise - Diminution durée crise - Augmentation vélocité capillaire - Cicatrisation des ulcérations digitales
Tadalafil / Vardénafil	Inhibition de la dégradation de GMPc	20 mg par jour pendant 6 semaines	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution du RCS - Diminution de la fréquence et de la durée des crises
Trinitrate de glycéryl MQX - 503	Donneur direct de GMPc via guanylate soluble	Gel 1,25% de nitroglycéryl à appliquer avant l'exposition au froid	<ul style="list-style-type: none"> - Bénéfice léger du flux sanguin - Amélioration légère sur plan clinique
Riociguat	Stimulateur de la GCs	Dose unique de 2mg	Augmentation du flux sanguin numérique
OPC-28326	Inhibiteur des adrénocepteurs thermosensibles	40 mg par jour	Diminution du temps de récupération après refroidissement
Fasudil	Inhibiteur Rho kinase	Dose unique de 40 ou 80 mg 2h avant exposition au froid	Augmentation du débit sanguin
Losartan	Antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II	50 mg par jour	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution de la sévérité des épisodes de PR - Diminution de la fréquence des épisodes de PR - Amélioration des symptômes
Quinapril	Inhibiteur de l'enzyme de conversion	80 mg par jour	Aucune amélioration
Atorvastatine	Inhibiteur de l'HMG CoA reductase Propriétés immuno-modulatrices et anti-inflammatoires	40 mg par jour	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution du nombre de nouveaux ulcères - Amélioration des ulcères pré-existants - Diminution de la douleur - Amélioration des marqueurs d'activation endothéliale
Fluoxétine	Inhibiteur sélectif de la recapture en sérotonine	20 mg par jour	<ul style="list-style-type: none"> - Amélioration RCS - Diminution de la fréquence des crises de PR
Kétansérine	Inhibiteur des récepteurs 5HT		Amélioration RCS
Toxine botulinique de type A	Agent paralysant du fuseau neuromusculaire	50 ou 100 unités pour 10 mL de sérum physiologique	<ul style="list-style-type: none"> - Amélioration RCS - Diminution du score QuickDASH - Augmentation de la pression partielle en O₂ - Diminution de la douleur - Amélioration de la cicatrisation des ulcères

FIGURE II.10 – Tableau récapitulatif des médicaments en cours de recherche dans le traitement du PR

II.3 Les médecines alternatives et complémentaires non médicamenteuses

D'autres alternatives naturelles ont fait leur preuve dans le soulagement des troubles du PR.

II.3.1 L'aromathérapie

L'huile essentielle (HE) d'Hélichryse, *Hélichrysum italicum*, peut être utilisée dans le soulagement de PR grâce à son activité anticoagulante et antioxydante. Elle peut être associée au Romarin 1,8 cinéole qui possède une activité tonique circulatoire, favorisant ainsi la circulation sanguine.

La voie cutanée est particulièrement adaptée dans cette indication mais des précautions d'utilisation sont indispensables. En effet, comme la plupart des HE, elles ne doivent pas être utilisées chez les femmes enceintes et allaitantes, chez les patients asthmatiques ou sous traitement anticoagulant ni chez les personnes épileptiques. De plus, il est recommandé d'effectuer un test cutané, c'est-à-dire d'appliquer une petite quantité d'HE sur la peau dans le but de vérifier qu'il n'y a pas d'allergie aux constituants. Les HE peuvent également être irritantes pour la peau c'est pourquoi, il est primordial d'utiliser une huile végétale pour les diluer ainsi que faciliter leur application.

La posologie recommandée dans cette indication est de 2 gouttes d'Hélichryse et de 2 gouttes de Romarin 1,8 cinéole diluées soit dans une noisette de crème hydratante pour les mains, soit dans 4 pressions d'huile de macadamia. Les applications se feront 3 à 4 fois par jour sur les mains et les pieds [65].

II.3.2 L'homéopathie

L'homéopathie est une thérapie qui repose sur le principe de similitude c'est-à-dire qu'une substance toxique à haute dose peut, à dose infime, soulager un malade.

Ainsi, la souche principalement utilisée dans le traitement du PR est issue du champignon, *Claviceps purpurea*, qui parasite le seigle et qui possède donc des propriétés vasoconstrictrices. Il s'agit de *Secale Cornutum* préconisée lorsque la peau est froide au toucher alors que la personne ressent une chaleur interne.

La posologie associée est de 5 granules matin et soir pendant 4 mois, à une faible dilution de 5CH. Celle-ci pourra être augmentée si les effets attendus ne sont pas ressentis.

Les granules sont à prendre à distance des repas, du café ou du thé, du tabac ainsi que de la menthe. L'homéopathie ne présente pas de contre-indications, elle peut donc être utilisée aussi bien chez le nourrisson que chez la femme enceinte ou allaitante.

Il s'agit également d'une thérapie symptomatique, adaptée à chaque individu. Ainsi, les symptômes que le patient présentent permettront d'orienter vers une souche ou une autre.

Si l'extrémité des membres est d'aspect violacé, refroidit avec sensation de piqûres par de multiples aiguilles, les symptômes sont aggravés par le froid : *Agaricus Muscarinus* 9 CH : 5 granules par jour.

Si la peau a un aspect marbré et cyanosé : Pulsatilla 15 CH : 5 granules par jour.

Si les doigts donnent la sensation d'être de glace : Camphora 5 CH : 5 granules 3 fois par jour.

en cas de cyanose : Carbo vegetalis 5 CH : 5 granules 3 fois par jour.

Il est également possible d'associer Secale Cornutum avec Sepia Officinalis et Camphora 5 CH en alternance 3 granules 3 fois par jour [66].

II.3.3 La phytothérapie

Certaines plantes ont également montré leur efficacité dans le traitement du PR.

Tout d'abord, la feuille de Ginkgo biloba est utilisée en phytothérapie pour ses propriétés vasodilatatrice et antioxydante ainsi que pour sa capacité à diminuer l'agrégation plaquettaire. Une étude clinique s'est intéressée aux vertus du Ginkgo biloba en comparaison avec un placebo sur une période de 10 semaines. Les paramètres étudiés étaient la fréquence, la durée et la gravité des attaques de PR. Les résultats ont montré que le nombre d'attaques de PR par semaine avait significativement diminué avec le Ginkgo biloba (56%) par rapport au placebo (27%) ($p < 0,00001$). Cependant, aucune amélioration n'était notée sur la gravité ainsi que la durée des crises. La posologie recommandée est de 120 milligrammes de Ginkgo biloba par jour en deux prises [67].

Le Chrysantellum est riche en saponosides et flavonoïdes qui lui confèrent une action bénéfique sur le système circulatoire et plus particulièrement sur le tonus veineux. Il améliore ainsi la microcirculation des extrémités d'où son intérêt dans le PR. La posologie usuelle est de 810 milligrammes par jour en trois prises avant les repas.

L'huile d'onagre semble également avoir sa place dans le traitement du PR. En effet, elle est issue des graines et contient de l'acide γ -linoléique que l'organisme transforme en Prostaglandine E1. Celle-ci va alors avoir des propriétés anti-inflammatoires, anticoagulante et vasodilatatrice. Un essai à double insu contrôlé par placebo a été réalisé chez 21 patients et a mis en évidence que l'huile d'onagre permettait de diminuer le nombre et la sévérité des attaques de PR ainsi que le degré de froideur. Elle peut ainsi être utilisée dans le traitement du PR à la posologie de 500 milligrammes trois fois par jour pendant les repas en cure de 10 jours par mois [68].

Enfin, l'ail possède des vertus lui permettant d'inhiber l'agrégation plaquettaire, d'augmenter la fibrinolyse ainsi que de ralentir la coagulation sanguine. De nombreuses études se sont intéressées aux effets de l'ail sur la microcirculation des mains. L'une d'elles a montré que la consommation d'ail à long terme augmentait la vitesse des érythrocytes et diminuait l'agrégation thrombocytaire. Des effets similaires ont été observés dans deux études à court terme qui ont également mis en évidence une augmentation du diamètre artériolaire précapillaire ainsi qu'une diminution de la plasmaviscosité. La consommation à court ou long terme d'ail semble ainsi favoriser la circulation sanguine périphérique et être bénéfique pour les personnes atteintes de PR. La posologie recommandée est de 900 milligrammes en trois prises par jour pendant les repas [68].

II.3.4 Les nutriments : minéraux, vitamines et oligo-éléments

La prévention des symptômes du PR peut également être réalisée par une alimentation renforcée en certains nutriments. Dans le tableau II.11, nous avons répertorié les différentes sources de vitamines, minéraux et oligo-éléments qui favoriseront une bonne activité des fonctions vasculaires.

Nutriments	Fonctions	Aliments dans lesquels on les trouve	AJR
Vitamine E	Protège et renforce les parois des vaisseaux sanguins	Avocats, noix, fruits de mer, noisettes, amandes, olives, oeufs, piments, gingembre	400 milligrammes
Vitamine B3 : Niacine	<ul style="list-style-type: none"> - Augmente le flux sanguin vers la surface de la peau - Régule la vasodilatation 	Fruits de mer, poissons gras, champignons, pois verts, graines de tournesol	16 milligrammes en moyenne
Potassium	Controle la vasodilatation	Fruits (kiwi, banane, abricot), légumes (épinard, blette, avocat, tomate, courge, navet), Fruits secs et oléagineux, Féculents	2 grammes
L-Carnitine : méthionine et lysine	<ul style="list-style-type: none"> - Diminue le temps de récupération après une exposition au froid - Augmente la vitesse des érythrocytes - Améliore la perfusion du sang 	Viandes rouges, produits laitiers, avocats	2 grammes
Acides Gras Oméga 3	<ul style="list-style-type: none"> - Diminue la coagulation sanguine - Améliore la dynamique du flux sanguin microcirculatoire - Diminue fréquence des crises de PR 	Huiles de poissons gras (saumon, foie de morue, maquereaux, sardines, thons), huile de colza, graines de lin, fruits à coques	Environ 2% des apports totaux en énergie
Vitamine C : acide ascorbique	<ul style="list-style-type: none"> - Diminue l'agrégation plaquettaire - Diminue la rigidité de la paroi vasculaire - Inhibe le vasospasme de l'artère radiale 	Goyaves, baies, persil, navets, kiwi, agrumes, poivrons, fraises, choux, oranges, brocolis	500 milligrammes
Sélénium	<ul style="list-style-type: none"> - Carence dans le PR pouvant être responsable de dommages tissulaires - Anti-oxydant 	Fruits de mer, céréales, poissons (thons crus, calamars), fruits secs, boeufs crus	55 microgrammes
β carotènes : provitamine A	Anti-oxydant	Carottes, abricots, mangues, patates douces, persil, légumes verts foncés	12 microgrammes

FIGURE II.11 – Tableau récapitulatif des nutriments bénéfiques pour les symptômes du PR

II.3.5 L'acupuncture

L'acupuncture traditionnelle chinoise est une médecine basée sur les grandes lois de l'énergétique (rythmes saisonniers) et la pulsologie. Elle consiste à piquer des aiguilles traditionnelles d'acupuncture à des points recettes du corps permettant de traiter les troubles d'une pathologie.

Une étude prospective, randomisée et contrôlée a évalué l'effet de l'acupuncture traditionnelle chinoise sur des patients présentant un syndrome de Raynaud primaire. Elle comprenait 33 participants dont 17 étaient traités par l'acupuncture et 16 étaient témoins. Tous tenaient un journal dans lequel ils indiquaient quotidiennement la fréquence des crises, leur durée ainsi que leur gravité durant une période de 23 semaines. Un test de refroidissement local associé à une capillaroscopie des ongles ont été réalisés chez tous les patients à l'instauration de l'étude ainsi qu'aux semaines 12 et 23 afin d'enregistrer les réactions d'arrêt des flux capillaires au niveau des ongles [69].

Les patients traités ont montré une diminution significative de la fréquence des attaques vasospastiques (63% contre 27% pour le groupe témoin ; $p = 0,03$). De plus, la durée moyenne de la réaction d'arrêt du flux capillaire a diminué de 71 à 24 secondes pour les semaines 1 à 12 ($p < 0,01$) et 38 secondes pour les semaines 1 à 23 ($p < 0,02$) [69].

Dans un autre essai portant sur une patiente âgée de 30 ans et diagnostiquée pour un PR primaire, l'acupuncture avait apporté une atténuation de la douleur, de la raideur articulaire ainsi que de la couleur des doigts et des orteils.

L'acupuncture pourrait donc être un traitement alternatif non pharmacologique intéressant pour le PR ainsi que la douleur qui lui est associée.

II.3.6 Le biofeedback

Le biofeedback est une technique corps-esprit visant à utiliser des instruments électroniques pour aider les patients à prendre conscience de leur corps et de leur esprit et à les contrôler. Lors des séances, les paramètres mesurés sont l'activité musculaire, la température de la peau, la respiration, le rythme cardiaque, la pression artérielle, l'activité électrique du cerveau ainsi que le débit sanguin. Une vingtaine de séances seraient nécessaires au patient pour apprendre à contrôler la constriction et la dilatation de leurs vaisseaux sanguins [70].

Le biofeedback serait particulièrement efficace dans le traitement du PR primaire puisqu'une étude a révélé qu'entre 80 et 90% des patients ont signalé une amélioration de la circulation sanguine et de la fréquence des symptômes du PR à la suite de ce traitement [70].

Chapitre III

Etude de la prise en charge des patients atteints de phénomène de Raynaud en Picardie

III.1 Présentation de l'étude et de son objectif

J'ai réalisé cette étude dans le but d'analyser le suivi et les examens réalisés chez des personnes atteintes de PR en fonction des données étiologiques. L'objectif était de savoir si les investigations complémentaires étaient réellement effectuées lorsque le terrain pathologique le suggère.

L'étude était directement destinée aux patients résidant en Picardie.

Les premières questions permettaient de connaître une éventuelle étiologie au PR et d'orienter alors le diagnostic vers un PR primaire ou secondaire. La suite de l'enquête portait sur le suivi de la pathologie, sur son évolution, sur les examens réalisés ainsi que sur un potentiel traitement mis en place. Enfin, la dernière question de l'étude consistait à connaître la place du pharmacien souhaitée par les patients dans le cadre de cette pathologie.

III.2 Méthode

L'étude est composée de 13 questions ouvertes et d'une dernière question fermée à choix unique. Les participants devaient donc inscrire pour chaque question leur ressenti et pouvaient librement s'exprimer sur le vécu de la maladie. Cela permettait également d'obtenir des réponses plus précises sur les caractéristiques du PR ainsi que sur le suivi de la pathologie.

Dans un premier temps, j'ai distribué ce questionnaire dans différentes officines à proximité d'Amiens en expliquant mon projet au personnel pour qu'il puisse cibler la population visée. Cependant, face au faible nombre de retours ainsi qu'à la région peu représentative de l'ensemble de la Picardie, j'ai décidé de mettre mon étude sur internet et de la diffuser via les réseaux sociaux. L'étude a ainsi débuté le 15 Mars 2018 avec le dépôt des questionnaires en pharmacies pour se terminer le 15 Septembre 2018 après sa diffusion sur les réseaux sociaux courant Août 2018.

III.3 Questionnaire

Voici le questionnaire tel qu'il a été présenté aux patients.

Etude de la prise en charge des patients atteints de phénomène de Raynaud en Picardie

- *Age :*

- *Sexe :*

- *Conditions de travail (froid, engins vibrants, contact avec des substances chimiques) :*

- *Etes-vous suivi pour une ou des pathologies ? Si oui, laquelle / lesquelles ?*

- *Avez-vous un traitement médicamenteux ? Si oui, lequel ?*

- *A quel âge sont apparus pour la première fois les symptômes du phénomène de Raynaud ? (doigts/nez/oreilles/mamelons/menton qui deviennent blancs et douloureux avec le froid, le stress, le tabac ...)*

- *Comment avez-vous vécu l'apparition de la pathologie ? Est-ce invalidant au quotidien ?*

- *Avez-vous déjà consulté un spécialiste pour ces troubles ? (angiologue, service de médecine interne...)*

- *Avez-vous déjà fait des examens pour rechercher l'origine de ces symptômes ? (capillaroscopie, recherche d'anticorps)*

- *Avez-vous un traitement médicamenteux pour soulager ces symptômes ?*

- *A quelle fréquence voyez-vous le médecin pour suivre l'évolution de ces crises ?*

- *Avec le temps, y-a t'il une évolution favorable ou défavorable de cette pathologie ? (fréquence et durée des crises, autres signes apparus...) La prise en charge est-elle suffisante pour soulager les symptômes ?*

- *Avez-vous déjà demandé conseil à l'officine pour soulager ces troubles ? Si oui, que vous a-t-on recommandé ?*

- *Quelles sont vos attentes concernant votre pharmacien dans la prise en charge de votre phénomène de Raynaud :*

<i>Aucune</i>	<i>oui</i>	<i>non</i>
<i>Conseils</i>	<i>oui</i>	<i>non</i>
<i>Explications du phénomène</i>	<i>oui</i>	<i>non</i>
<i>Explications des thérapeutiques</i>	<i>oui</i>	<i>non</i>
<i>Conseils sur les nouveaux traitements</i>	<i>oui</i>	<i>non</i>

FIGURE III.1 – Questionnaire de l'étude

III.4 Résultats

Cette enquête a permis de récolter 49 témoignages. Cependant, les participants n'ont pas toujours répondu à l'intégralité des questions ce qui explique des résultats parfois basés sur un nombre inférieur de réponses.

III.4.1 Caractéristiques de la population ayant répondu au questionnaire

Cette étude constituée de 49 participants était composée de 75% de femmes et de 25% d'hommes.

	Nombres de participants sur 49	Pourcentage
Femmes	37	75 %
Hommes	25	25 %

FIGURE III.2 – Tableau de la répartition Homme / Femme des participants à l'étude

Cette proportion est représentative de la répartition du PR dans la population générale. En effet, comme vu précédemment, elle est d'environ de 2 femmes pour 1 homme donc légèrement supérieure dans cette étude qui marque bien une prédominance féminine.

Notons que la présence d'un phénomène de Raynaud chez un homme est souvent un signe de gravité orientant vers un sPR tandis que chez les femmes, des informations sur d'autres facteurs sont indispensables pour déterminer l'orientation primaire ou secondaire du PR.

Les personnes interrogées étaient âgées de 22 à 86 ans réparties de manière relativement homogène entre ces deux valeurs. L'âge moyen de la population étudiée est de 40 ± 15 années.

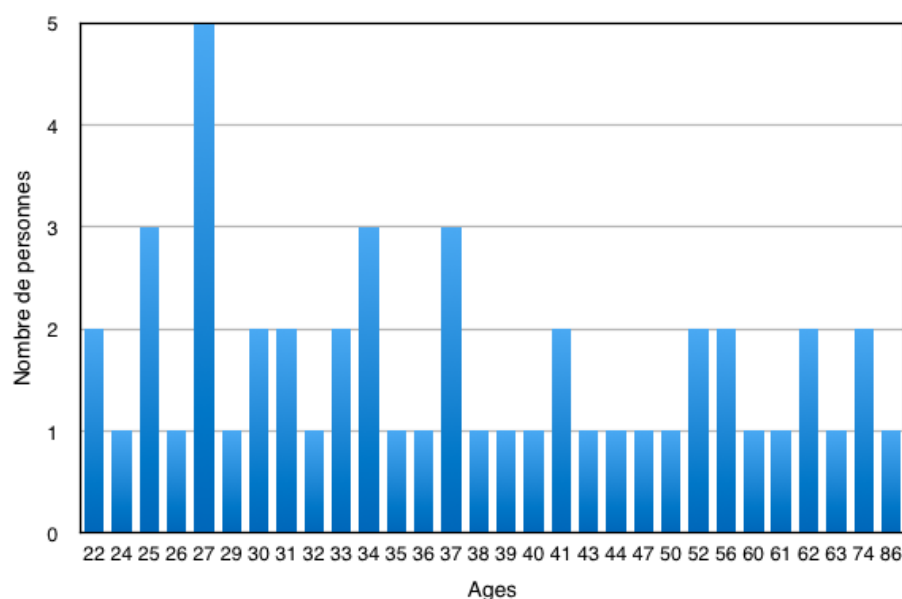


FIGURE III.3 – Histogramme des âges des participants à l'étude

III.4.2 Conditions de travail de la population étudiée

Nous avons vu que certaines professions pouvaient être à l'origine de pathologies responsables d'un PR. En effet, l'exposition à des conditions climatiques froides ou encore un travail sollicitant les doigts de manière importante peuvent engendrer des microtraumatismes responsables de troubles de la circulation sanguine, ce que nous avons caractérisé par la présence de facteurs de risques (FDR).

Métiers avec FDR de développer un PR	Nombre de participants	Métiers sans FDR de développer un PR	Nombre de participants
Couture	2	Aide soignante	1
Extérieur : froid, humidité	9	RAS	26
Bureau : clavier d'ordinateur	7	Etudiant	1
Musicien	1		
Total sur 47	19		28
Pourcentage	40 %		60 %

FIGURE III.4 – Tableau de la répartition des métiers pouvant engendrer un PR de ceux sans risques

Dans cette étude, les métiers susceptibles d'engendrer un PR étaient la couture, le travail en bureau sur un clavier, le travail à l'extérieur dans le froid et l'humidité mais également la pratique d'un instrument de musique. L'ensemble de ces professions représentait 40 % du panel étudié tandis que les 60 % restant ne présentaient donc pas une profession pouvant engendrer un PR.

III.4.3 Pathologies pouvant être associées à un phénomène de Raynaud

Les pathologies déclarées par les participants ont été classées en fonction de leur lien ou non à un PR. Le tableau suivant résume les résultats obtenus sur notre population.

Pathologies pouvant être liées à un PR	Nombre de participants	Pathologies sans lien avec un PR	Nombre de participants
Hypothyroïdie	2	RAS	32
Mauvaise circulation sanguine	1	Dépression	1
Migraine	1	Emphysème	1
PAR	1	Anémie	1
Syndrome de Gougerot Sjögren	2	Fibrillation auriculaire	1
Syndrome du canal carpien	1	Hypertension artérielle	1
Sclerodermie	1		
Livedo	1		
Total sur 47	10		37
Pourcentage	21 %		79 %

FIGURE III.5 – Tableau de la répartition des participants présentant des pathologies associées à un PR à ceux qui n'en présentent pas

Ainsi, les résultats montrent que 21 % des personnes interrogées durant l'étude présentent une maladie associée au PR permettant d'affirmer qu'il s'agit d'un phénomène de Raynaud secondaire. Les 79% restant ne présentent donc pas de PR secondaire à une pathologie.

III.4.4 Traitements médicamenteux

A la question concernant les traitements médicamenteux, 15 patients ont déclaré y avoir recours. Le tableau suivant a permis de classer ces traitements en fonction de ceux qui peuvent engendrer un PR comparés à ceux sans rapport avec le PR.

Médicaments pouvant engendrer un PR	Nombre de participants	Médicaments sans rapport avec le PR	Nombre de participants
β bloquants (Acébutolol, Propranolol, Aténolol)	5	Arava	1
Triptan	1	Contraceptifs	3
		ARA II (Candesartan)	1
		Aspirine	1
		Lévothyrox	2
		IC (Nifédipine)	1
Total sur 15	6		9
Pourcentage	40 %		60 %

FIGURE III.6 – Tableau de la répartition des participants ayant un traitement pouvant engendrer un PR à ceux qui n'en possèdent pas

Parmi les 32 % (15 patients sur 46 participants ayant répondu à cette question) de patients prenant un traitement, 40 % des participants à l'étude étaient susceptibles d'avoir développé un PR suite à leur traitement médicamenteux. Si nous prenons en considération que 31 patients étaient sans traitement, 13 % des participants de l'étude sont susceptibles d'avoir développé un PR suite à leur traitement.

III.4.5 Age de survenue du phénomène de Raynaud

Nous avons déjà évoqué qu'un PR qui survient avant 40 ans est plus susceptible d'être primaire, sans étiologie particulière. Cependant, lorsqu'il se manifeste à un âge plus avancé, après 40 ans, il y a plus de risque qu'il soit secondaire.

Age de survenu du PR	Avant 40 ans	Après 40 ans
Nombre de participants sur 48	39	9
Pourcentage	81 %	19 %

FIGURE III.7 – Tableau de la répartition des participants en fonction de leur âge de survenue du PR

Dans cette étude, 19 % des participants étaient susceptibles d'avoir développé un sPR tandis que les 81 % sont susceptibles d'avoir un pPR.

Pour conclure à l'issue de ces six premières questions, si on effectue une moyenne des différents facteurs de risque de développer un sPR, on obtient : $(25 + 40 + 21 + 13 + 19) / 5 = 23,6 \%$

Nous considérerons donc qu'il y a 23,6 % des personnes interrogées qui ont développé un sPR. Il faudra cependant bien prendre en compte, dans l'analyse du suivi, qu'une moyenne des résultats a été effectuée et qu'il faudra de ce fait être prudent sur les conclusions effectuées.

III.4.6 Ressentis des patients lors de l'apparition de la pathologie

Les sentiments des participants lors de l'apparition de la pathologie étaient variés : inquiétude, mécontentement, honte, appréhension...

	Pas invalidant	Invalidant	Très invalidant
Ressentis	<ul style="list-style-type: none"> - rare - prévention +++ - juste désagréable 	<ul style="list-style-type: none"> - handicapant - lors d'activités extérieures - douloureux - apparition engelures - gênes, démangeaison - appréhension hiver et réchauffement douloureux - Honte - arrêt d'une activité en cours 	<ul style="list-style-type: none"> - malgré protection hiver comme été - regard des gens
Nombre de participants sur 48	20	25	3
Pourcentage	42 %	52 %	6 %

FIGURE III.8 – Tableau de la répartition des participants en fonction de l'impact du PR sur leur quotidien

Les résultats nous montrent qu'une légère majorité (52 %) du panel étudié juge le PR invalidant tandis que 46 % le trouve « gênant » ou « embêtant » plus qu'invalidant. Enfin, 2 % se disent très invalidés par cette pathologie qui peut également avoir un réel impact sur les relations sociales. La plupart des participants souligne l'importance de la prévention et de la protection au froid et note qu'elle peut être suffisante pour limiter leurs symptômes.

III.4.7 Consultation d'un spécialiste

Les résultats nous montrent que 56 % des patients n'ont jamais consulté un spécialiste pour leur PR alors que 44 % en ont déjà consulté un.

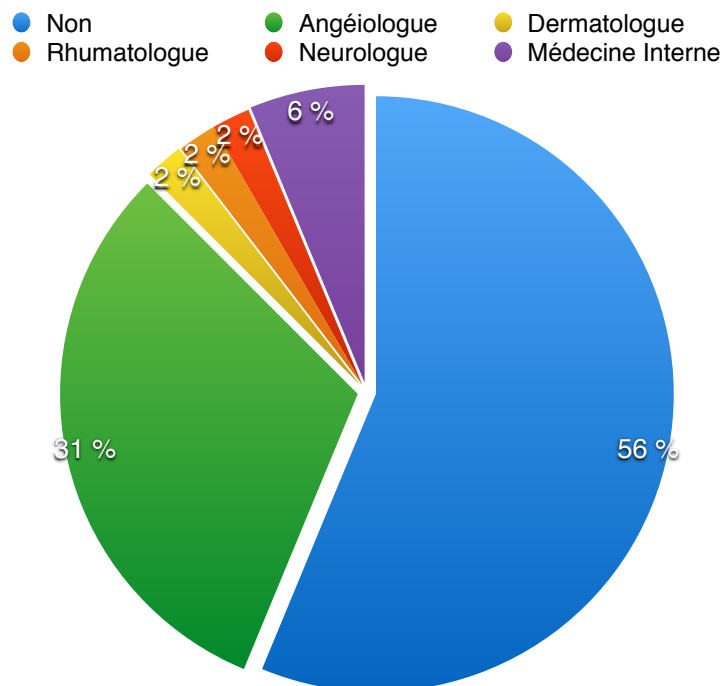


FIGURE III.9 – Diagramme illustrant les participants ayant consulté un spécialiste

Ceci peut s'expliquer par le fait que la pathologie semble bénigne et sans traitement possible freinant ainsi les patients à s'orienter vers un spécialiste. D'autre part, les médecins généralistes peuvent diagnostiquer un pPR ne nécessitant pas d'investigations supplémentaires et donc d'avis spécialisés.

Enfin, parmi les patients ayant déjà vu un spécialiste, la consultation peut parfois être réalisée pour une autre pathologie prédominante et non pour le PR.

III.4.8 Examens réalisés

Le diagramme nous montre que 75 % des participants n'ont pas effectué d'examen complémentaires comme la CPU ou la recherche des FAN pour dépister une étiologie responsable de leur PR. Cependant, 25 % des patients ont réalisé des dépistages plus poussés.

Réalisation d'examen complémentaires	Oui	Non
Nombre de participants sur 48	12	36
Pourcentage	25 %	75 %

FIGURE III.10 – Tableau des participants de l'étude ayant déjà réalisés des examens complémentaires

Au vu des résultats obtenus dans la première partie de l'étude, à savoir qu'environ 23 % des participants ont un sPR, les résultats constatés semblent coïncider. En effet, les examens complémentaires

de ce type doivent être réalisés en cas de PR suspicieux, secondaire à une étiologie.

III.4.9 Traitements médicamenteux pour soulager les symptômes du phénomène de Raynaud

Une grande partie des participants (79 %) ne prennent pas de traitement pour soulager leur PR. Il semblerait que pour la plupart les mesures de prévention suffisent à réguler l'apparition des symptômes.

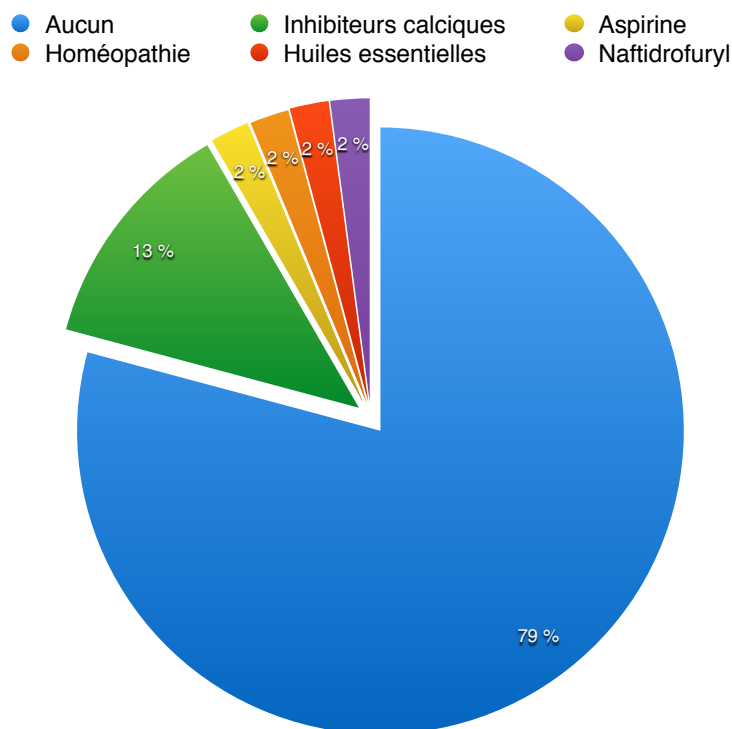


FIGURE III.11 – Diagramme illustrant les participants suivant un traitement médicamenteux pour leur PR

Pour les 21 % qui prennent des médicaments, il s'agit pour la majorité d'inhibiteurs calciques indiqués en première intention dans le traitement du PR.

III.4.10 Fréquence des visites médicales pour le suivi de l'évolution du phénomène de Raynaud

Les résultats nous montrent que 75 % des participants à l'étude n'effectuent pas de visites médicales pour le suivi de leur PR. Il est effectivement recommandé en cas de PR non compliqué de consulter uniquement en cas d'aggravations des symptômes ou de la fréquence des crises pour pouvoir prendre en charge rapidement une éventuelle pathologie sous-jacente.

● Aucune ● Occasionnellement ● En cas réurgence engelures
 ● Tous les 3 mois ● Tous les 6 mois ● Tous les ans

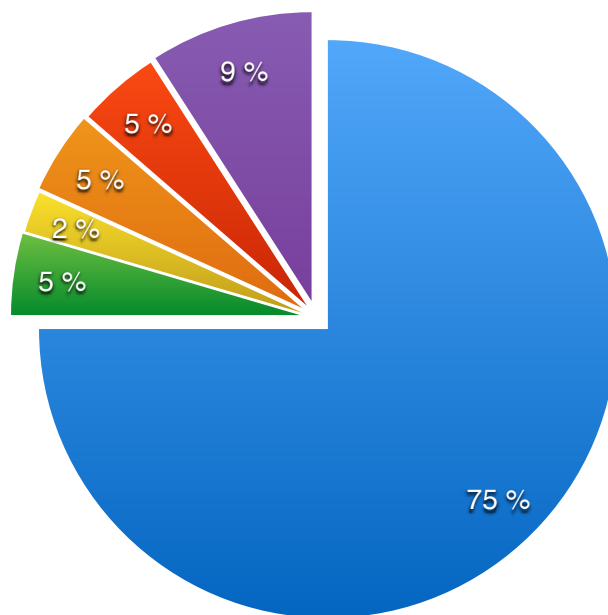


FIGURE III.12 – Diagramme illustrant la fréquence des visites médicales pour le suivi du PR

Pour les sPR qui représentaient environ 23 % des patients, le suivi doit s’effectuer tous les ans avec CPU et recherche des FAN. Cependant, lorsqu’il existe une pathologie connue, le suivi doit s’adapter à celle-ci. Dans notre étude, 25 % des participants sont suivis de manière régulière pour l’évolution du PR. Ces chiffres restent adaptés par rapport à la proportion de sPR retenue dans la première partie de l’étude.

III.4.11 Evolution et prise en charge du phénomène de Raynaud

Evolution	Favorable	Défavorable	NSPP
Témoignages	<ul style="list-style-type: none"> - Adaptations environnementales - Moins de crises - Soulagement - Déménagement : hiver moins rude - Amélioration à l’arrêt du β-bloquant - Précautions au froid / Anticipation - Consultation magnétiseur 	<ul style="list-style-type: none"> - Crises plus fréquentes, plus douloureuses et plus longues - De plus en plus sensible - Propagation aux pieds ou aux membres - Symptômes plus prononcés - Dégradation lente - Symptômes plus importants - Apparitions engelures 	
Nombre de participants sur 46	26	18	2
Pourcentages	57 %	39 %	4 %

FIGURE III.13 – Tableau récapitulatif de l’évolution et de la prise en charge du PR chez les participants de l’étude

Une légère majorité des patients (57 %) disent connaître une évolution favorable de leur PR. Cependant, ce chiffre semble faible au vu du pourcentage de personnes n'étant pas suivies régulièrement et n'ayant jamais vu de spécialistes. En effet, pour 39 % des participants, on remarque une aggravation de la fréquence et de la durée des crises ainsi que l'apparition de signes de gravité (engelures, augmentation du nombre de doigts touchés, propagation aux bras, aux pieds...) nécessitant une consultation chez un spécialiste ainsi que des analyses complémentaires.

III.4.12 Conseils à l'officine

Les résultats nous montrent que seuls 35 % des participants ont déjà demandé conseil à leur pharmacien pour soulager leur PR. Cela reste assez faible puisque des thérapies alternatives sont possibles ainsi que de nombreux conseils pour appréhender le froid. Dans les 65 % n'ayant jamais demandé de recommandations à l'officine, certains pensent que la protection au froid suffit ou encore qu'il n'existe pas de traitement pour cette pathologie. Ces données sont parfois issues de leur médecin.

Conseils à l'officine	Oui	Non
	<ul style="list-style-type: none"> - Protection au froid : empiler les épaisseurs de vêtements, port de gants, eau tiède pour réchauffer - Crème chargée en vitamine D mais inefficace - Veinotoniques (Daflon, Ginkor fort...) - Phytothérapie (Ginkgo biloba) - Homéopathie (Secale Cornutum 5 CH) - Crème chauffante Akiléine au piment et au Ginkgo biloba - Chauffernettes - Arrêt du tabac - Huiles essentielles - Vitamine E 	
Nombre de participants sur 46	16	30
Pourcentages	35 %	65 %

FIGURE III.14 – Tableau récapitulatif des conseils apportés à l'officine et de la part de participants en ayant déjà demandé

Nous pouvons également noter que les conseils obtenus par les participants à l'officine correspondent aux recommandations et peuvent être efficaces. Les pharmaciens ont donc su apporter des conseils judicieux sur cette pathologie encore peu enseignée.

III.4.13 Rôle du pharmacien souhaité par les participants dans le phénomène de Raynaud

Ainsi, les résultats montrent que le pharmacien est avant tout attendu pour des conseils généraux sur le PR à 38 %. Les participants seraient ensuite intéressés pour des conseils sur les nouveaux traitements disponibles.

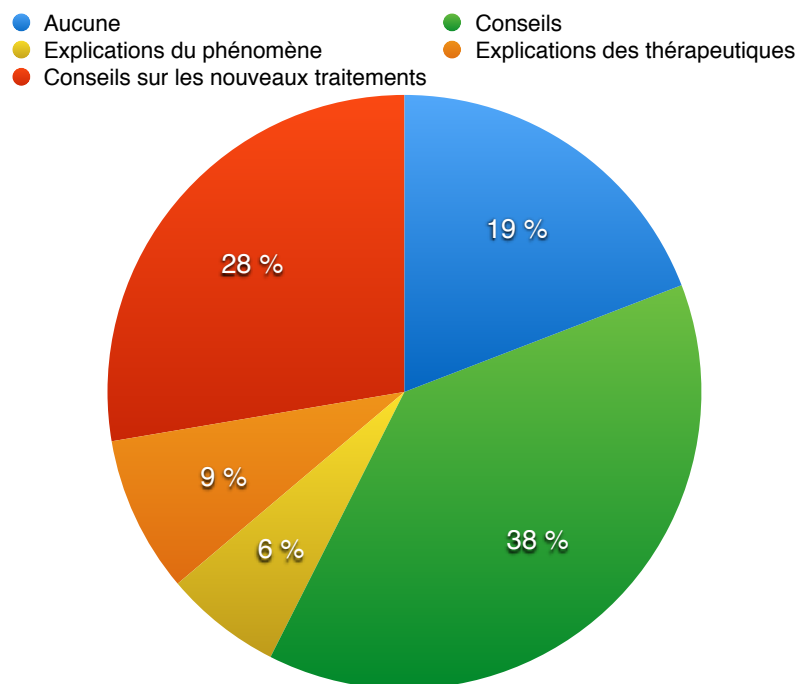


FIGURE III.15 – Diagramme représentatif de la place du pharmacien dans le PR attendue par les patients

Il faut noter une part relativement importante de patients (19 %) qui ne voient pas de place pour le pharmacien dans le PR. Enfin, l'explication du phénomène ainsi que des thérapeutiques ne représentent respectivement que 6 et 9 % des attentes laissant songer qu'ils souhaitent peut être plus ces informations par leur médecin.

Conclusion

Les premières recherches sur le phénomène de Raynaud ont été réalisées il y a plus d'un siècle par Maurice Raynaud. Ce sujet intrigant a par la suite été l'objet de multiples travaux qui ont permis d'élucider de nombreux points notamment sur le mécanisme pathologique ainsi que sur les traitements qui en découlent. Il se définit aujourd'hui comme un acrosyndrome vasculaire caractérisé par la survenue de trois phases distinctes : la phase syncopale, asphyxique et érythernalgique. Le bilan étiologique est primordial pour cette affection puisqu'il permet de distinguer la forme primaire, sans étiologie reconnue, de la forme secondaire aux multiples étiologies.

Le froid et l'humidité sont les principaux facteurs déclenchant une crise. Ainsi, la prévalence du PR est relativement élevée en France, où l'hiver est particulièrement marqué et subsiste sur plusieurs mois. En effet, entre 4 et 6% de la population française serait affectée par ce syndrome qui concernerait majoritairement les femmes.

La forme primaire est de loin la plus répandue puisqu'elle toucherait près de 90% des patients atteints de PR. Elle survient généralement chez le sujet jeune avec un caractère héréditaire marqué. Malgré la gêne qu'elle occasionne, elle est considérée comme bénigne. En revanche, le phénomène de Raynaud secondaire est plus rare mais également plus complexe. Il peut survenir à la suite d'une pathologie, d'une substance toxique, d'une activité ou encore de la prise d'un médicament et son évolution est beaucoup moins favorable.

Nous avons pu voir, au cours de ce travail, l'importance du diagnostic ainsi que du suivi de la pathologie pour assurer une prise en charge adéquate de l'atteinte. Celle-ci repose avant tout sur des mesures préventives concernant aussi bien la protection au froid que l'arrêt des facteurs déclenchants comme le tabac ou certaines activités. Dans les cas plus invalidants, considérés à plus de deux crises par semaine, des traitements pharmacologiques peuvent être proposés. Les inhibiteurs calciques restent les plus efficaces et les médicaments les plus prescrits dans ceux disposant d'une AMM pour cette indication. Cependant, de récentes études ont permis de mettre en avant de nouvelles thérapies qui semblent prometteuses comme le sildénafil ou le riociguat qui permettraient par la suite de trouver la molécule efficace à chaque patient.

Des thérapies non médicamenteuses peuvent également être proposées aux patients atteints de PR. En effet, l'aromathérapie ou l'homéopathie ont déjà prouvé leur efficacité dans le soulagement des symptômes et peuvent être intéressantes chez les personnes pour qui le PR est invalidant.

Enfin, notre étude qui portait sur le suivi des patients Picards atteints de PR révèle des résultats encourageants. En effet, la consultation annuelle chez un spécialiste préconisée en cas de PR compliqué semble coïncider avec la proportion de patients touchés par un PR secondaire dans notre population.

Cependant, les participants ont souvent évoqué le manque de traitement pour cette pathologie et favorisent donc plus la prévention au froid. Il serait ainsi intéressant que les professionnels de santé soient plus formés sur cette affection dans le but d'apporter des réponses plus spécifiques à chaque patient en prenant en considération l'amplitude de l'arsenal thérapeutique disponible aujourd'hui.

Nous pouvons tout de même nous questionner sur la possibilité, un jour, de guérir du phénomène de Raynaud.

Bibliographie

- [1] Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail. Phénomène de raynaud.
- [2] M. Pelletier and C. Ricard. La sclérodermie systémique : une maladie méconnue. *Perspective infirmière*, pages 38–41, 2011.
- [3] M Roustit, C Khouri, S Blaise, C Villier, P Carpentier, and Cracowski JL. Pharmacologie du phénomène de raynaud. *Thérapie*, 69(2) :115–128, 2014.
- [4] G Guignet. Questionnement sur le rôle de l'exposition professionnelle prolongée au froid dans la pathogénèse du phénomène de raynaud primaire. Master's thesis, Université de Nantes, 2015.
- [5] MA Pistorius, B Planchon, JJ Schott, and H Lemarec. Aspects héréditaires et génétiques de la maladie de raynaud. *Journal des maladies vasculaires*, 31(1) :10–15, 2006.
- [6] U Haustein, V Ziegler, K Herrmann, J Mehlhorn, and C Schmidt. Silica-induced scleroderma. *Journal of the American Academy of dermatology*, 22(3) :444–448, 1990.
- [7] M Cherniack, J Clive, and A Seider. Vibration exposure, smoking, and vascular dysfunction. *Occup Environ Med*, 57(5) :341–347, 2000.
- [8] C Shixin and A Ronald. Maladie des vibrations. *Canadian Family Physician, le médecin de famille canadien*, 63(3) :160–165, 2017.
- [9] N Lecomte and A Aublet-Cuvelier. Physiopathologie du syndrome de raynaud d'origine vibratoire. *Références en santé au travail*, 151 :23–33, 2017.
- [10] A Si Ali. Artères du membre thoracique. Technical report, Faculté de Médecine d'Oran, 2016-2017.
- [11] Journal International de Médecine. L'espoir avec la thérapie cellulaire dans la sclérodermie systémique.
- [12] Collège Français des Enseignants en Rhumatologie COFER. Item 117 - lupus érythémateux disséminé. syndrome des antiphospholipides.
- [13] E. Méndez Camacho. Taller de extraccion sanguinea. 2016.
- [14] A. Roussin. Le phénomène de raynaud. primaire ou secondaire ? telle est la question !, 2008.
- [15] M. Roustit and M. Andréjak. Chapitre 2 : inhibiteurs calciques. *Pharmacologie cardiovasculaire et respiratoire*, pages 13–20, 2016.
- [16] Y. Allanore. Les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 dans les maladies vasculaires systémiques. *Revue du rhumatisme*, 79 :187–190, 2012.
- [17] M Prete, MC Fatone, E Favoino, and F Perosa. Raynaud's phenomenon : from molecular pathogenesis to therapy. *Elsevier*, 13(6) :655–667, 2014.

- [18] P. Curtiss, Z. Schwager, G. Cobos, K. Lo Sicco, and A.G. Franks. A systematic review and meta-analysis of the effects of topical nitrates in the treatment of primary and secondary raynaud's phenomenon. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 78(6) :1110–1118, 2018.
- [19] A. Fava, P. Wung, F. Wigley, L. Hummers, N. Daya, S. Ghazarian, and F. Boin. Efficacy of rho kinase inhibitor fasudil in secondary raynaud's phenomenon. *Arthritis Care and Research*, 64(6) :925–929, 2012.
- [20] C Khouri, T Gailland, M Lepelley, M Roustit, and Cracowski JL. Fluoxetine and raynaud's phenomenon : friend or foe? *British Journal of Clinical Pharmacology*, 83(10) :2307–2309, 2017.
- [21] J Serri, R Legré, V Veit, C Guardia, and AM Gay. Intérêt de la toxine botulinique de type a dans le traitement des syndromes de raynaud sévères secondaires à la sclérodémie systémique. *Annales de chirurgie plastique esthétique*, 58(6) :658–662, 2013.
- [22] Collège Français des Enseignants en Rhumatologie COFER. Item 327 : Phénomène de raynaud.
- [23] D Vital Durand and C Le Jeunne. *Dorosz Guide pratique des médicaments*. Maloine, 2016.
- [24] RR Freedman, SC Sabharwal, P Desai, P Wenig, and M Mayes. Increased α -adrenergic responsiveness in idiopathic raynaud's disease. *Arthritis and Rheumatism*, 32(1) :61–65, 1989.
- [25] E Bouquet, G Urbanski, C Lavigne, and P. Lainé-Cessac. Unexpected drug-induced raynaud phenomenon : Analysis from the french national pharmacovigilance database. *Thérapie*, 72 :547–554, 2017.
- [26] Unité Cancer et Environnement. Chlorure de vinyle.
- [27] V Lopez, A Chamoux, M Tempier, H Thiel, S Ughetto, M Trousselard, G Naughton, and F Dutheil. The long-term effects of occupational exposure to vinyl chloride monomer on microcirculation : a cross-sectional study 15 years after retirement. *BMJ Open*, 3(6), 2013.
- [28] Unité Cancer Environnement. Métaux - arsenic.
- [29] B Lagerkvist, H Linderholm, and F Gunnar. Vasospastic tendency and raynaud's phenomenon in smelter workers exposed to arsenic. *Environmental research*, 39(2) :465–474, 1986.
- [30] Unité cancer et environnement. Exposition professionnelle à la silice et risques de cancer.
- [31] Collège National Universitaire des Enseignants d'Addictologie CUNEA. Item76 : Addiction au cannabis, à la cocaïne, aux amphétamines, aux opiacés, aux drogues de synthèse.
- [32] SS Dhawan and BW Wang. Four-extremity gangrene associated with crack cocaine abuse. *Annals of Emergency Medicine*, 49(2) :186–189, 2007.
- [33] W Goldman, R Seltzer, and P Reuman. Association between treatment with central nervous system stimulants and raynaud's syndrome in children : a retrospective case-control study of rheumatology patients. *Arthritis and rheumatism*, 58(2) :563–566, 2008.
- [34] T Hermanns-Lê, P Delvenne, G Piérard, F Rousseau, and C Piérard-Franchimont. Risquer sa peau pour quelques "joints". *Revue Médicale de Liège*, 68(5) :311–314, 2013.
- [35] C Cazalets, E Laurat, B Cador, F Jan, Y Rolland, P Jégo, and B Grosbois. Artériopathies du cannabis : quatre nouveaux cas. *La Revue de Médecine Interne*, 24(2) :127–130, 2003.
- [36] A Cornière. Les alcaloïdes de l'ergot : mycotoxines ré-émergentes ? toxinogénèse et toxicité pour l'homme et les animaux. Master's thesis, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2014.

- [37] Dr. Sommet. Pharmacologie du tabac.
- [38] Agence fédérale des risques professionnels. *Le syndrome du marteau hypothénar en tant que maladie professionnelle.*, 2011.
- [39] Association des Collèges des Enseignants d’Immunologie des Universités de Langue française. Item 116 : Pathologies auto-immunes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes du traitement.
- [40] PY Hatron. *Syndrome de Gougerot-Sjögren*. Société Nationale Française de Médecine Interne, CHU Claude Huriez, Lille, 2014.
- [41] Fédération des Maladies Dysimmunitaires. Le syndrome de gougerot-sjögren.
- [42] M Hughes and A Herrick. Raynaud’s phenomenon. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 30(1) :112–132, 2016.
- [43] Collège Français des Enseignants en Rhumatologie COFER. Item 121 : Polyarthrite rhumatoïde.
- [44] M.-A. Pistorius and P.-H. Carpentier. Bilan étiologique minimal du phénomène de raynaud : un consensus d’experts. *Journal des Maladies Vasculaires*, 37 :207–212, 2012.
- [45] M. Sprynger. Le phénomène de raynaud. *Rev Med Liège*, 59(6) :378–384, 2004.
- [46] S. Petitpierre, V. Aubert, A. Leimgruber, F. Spertini, and Bart P.-A. Utilité de la recherche des autoanticorps dans la pratique quotidienne. *Rev Med Suisse*, 5 :823–831, 2009.
- [47] le collège des enseignants en dermatologie de France CEDEF. Item 237 – ue 8 acrosyndromes (phénomène de raynaud, érythermalgie, acrocyanose, engelures, ischémie digitale). *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 142(2) :195–200, 2015.
- [48] N. Brebion. *Mesures de protection contre le froid : évaluation des pratiques, difficultés et besoins de patients atteints d’un phénomène de Raynaud par la méthode du focus group*. PhD thesis, Thèse pour le diplôme d’état de docteur en médecine générale, 2013.
- [49] P.-A. Bart and B. Waeber. Le phénomène de raynaud : mieux comprendre pour mieux traiter. *Rev Med Suisse*, 2, 2006.
- [50] A. Dadban, F. Truchetet, and A. Lamarre. Acrosyndromes vasculaires.
- [51] T. Bejan-Angoulvant, J. Crochet, and A.-P. Jonville-Bera. Pharmacologie des inhibiteurs calciques et leur utilisation dans la menace d’accouchement prématuré. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 44 :305–311, 2015.
- [52] P. Sinnathurai and L. Schrieber. Treatment of raynaud phenomenon in systemic sclerosis. *Internal Medicine Journal*, 43(5) :476–483, 2013.
- [53] Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Résumé des caractéristiques du produit bosentan.
- [54] A. Berezné, L. Mouthon, and L. Guillevin. Bosentan dans la sclérodermie : perspectives. *La revue de médecine interne*, 28 :248–253, 2007.
- [55] Agence nationale de sécurité du médicament. Résumé des caractéristiques du produit naftidrofuryl.
- [56] P. M. Gaylarde, O. T. Tan, and I. Sarkany. Blood flow changes with naftidrofuryl in systemic sclerosis and raynaud’s phenomenon. *British Journal of Dermatology*, 102(1) :7–10, 1980.
- [57] J.P. Larbre, J.F. Nicolas, B. Larbre, P. Perret-Liaudet, C. Adam, and J. Thivolet. Le traitement médical du syndrome de raynaud. *La revue de Médecine Interne*, pages 429–434, 1988.

- [58] A. Kollau, M. Optelt, G. Wölkart, A. Gorren, M. Russwurm, D. Koesling, and A. Schrammel. Irreversible activation and stabilization of soluble guanylate cyclase by the protoporphyrin ix mimetic cinagat. *Molecular Pharmacology*, 93(2) :73–78, 2018.
- [59] M. Dziadzio, C.P. Denton, R. Smith, K. Howell, A. Blann, E. Bowers, and C.M. Black. Losartan therapy for raynaud’s phenomenon and scleroderma : clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*, 42 :2646–2655, 1999.
- [60] A. Gliddon, C. Doré, C. Black, N. McHugh, R. Moots, C. Denton, A. Herrick, T. Barnes, J. Camilleri, K. Chakravarty, P. Emery, B. Griffiths, N. Hopkinson, P. Hickling, P. Lanyon, C. Laversuch, T. Lawson, R. Mallya, and M. Nisar. Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune raynaud’s phenomenon : a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril. *Arthritis & Rheumatology*, 56(11) :3837–3846, 2007.
- [61] A. Abou-Raya, S. Abou-Raya, and M. Helmi. Statins : potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related raynaud’s phenomenon and digital ulcers. *The Journal of Rheumatology*, 35(9) :1801–1808, 2008.
- [62] J. Pope, D. Fenlon, A. Thompson, B. Shea, D. Furst, G.A. Wells, and A. Silman. La kétansérine est un médicament qui a été étudié dans le traitement du phénomène de raynaud et des affections associées. toutefois, il n’est pas beaucoup utilisé. *Musculoskeletal Group*, 2009.
- [63] AM Roguedas and L Misery. Rémission d’un phénomène de raynaud idiopathique après injection de toxine botulique. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 141(6-7) :462–463, 2014.
- [64] O Gregoire and A Roussin. Le traitement de la maladie de raynaud. *Québec pharmacie*, 58(6) :29–36, 2011.
- [65] Pesoni D. *Huiles essentielles le mag’*. Editions terres d’essences, 2018.
- [66] Guide de l’homéopathie et ses principes.
- [67] AH Muir, R Robb, M McLaren, F Daly, and JJ Belch. The use of ginkgo biloba in raynaud’s disease : a double-blind placebo-controlled trial. *Vascular Medicine*, 7(4) :265–267, 2002.
- [68] C Wright, C Kroner, and R Draijer. Raynaud’s phenomenon and the possible use of foods. *Journal of Food Science*, 70(4) :67–75, 2005.
- [69] R Appiah, S Hiller, L Caspary, K Alexander, and A Creutzig. Treatment of primary raynaud’s syndrome with traditional chinese acupuncture. *Journal of Internal Medicine*, 241(2) :119–124, 1997.
- [70] Raynaud’s Association. Biofeedback therapy for raynaud’s disease symptoms.

