



HAL
open science

Phénomène de Raynaud : maladie ou syndrome ? : Questionnaire auprès de médecins généralistes de Nancy

Isabelle Petit

► **To cite this version:**

Isabelle Petit. Phénomène de Raynaud : maladie ou syndrome ? : Questionnaire auprès de médecins généralistes de Nancy. Sciences pharmaceutiques. 2009. hal-01732317

HAL Id: hal-01732317

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732317>

Submitted on 14 Mar 2018

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2009

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le jeudi 9 juillet 2009

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Isabelle PETIT**
née le 17 juin 1985 à Toul (54)

**PHENOMENE DE RAYNAUD : MALADIE OU SYNDROME ?
QUESTIONNAIRE AUPRES DE MEDECINS GENERALISTES DE
NANCY**

Membres du Jury

Président : M. Pierre LABRUDE Professeur de Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges : M. Antoine EID Angiologue, Médecin vasculaire

 M. Christophe DIDIER Docteur en Pharmacie

UNIVERSITE Henri Poincaré - Nancy 1
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN

Chantal FINANCE

Vice-Doyen

Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie

Pierre LABRUDE

Responsable de la Commission de la Recherche

Jean-Claude BLOCK

Directeur des Etudes

Gérald CATAU

Responsable de la Commission des Relations Internationales

Janine SCHWARTZBROD

Responsable de la Communication

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la Commission Hygiène Sécurité

Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :

Gérald CATAU

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du CEPH :

(Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier)

Jean-Michel SIMON

Doyen Honoraire : Claude VIGNERON

Professeur Emérite : Gérard SIEST

Professeurs Honoraires

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Louis SCHWARTZBROD

Maîtres de Conférences Honoraires

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Jean-Louis MONAL

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Assistante Honoraire

Marie-Catherine BERTHE

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER	Pharmacie clinique
Alain BAGREL	Biochimie
Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Marie-Madeleine GALTEAU.....	Biochimie clinique
Christophe GANTZER	Microbiologie environnementale
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Dominique LAURAIN-MATTAR.....	Pharmacognosie
Isabelle LARTAUD.....	Pharmacologie
Pierre LEROY.....	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT.....	Pharmacie galénique
Alain MARSURA.....	Chimie thérapeutique
Patrick MENU.....	Physiologie et physiopathologie humaine
Jean-Louis MERLIN.....	Biologie cellulaire oncologique
Alain NICOLAS.....	Chimie analytique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS.....	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN.....	Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON.....	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Claude VIGNERON.....	Hématologie, Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Monique ALBERT.....	Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS.....	Parasitologie
Mariette BEAUD.....	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT.....	Communication et Santé
Michel BOISBRUN.....	Chimie thérapeutique
Catherine BOITEUX.....	Biophysique, Audioprothèse
François BONNEAUX.....	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA.....	Physiologie
Gérald CATAU.....	Pharmacologie
Jean-Claude CHEVIN.....	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT.....	Chimie analytique
Jocelyne COLLOMB.....	Parasitologie, Organisation animale
Joël COULON.....	Biochimie
Sébastien DADE.....	Bio-informatique
Dominique DECOLIN.....	Chimie analytique
Béatrice DEMORE.....	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU.....	Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Florence DUMARCA Y.....	Chimie thérapeutique
François DUPUIS.....	Pharmacologie
Raphaël DUVAL.....	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE.....	Hématologie

Adel FAIZ.....	Biophysique-accoustique
Luc FERRARI.....	Toxicologie
Stéphane GIBAUD.....	Pharmacie clinique
Françoise HINZELIN.....	Mycologie, Botanique
Thierry HUMBERT.....	Chimie organique
Frédéric JORAND.....	Santé et Environnement
Francine KEDZIEREWICZ.....	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT.....	Informatique, Biostatistiques
Brigitte LEININGER-MULLER.....	Biochimie
Faten MEHRI-SOUSSI.....	Hématologie biologique
Christophe MERLIN.....	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU.....	Pharmacognosie
Maxime MOURER.....	Pharmacochimie supramoléculaire
Dominique NOTTER.....	Biologie cellulaire
Francine PAULUS.....	Informatique
Christine PERDICAKIS.....	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO.....	Pharmacologie
Virginie PICHON.....	Biophysique
Anne SAPIN.....	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER.....	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY.....	Santé publique
Gabriel TROCKLE.....	Pharmacologie
Noëlle VAULTIER.....	Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIYOU.....	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI.....	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER..... Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD..... Anglais

ASSISTANT

Annie PAVIS..... Bactériologie

SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITE (SCD)

Anne-Pascale PARRET..... Directeur

Jeannine GOLEC..... Responsable de la section Pharmacie-Odontologie

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

De honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

De exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

A mon Président et Directeur de thèse,

Monsieur Pierre LABRUDE,

Professeur de Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile,
Faculté de Pharmacie de Nancy.

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la direction ainsi que la présidence de mon jury de thèse.

Je tiens à vous remercier tant pour votre disponibilité et votre gentillesse, que pour la qualité de vos enseignements.

Que vous trouviez dans ce travail l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mes juges,

Monsieur Antoine EID,

Angiologue, Médecin vasculaire.

Pour l'intérêt que vous avez porté à cette thèse et l'aide que vous m'avez précieusement apporté par le partage de vos connaissances.

Veillez accepter mes remerciements et ma profonde gratitude.

Monsieur Christophe DIDIER,

Docteur en Pharmacie et maître de stage.

Je tiens à te remercier de m'avoir accueillie au sein de ton équipe pendant les 6 mois de stage, de ta gentillesse, ainsi que de la spontanéité avec laquelle tu as accepté de juger cette thèse.

Remerciements

A ...

Mes parents, merci pour le soutien que vous m'avez apporté tout au long de mes études, pour votre attention, pour tout votre amour... Merci pour tout !!
Je vous dédie ce travail à tous les deux.

Séb, mon p'tit frère, pour notre complicité !

Olivier, pour ton amour, ta patience (merci pour la mise en page !) et pour notre belle histoire...

Mes deux mamies, pour votre gentillesse.

La mémoire de mes papis, je pense très fort à eux.

Toute ma famille, de la Meuse et de Tours...

Marie-Christine, Thierry, Matthieu, Anne-So et Nico, pour m'avoir accueillie dans votre famille et pour votre gentillesse, un grand merci !

Justine, ma binôme de choc, pour tous les bons moments passés ensemble !

Guillaume, mon aide précieuse lors des révisions...

Tous mes amis Borvilliens : Charlotte, Clém, Boulette, Les grecs, Lisa, Lucille, Aline, Peter, Marie, Yannick, Khaled, Line..., pour toutes les soirées inoubliables chez mémé et toutes les autres !!

Coralie et mes amis de la fac...

L'équipe de la pharmacie de la Salle : Christophe, Annick, Max, Greg, Karim pour leur sympathie.

Mme Jossey, pour son agréable accueil lors des stages de 3^{ème} et 4^{ème} année.

Au docteur Bazard et à tous les médecins qui ont répondu à ce questionnaire...

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
PARTIE A : LE PHENOMENE DE RAYNAUD : MALADIE OU SYNDROME	
I. GENERALITES SUR LE PHENOMENE DE RAYNAUD	2
I.1. L'origine de l'expression « phénomène de Raynaud »	2
I.1.1. La thèse de Maurice Raynaud	2
I.1.2. Les nouveaux critères d'Allen et Brown.....	2
I.2. La définition du phénomène	2
I.2.1. Le phénomène de Raynaud : un acrosyndrome vasculaire	2
I.2.2. La classification des acrosyndromes.....	3
I.2.3. La maladie et le syndrome de Raynaud	4
I.3. L'expression clinique du phénomène	6
I.3.1. Le déroulement de la crise	6
I.3.2. Les formes cliniques incomplètes	7
I.4. L'épidémiologie	8
I.4.1. L'épidémiologie descriptive	8
I.4.2. L'épidémiologie analytique	9
II. PHYSIOPATHOLOGIE	10
II.1. La structure et les fonctions de l'unité microcirculatoire	10
II.1.1. Les différents maillons de la microcirculation cutanée	10
II.1.1.1. Sur le plan vasculaire et lymphatique.....	10
II.1.1.2. Sur le plan de l'innervation	12
II.1.2. La répartition du flux sanguin	13
II.1.3. La régulation vasomotrice	14
II.1.3.1. Les mécanismes endothélium-dépendants.....	14
II.1.3.2. Les mécanismes endothélium-indépendants.....	16
II.1.4. Les différents facteurs dont dépend la fonction de cette unité microcirculatoire	16
II.2. L'explication du phénomène	17
II.2.1. Les variations locales du débit	17
II.2.2. Les modifications du tonus vasomoteur.....	18
II.2.3. Les perturbations hémorhéologiques.....	18
II.2.4. La combinaison de plusieurs mécanismes.....	19
II.3. Les anomalies rencontrées lors d'un phénomène de Raynaud	20
II.3.1. Les anomalies de la neurorégulation	20
II.3.1.1. L'hyperactivité du système sympathique	20
II.3.1.2. L'anomalie locale des récepteurs vasculaires.....	20
II.3.1.3. L'anomalie locale par intervention de médiateurs circulants	22
II.3.1.4. Le contexte émotionnel	23
II.3.2. Les anomalies vasculaires : l'altération structurale des petits vaisseaux des extrémités et les anomalies fonctionnelles des cellules endothéliales.....	23
II.3.3. Les anomalies intravasculaires.....	24
II.4. Le froid : élément déclencheur	27

III. LES PRINCIPALES ETIOLOGIES DU SYNDROME 28

III.1. Le phénomène de Raynaud unilatéral	28
III.1.1. Les phénomènes de Raynaud d'origine professionnelle	28
III.1.1.1. Le syndrome vibratoire	28
III.1.1.2. Le syndrome du marteau hypothénar	31
III.1.1.3. Les autres phénomènes de Raynaud d'origine professionnelle	33
III.1.2. Le syndrome du canal carpien	33
III.1.3. Le syndrome du défilé thoraco-brachial	36
III.2. Le phénomène de Raynaud bilatéral asymétrique.....	38
III.2.1. Les connectivites	38
III.2.2. Les vascularites	43
III.3. Les phénomènes de Raynaud d'origine iatrogène.....	44
III.3.1. Les principaux médicaments impliqués	44
III.3.1.1. Les bêtabloquants	44
III.3.1.2. Les dérivés de l'ergot de seigle	46
III.3.1.3. Les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle	48
III.3.1.4. Le sumatriptan	48
III.3.1.5. Les vasoconstricteurs nasaux sympathomimétiques	49
III.3.1.6. La clonidine	49
III.3.1.7. Les anticancéreux	49
III.3.1.8. La ciclosporine	51
III.3.1.9. Les interférons	52
III.3.2. Le phénomène de Raynaud résultant des interactions médicamenteuses	54
III.3.2.1. L'association dérivés de l'ergot de seigle et macrolides	54
III.3.2.2. L'association dérivés de l'ergot de seigle et certains antirétroviraux	57
III.3.2.3. L'association dérivés de l'ergot de seigle et triptans	57
III.3.2.4. L'association dérivés de l'ergot de seigle et bêta-bloquants	57
III.3.3. Le phénomène de Raynaud lié aux toxiques	58

IV. LA DEMARCHE A SUIVRE POUR LA CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC 59

IV.1. L'interrogatoire	59
IV.2. L'examen clinique	60
IV.2.1. L'examen clinique vasculaire.....	60
IV.2.2. L'examen des mains.....	61
IV.2.3. L'examen neurologique.....	61
IV.2.4. L'examen général.....	61
IV.3. Les examens complémentaires.....	62
IV.3.1. La capillaroscopie	62
IV.3.2. Le dosage des anticorps antinucléaires	64
IV.3.3. La méthode de débitmétrie doppler laser	65
IV.3.4. Les autres examens complémentaires	65
IV.4. Schéma décisionnel du diagnostic suivi par un angiologue de Nancy	66

V. LES TRAITEMENTS..... 67

V.1. La prévention du phénomène de Raynaud par une hygiène de vie adaptée	67
V.2. Les traitements médicamenteux	68
V.2.1. Les médicaments vasoactifs à faible niveau de preuve d'action	68

V.2.1.1.	Les vasodilatateurs artériels.....	68
V.2.1.2.	La trinitrine percutanée.....	71
V.2.2.	Les médicaments vasoactifs à fort niveau de preuve d'action	72
V.2.2.1.	Les inhibiteurs calciques	72
V.2.2.2.	Un α -bloquant : la prazosine	73
V.2.2.3.	Les prostaglandines	73
V.2.3.	Les contre-indications absolues des principaux traitements du phénomène de Raynaud	76
V.3.	Les thérapeutiques hors AMM.....	77
V.3.1.	Les inhibiteurs des récepteurs de l'endothéline	77
V.3.2.	Un inhibiteur des phosphodiésterases : le sildénafil	77
V.3.3.	Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine	79
V.3.4.	Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	79
V.3.5.	Les perfusions de CGRP	79
V.4.	Les remèdes qui peuvent être associés aux traitements médicamenteux.....	80
V.4.1.	La carbothérapie thermique	80
V.4.2.	L'homéopathie	81
V.4.3.	La phytothérapie	81
V.4.3.1.	L'extrait de ginkgo	81
V.4.3.2.	Le chrysanthellum	82

PARTIE B : TRAVAIL PERSONNEL

I.	LA PRESENTATION DE L'ENQUETE ET SON OBJECTIF.....	83
II.	METHODOLOGIE.....	83
III.	LES RESULTATS DE L'ENQUETE ET LEURS INTERPRETATIONS..	85
III.1.	Question 1 : est-ce que le phénomène de Raynaud est courant parmi vos patients ?	85
III.1.1.	Résultats	85
III.1.2.	Interprétation	86
III.2.	Question 2 : les patients viennent-ils uniquement pour cela ou abordent-ils ce sujet en fin d'une consultation?.....	86
III.2.1.	Résultats	86
III.2.2.	Interprétation	86
III.3.	Question 3 : quelle est la saison pendant laquelle il y a le plus de personnes qui consultent pour ce problème ?	87
III.3.1.	Résultats	87
III.3.2.	Interprétation	87
III.4.	Question 4 :.....	87
III.4.1.	Résultats	88
III.4.2.	Interprétation	88
III.5.	Question 5 : est-il arrivé qu'un phénomène de Raynaud nécessite un arrêt de travail ?	89
III.5.1.	Résultats	89
III.5.2.	Interprétation	89

III.6. Question 6 : face à un phénomène de Raynaud, dirigez-vous vos patients vers un laboratoire afin de pratiquer des examens complémentaires (capillaroscopie unguéale, débitimétrie doppler laser (ddl), pléthysmographie, ...) ?	90
III.6.1. Résultats	90
III.6.2. Interprétation	90
III.7. Question 7 : quel traitement prescrivez-vous face à un phénomène de Raynaud sans gravité ?	91
III.7.1. Résultats	91
III.7.2. Interprétation	91
III.8. Question 8 : les traitements cités ci-dessus présentent des effets indésirables (céphalées, hypotension, flush,...). Lorsque vous les citez aux patients, y en a-t-ils qui refusent le traitement ?	92
III.8.1. Résultats	92
III.8.2. Interprétation	92
III.9. Question 9 : adressez-vous les patients à des spécialistes de la pathologie vasculaire ?	92
III.9.1. Résultats	92
III.9.2. Interprétation	92
 CONCLUSION	 94
ANNEXES	96
BIBLIOGRAPHIE	110

TABLE DES FIGURES

PARTIE A

Figure I.1 : Exemple d'une transmission familiale de la maladie de Raynaud selon un mode autosomique dominant, influencé par le sexe.	5
Figure I.2 : La phase syncopale.....	6
Figure I.3 : La phase d'asphyxie	7
Figure I.4 : Le climat et la prévalence du phénomène de Raynaud : la liaison avec la température hivernale	8
Figure II.1 : Schéma de l'unité microcirculatoire	12
Figure II.2 : La main d'un individu sans vasospasme (A) et d'un individu présentant un vasospasme (B et C)	19
Figure II.3 : La fibrinolyse	24
Figure II.4 : Schéma récapitulatif des différents mécanismes physiopathologiques impliqués dans le vasospasme.....	26
Figure II.5 : La physiopathologie du phénomène de Raynaud lors d'une exposition au froid	27
Figure III.1 : Représentation de l'artère ulnaire et de l'arcade palmaire superficielle	32
Figure III.2 : Représentation anatomique de la région entre le cou et les épaules.....	36
Figure III.3 : Les interactions entre fibroblastes, cellules endothéliales (CE) et lymphocytes.....	39
Figure III.4 : La similarité de structure entre ces trois amines endogènes et l'ergoline	46
Figure III.5 : Les résultats intermédiaires après 4 mois d'étude	55
Figure IV.1 : Démarche à suivre permettant la confirmation du phénomène de Raynaud, ainsi que la distinction entre maladie et syndrome de Raynaud.....	60
Figure IV.2 : Réalisation d'une capillaroscopie.....	62
Figure IV.3 : Capillaroscopie normale au faible grossissement.....	63
Figure IV.4 : Désorganisation du lit inguéal et mégacapillaires caractéristiques de la sclérodermie, capillaroscopie au fort grossissement.....	63
Figure IV.5 : Les différents types d'anticorps antinucléaires qui peuvent être recherchés	64
Figure IV.6 : Schéma décisionnel du diagnostic.....	66
Figure V.1 : L'action de la phosphodiesterase (PDE) dont l'inhibition entraîne une vasodilatation	78

PARTIE B

Figure III.1 : Fréquence du syndrome et de la maladie de Raynaud d'après le questionnaire	89
Figure III.2 : Traitement face à un phénomène de Raynaud sans gravité d'après le questionnaire...	91

TABLE DES TABLEAUX

PARTIE A

Tableau II.1 : Circuits empruntés par le sang pour réaliser les échanges thermiques.....	13
Tableau III.1 : Facteurs de risque liés au syndrome vibratoire	29
Tableau III.2 : Echelle de Stockholm permettant la classification du phénomène de Raynaud induit par les vibrations	30
Tableau III.3 : Les diverses causes non-professionnelles du syndrome du canal carpien	34
Tableau III.4 : Les affinités des dérivés de l'ergot de Seigle sur les récepteurs	46
Tableau III.5 : Les différents antibiotiques concernés par cette contre-indication	56
Tableau III.6 : Les antirétroviraux concernés par cette contre-indication	57
Tableau V.1 : Les principaux vasodilatateurs artériels proposés dans le phénomène de Raynaud ...	69
Tableau V.2 : La nifédipine, seul inhibiteur calcique ayant l'AMM pour le traitement symptomatique des phénomènes de Raynaud	73
Tableau V.3 : La prazosine dans le traitement du phénomène de Raynaud.....	73
Tableau V.4 : L'Iloméidine® dans le traitement du phénomène de Raynaud	74
Tableau V.5 : Les contre-indications absolues des principaux traitements du phénomène de Raynaud.....	76
Tableau V.6 : Les résultats de l'étude montrant l'efficacité du sildénafil dans le traitement du phénomène de Raynaud	78

PARTIE B

Tableau III.1 : Résultats de la question 1	85
Tableau III.2 : Résultats de la question 2	86
Tableau III.3 : Résultats de la question 3	87
Tableau III.4 : Résultats de la question 4	88
Tableau III.5 : Synthèse des résultats de la question 4.....	88
Tableau III.6 : Résultats de la question 5	89
Tableau III.7 : Résultats de la question 6	90
Tableau III.8 : Résultats de la question 7	91
Tableau III.9 : Résultats de la question 8	92
Tableau III.10 : Résultats de la question 9	92

INTRODUCTION

Le phénomène de Raynaud ne représente pas un risque majeur de santé ; en effet, il s'agit d'une affection bénigne dans la majorité des cas. Mais il est à l'origine d'une gêne parfois invalidante dans la vie professionnelle ou sociale. Le froid est le principal responsable du déclenchement des crises. C'est pourquoi cette affection n'est pas rare en France, surtout dans notre région, où la période hivernale est marquée et subsiste une bonne partie de l'année.

Décrits pour la plupart depuis plus d'un siècle, les acrosyndromes vasculaires continuent à exercer une sorte de fascination sur le monde médical. En effet, les symptômes du phénomène de Raynaud ont été décrits pour la première fois en 1862 dans cette thèse : « De l'asphyxie locale et de la gangrène symétrique des extrémités » dont l'auteur est Maurice Raynaud. Aujourd'hui, on en connaît plus sur ce sujet grâce à de nombreuses études récentes. Désormais, son individualisation clinique est claire : on ne parle plus de gangrène mais d'acrosyndrome.

La partie bibliographique de ce travail rassemble ces nouvelles connaissances. Dans une première partie, nous envisagerons quelques généralités au sujet du phénomène de Raynaud. Ce qui nous amènera à comprendre les mécanismes physiopathologiques aboutissant aux symptômes. Ensuite, nous aborderons les différentes étiologies à l'origine du syndrome, avant de nous attacher à la démarche diagnostique. Nous poursuivrons par l'exposé des traitements pouvant être proposés, à la fois médicamenteux et non médicamenteux, ainsi que les conseils à suivre pour éviter les crises.

Enfin, il nous a paru intéressant d'enrichir ce travail par une enquête menée à Nancy et ses environs auprès de médecins généralistes en période hivernale. Elle a pour but d'analyser deux principaux points : l'épidémiologie dans notre région et la prise en charge du patient lors de la consultation chez le médecin.

PARTIE A

LE PHENOMENE DE RAYNAUD : MALADIE OU SYNDROME

I. GENERALITES SUR LE PHENOMENE DE RAYNAUD

I.1. L'origine de l'expression « phénomène de Raynaud » (25, 64, 72, 82)

I.1.1. La thèse de Maurice Raynaud

L'origine de l'expression « Phénomène de Raynaud » remonte à plus d'un siècle. Le groupe de symptômes depuis longtemps observés et décrits a été rapporté pour la première fois en 1862 par Maurice Raynaud (1834-1881) dans sa thèse de médecine « De l'asphyxie locale et de la gangrène symétrique des extrémités ». Son objectif était de donner un nom nouveau à ce groupe de symptômes et de décrire une maladie nouvelle.

Auteur de nombreux articles et d'autres thèses, notamment « Les médecins au temps de Molière » qui lui fit obtenir son doctorat en lettres, il était un excellent professeur et un bon clinicien.

I.1.2. Les nouveaux critères d'Allen et Brown

Les observations initiales décrites dans la thèse de Maurice Raynaud correspondaient principalement à des gangrènes digitales.

Or, en 1932, Allen et Brown, deux scientifiques, ont distingué à partir de critères cliniques la gangrène digitale liée à une thrombose artérielle décrite par Raynaud, de l'acrosyndrome vasculaire résultant d'un spasme des artères digitales au froid qui est réversible. C'est ce dernier qui qualifie aujourd'hui le phénomène de Raynaud.

Par ailleurs, Allen et Brown sont les premiers à différencier une forme primitive et secondaire du phénomène de Raynaud, appelée maladie de Raynaud pour la première et syndrome de Raynaud pour la seconde.

I.2. La définition du phénomène (9, 16, 18, 53, 72)

I.2.1. Le phénomène de Raynaud : un acrosyndrome vasculaire

Les acrosyndromes représentent l'ensemble des symptômes douloureux touchant les extrémités. Ils peuvent être d'origine vasculaire ou neurologique.

Les acrosyndromes vasculaires désignent tout un ensemble de perturbations de la régulation vasomotrice des extrémités. Ils se caractérisent par des modifications réversibles de la couleur et de la température des téguments.

Ils peuvent avoir une origine fonctionnelle (dystonique) ou organique (dystrophique). Les acrosyndromes vasculaires dystoniques sont liés aux problèmes vasomoteurs. Ils s'opposent aux acrosyndromes dystrophiques, liés à des altérations pariétales des vaisseaux, ils sont également nommés microangiopathies.

Leurs mécanismes physiopathologiques sont souvent méconnus et reposent actuellement sur des hypothèses.

L'étape essentielle de la prise en charge d'un acrosyndrome est l'établissement du diagnostic qui repose principalement sur l'interrogatoire et l'examen physique.

La proportion de la population française gênée par l'un ou l'autre des acrosyndromes vasculaires est variable d'une région à l'autre en fonction du climat. Mais la prévalence dépasse toujours largement les 5% et peut atteindre 20%.

Les acrosyndromes vasculaires sont dominés en fréquence par le phénomène de Raynaud qui est un acrosyndrome vasculaire dystonique.

I.2.2. La classification des acrosyndromes

Jean-François Merlen (1912-1986), cardiologue et angiologue, est à l'origine d'une classification pragmatique des acrosyndromes vasculaires (tableau I.1).

TABLEAU I

Classification sémiologique et physiopathologique des acrosyndromes vasculaires (les acrosyndromes à évolution critique apparaissent en italique)		
Couleur de la peau Chaleur de la peau	Pâle	Érythrocyanose
Froide (débit faible, vasoconstriction)	Acrorigiose <i>Phénomène de Raynaud</i> <i>(phase syncopale)</i>	Acrocyanose Engelures
Chaude (débit élevé, vasodilatation)	Acrocholose	Paumes rouges <i>Érythermalgie</i>

Tableau I.1 : Classification des acrosyndromes vasculaires selon Merlen (16)

Cette classification est basée sur les critères purement descriptifs des acrosyndromes vasculaires. En effet, le classement s'effectue en fonction de la couleur et de la chaleur de la peau.

Cependant, il apparaît également les critères physiopathologiques. En fonction de l'expression clinique, les acrosyndromes liés à un hypodébit distal (vasoconstriction) sont opposés à ceux résultant d'une hyperhémie (vasodilatation).

Par ailleurs, en fonction des circonstances de survenue, il est classique de distinguer les acrosyndromes paroxystiques des acrosyndromes permanents (tableau I.2). Les acrosyndromes paroxystiques se présentent sous forme de crises tandis que pour les acrosyndromes permanents l'anomalie clinique persiste tout au long de l'année et peut être sujette à des fluctuations.

<u>CLASSIFICATION ET DESCRIPTION</u> <u>DES ACROSYNDROMES VASCULAIRES</u>	
<p>Acrosyndromes vasculaires dystoniques (syndromes vasomoteurs)</p> <p>► <i>Paroxystiques</i> Phénomène de Raynaud Erythermalgie</p> <p>► <i>Permanents</i> Acrocyanose Livedo réticulaire Acrorhose Acrocholose Syndrome des paumes rouges</p>	<p>Acrosyndromes vasculaires dystrophiques (microangiopathies)</p> <p>Engelures Gelures Acrodynie Acroïodèse Hématome digital Acropathie ulcéro-mutilante Algodystrophies</p>

Tableau I.2 : Classification des acrosyndromes vasculaires selon l'origine fonctionnelle ou organique (9)

I.2.3. La maladie et le syndrome de Raynaud

Les phénomènes de Raynaud regroupent les maladies de Raynaud, sans cause apparente, et les syndromes de Raynaud, secondaires à une autre pathologie, une conduite à risque ou à la prise de certains médicaments. Ainsi pour le syndrome de Raynaud, l'étiologie est connue.

Le mécanisme étiologique à l'origine de la maladie de Raynaud est complexe et non élucidé, mais il semble exister une défaillance primitive de la microcirculation, fortement influencée par un facteur héréditaire. En effet, près d'un quart des patients ayant une maladie de Raynaud ont des antécédents familiaux analogues chez les apparentés du premier degré.

L'analyse des antécédents familiaux ainsi que l'étude des jumeaux confirment la présence d'un facteur héréditaire. De plus, l'analyse généalogique chez certaines familles, indique la possibilité d'une transmission de la maladie selon un mode autosomique dominant fortement influencé par le sexe (figure I.1). Mais ceci n'est pas vérifié dans d'autres études, il existe donc un réel doute quand à ce mode de transmission.

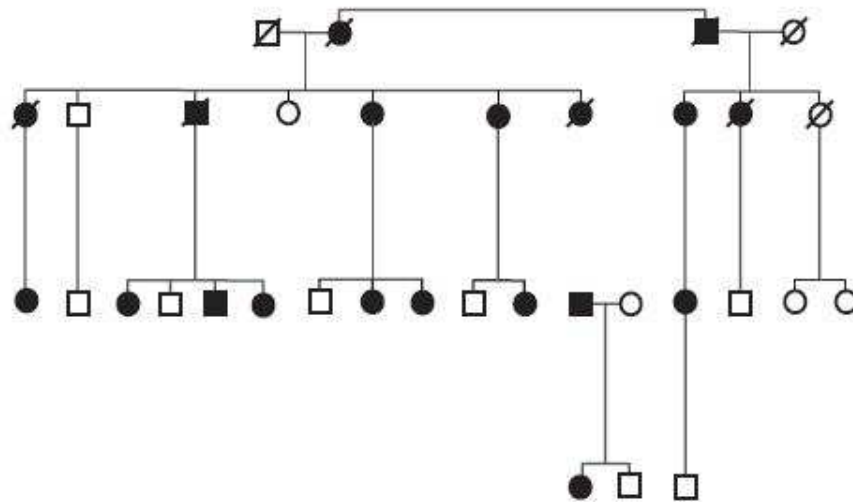


Figure I.1 : Exemple d'une transmission familiale de la maladie de Raynaud selon un mode autosomique dominant, influencé par le sexe.

Symboles : noir (sujet atteint), blanc (sujet sain), barré (sujet décédé) (53)

Or, il semblerait important d'établir précisément ce mode de transmission car celui-ci dicte étroitement la stratégie de recherche en biologie moléculaire afin d'identifier le facteur génétique en cause.

Le problème est de faire la différence entre la maladie et le syndrome de Raynaud. L'interrogatoire et la capillaroscopie périunguëale le permettent dans la grande majorité des cas.

I.3. L'expression clinique du phénomène (7, 9, 16, 47, 64)

I.3.1. Le déroulement de la crise

La crise peut se dérouler selon trois phases, la phase syncopale, la phase d'asphyxie puis la phase hyperémique. Elle se traduit essentiellement par des changements de couleur typiquement tricolores : blanc, puis bleu, et enfin rouge.

Les territoires concernés sont les doigts, parfois les orteils, plus rarement le nez, les oreilles, les lèvres ou la langue.

Dès que les conditions de déclenchement existent, telles que le froid, l'émotion ou l'humidité, la phase syncopale apparaît de façon brutale. Les téguments sont blancs, froids et insensibles. La décoloration est brutale, les téguments sont dits « blancs cadavériques ».

Pour les doigts, la décoloration part de l'extrémité vers la paume de la main mais ne l'atteint que rarement (figure I.2).

Cette phase est ainsi caractérisée par l'aspect exsangue du territoire intéressé. Elle entraîne une perte totale de la sensibilité. Les patients se plaignent de doigts gourds ou morts. Elle dure de quelques minutes à quelques heures et dépend essentiellement de la durée de l'exposition au froid.



Figure I.2 : La phase syncopale (7)

L'apparition de douleurs plus ou moins vives signe l'installation de la deuxième phase. Il apparaît des phénomènes dysesthésiques qui se présentent sous forme de paresthésies à type de fourmillements, de picotements et de douleurs pulsatiles des extrémités concernées.

Les téguments se caractérisent par leur couleur cyanique (bleu violacé). Ces signes apparaissent dans le même territoire que celui de la phase syncopale (figure I.3). Cette phase cyanique douloureuse dure en moyenne entre 15 à 30 minutes.



Figure I.3 : La phase d'asphyxie (7)

La crise peut se terminer par une phase d'hyperhémie, les téguments concernés prennent une couleur rouge vif.

Au cours de cette phase, qui peut être douloureuse, existe une sensation de chaleur et de cuisson intense. Elle est d'autant plus importante et prolongée que les deux périodes précédentes auront été longues.

La sensibilité, la mobilité et la coloration des doigts redeviennent normales, souvent de façon très progressive.

La durée du phénomène de Raynaud est variable selon les conditions climatiques, la persistance de l'exposition au froid ou éventuellement en cas de réchauffement artificiel des mains. La durée de la crise ne dépasse pas une heure si le sujet peut se soustraire au froid.

I.3.2. Les formes cliniques incomplètes

Les formes incomplètes sont les plus fréquentes. Cette succession classique de trois phases n'est alors pas respectée et une pâleur peut être suivie d'un érythème ou d'une cyanose seule.

Seule la phase syncopale est caractéristique dans le phénomène de Raynaud. Dans une série de 265 cas issus de la population générale, la phase « blanche » est décrite par plus de 97% des sujets, alors que les phases bleue et rouge sont mentionnées dans moins de 20% des cas (16).

Ainsi, la phase syncopale est la seule indispensable au diagnostic. Les deux autres phases peuvent être prédominantes ou au contraire discrètes, et ne sont pas indispensables au diagnostic.

Au minimum, la phase syncopale touche la dernière phalange d'un ou deux doigts. Les troisièmes et quatrièmes doigts de l'une ou l'autre main sont les plus fréquemment atteints. Les pouces le sont exceptionnellement.

I.4. L'épidémiologie (5, 7, 16, 44, 65)

I.4.1. L'épidémiologie descriptive

La prévalence du phénomène de Raynaud en France, dans la population générale, est de l'ordre de 5 à 11 % chez la femme et de 2 à 5 % chez l'homme. Ainsi, le phénomène touche plus fréquemment la femme, le sex-ratio est estimé à environ deux femmes pour un homme. Cependant, ces chiffres varient en fonction des régions et plus particulièrement du climat. Par exemple, le phénomène est plus fréquent dans les Vosges qu'à Marseille.

La prévalence du phénomène de Raynaud présente des fluctuations géographiques et géoclimatiques (figure I.4), c'est pour cela qu'elle est difficile à établir.

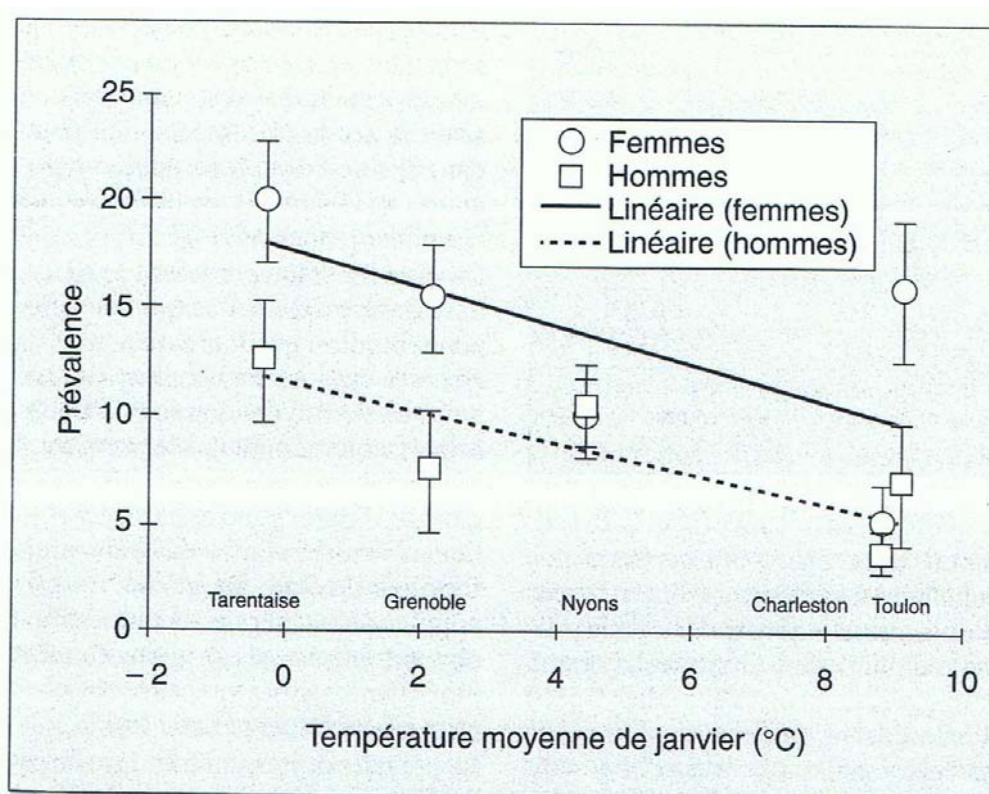


Figure I.4 : Le climat et la prévalence du phénomène de Raynaud : la liaison avec la température hivernale (16)

La fréquence est plus élevée en région montagneuse ou dans les pays nordiques, ce qui prouve le rôle du froid dans le déclenchement des crises. Par contre, la sévérité moyenne des crises et leur fréquence chez les sujets atteints restent comparables.

I.4.2. L'épidémiologie analytique

La maladie de Raynaud est plus fréquente que le syndrome. En effet, dans plus de 80% des cas, le diagnostic est celui de la maladie. Les manifestations apparaissent généralement à l'adolescence, l'âge médian est de 14 ans. Seulement 27% des cas de maladie de Raynaud se présentent au-delà de l'âge de 40 ans et n'aboutissent pas à des complications telles que des nécroses cutanées.

Le syndrome de Raynaud est le diagnostic posé dans moins de 20% des cas et dans la grande majorité, il s'agit de patients de plus de 30 ans. Cela s'explique notamment par le fait qu'il peut être l'expression d'une pathologie plus grave souvent longtemps ignorée.

II. PHYSIOPATHOLOGIE

II.1. La structure et les fonctions de l'unité microcirculatoire

II.1.1. Les différents maillons de la microcirculation cutanée (9, 46, 71, 75, 77)

La peau est un organe de faible épaisseur (1 à 2 mm.) constituée principalement de deux couches. La première constitue l'épiderme, qui est une barrière étanche protégeant des agressions physiques ou chimiques. La seconde est le derme, qui contient les vaisseaux sanguins et lymphatiques, les récepteurs et les nerfs sensitifs, les glandes sébacées et sudorales ainsi que les follicules pileux.

Ainsi, l'ensemble des éléments constituant la microcirculation cutanée se situe au niveau du derme, qui est bien vascularisé et bien innervé.

II.1.1.1. Sur le plan vasculaire et lymphatique

La microcirculation cutanée correspond à des centaines de milliers d'unités fonctionnelles microcirculatoires. Chaque unité est constituée d'une artériole afférente dans laquelle circule le sang oxygéné et d'une veinule qui sont reliées par des capillaires (figure II.1).

- Les artérioles

L'artériole assure le débit sanguin afférent. C'est un vaisseau de petit calibre dont la paroi est particulièrement riche en fibres musculaires lisses et en fibres élastiques qui possède la caractéristique de pouvoir varier en diamètre de manière très importante. Elle assure la jonction avec le capillaire et possède un sphincter pré-capillaire, qui a une structure musculaire lui donnant la capacité d'arrêter l'irrigation d'une zone déterminée. L'artériole terminale a un trajet perpendiculaire à la surface cutanée.

L'artériole représente le point d'impact privilégié de la vasomotricité. Cette vasomotricité admet une composante vasculotrope et neurologique, et pour l'essentiel répond à l'activation de récepteurs α vasoconstricteurs et β vasodilatateurs.

- Les capillaires

L'artériole donne naissance à un nombre variable de capillaires selon le territoire considéré. Les anses capillaires ont aussi une orientation perpendiculaire à la surface cutanée sauf dans certaines régions. Au lit de l'ongle, elles deviennent de plus en plus horizontales, ce qui les rend plus facilement observables.

Les capillaires sont les éléments qui vont assurer les échanges nutritifs avec les tissus ; ils sont totalement dépourvus de cellules musculaires lisses.

- Les veinules

Le retour veineux est assuré par les veinules post-capillaires. Elles ont un trajet descendant vers le derme profond. Elles rencontrent trois plexus veineux (superficiel, moyen et profond) sur leur trajet. Ces plexus veineux s'étalent parallèlement à la surface cutanée. Ce réseau veinulaire peut être doté d'une plus ou moins grande compliance, parfois source d'une stase sanguine au niveau de ces réseaux dermiques veineux.

- Les anastomoses artério-veineuses

Entre artérioles et veinules, deux systèmes court-circuitent le réseau capillaire. Il s'agit du canal de Suquet et du canal préférentiel. Ce sont des anastomoses artério-veineuses qui réalisent un « shunt artério-veineux ».

Elles peuvent être très nombreuses, jusqu'à 500/cm². Elles sont principalement localisées dans certaines zones cutanées telles que la surface palmaire des mains et des pieds, le lobe de l'oreille. Elles se situent près du plexus profond.

L'anastomose artério-veineuse, de structure plus ou moins complexe, est toujours très contractile et richement innervée par le système nerveux sympathique post-ganglionnaire. Elle concourt à la thermorégulation en alimentant les plexus veinulaires dermiques qui sont de véritables convecteurs thermiques.

Le canal préférentiel n'est pas doué de vasomotricité, cependant la partie initiale comporte une tunique musculaire, la méta-artériole. Ce canal existe dans tous les tissus et constitue une réserve de débit nutritionnel dans laquelle viennent puiser les capillaires vrais en cas de demande métabolique accrue.

- Le canal lymphatique

Il assure le drainage des fluides interstitiels excédentaires et des macromolécules. Il a un diamètre dix fois supérieur à celui du capillaire sanguin.

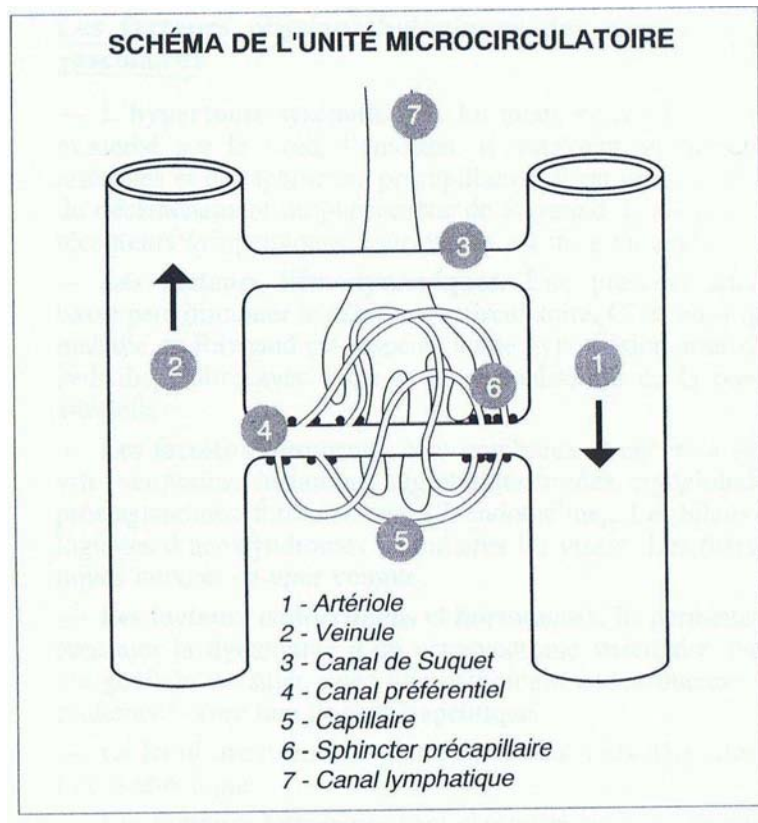


Figure II.1 : Schéma de l'unité microcirculatoire (9)

II.1.1.2. Sur le plan de l'innervation

Le contrôle réflexe de la microcirculation cutanée est différent au niveau de la face palmaire des mains, des pieds et du lobe de l'oreille par rapport à l'ensemble des autres téguments de l'organisme. Au niveau de ces extrémités prédomine l'action des nerfs sympathiques vasoconstricteurs.

L'action de ces nerfs est très puissante et la vasoconstriction est telle qu'elle peut pratiquement arrêter le débit sanguin. Il n'existe pas d'innervation vasodilatatrice proprement dite mais une diminution du tonus vasoconstricteur permettant un accroissement du diamètre artériolaire (vasodilatation passive) et ainsi une augmentation très importante du débit sanguin cutané.

A pression artérielle normale, les vaisseaux sont tous « tonus sympathique » : c'est le système sympathique qui est en jeu.

Il existe différents types de récepteurs vasculaires. Parmi ceux-ci, les récepteurs alpha-adrénergiques : alpha-1 et alpha-2, dont la stimulation entraîne une vasoconstriction. Ils sont

distingués pharmacologiquement selon leur affinité pour diverses agonistes et antagonistes. Les récepteurs alpha-2 prédominent au niveau des territoires distaux.

On trouve également les récepteurs bêta-2 adrénergiques, dont la stimulation entraîne une vasodilatation.

Ces récepteurs vasculaires alpha et bêta sont retrouvés au niveau des membranes post-synaptiques où ils sont activés par la noradrénaline. Ils peuvent également être activés par les autres catécholamines circulantes.

Enfin, il y a les récepteurs sérotoninergiques, dont l'activation par la sérotonine entraîne une vasoconstriction.

II.1.2. La répartition du flux sanguin (71, 72)

La microcirculation cutanée présente la particularité d'être un des points d'impact de la thermorégulation et de l'adaptation aux variations hémodynamiques. En effet, 20% seulement du flux sanguin est destiné à la circulation capillaire nutritionnelle, fraction responsable par ailleurs de la coloration du tégument. Ainsi, 80% du débit cutané empruntent les voies de détournement, c'est-à-dire les anastomoses artério-veineuses. Cette fraction du flux sanguin représente un secteur d'adaptation hémodynamique aux variations tensionnelles ou thermiques de l'organisme. La chaleur du tégument est le reflet direct du débit microcirculatoire total (anastomoses et circulation capillaire).

Exposée au froid, la peau a un débit sanguin pratiquement nul, cela afin de participer au réchauffement du corps. Pour lutter contre l'hyperthermie, son débit peut atteindre près de 50% du débit cardiaque alors que son poids ne représente guère plus de 5% du poids corporel total.

Ces phénomènes liés à la thermorégulation sont très spécifiques de l'homme. Les résultats expérimentaux obtenus sur d'autres mammifères ne doivent être extrapolés à la physiologie humaine qu'avec prudence.

Les circuits empruntés par le sang pour réaliser les échanges thermiques sont résumés dans le tableau II.1 suivant :

Pour réaliser les échanges thermiques le sang peut passer :	
Par les capillaires	Par les anastomoses artério-veineuses
Surfaces d'échange très grandes	Surfaces d'échange limitées
Débit limité	Débit important
Circulation dans les trois plexus veineux	Circulation dans le plexus veineux profond

Tableau II.1 : Circuits empruntés par le sang pour réaliser les échanges thermiques

Le rapport surface sur débit n'est pas très favorable au passage par les anastomoses mais cet inconvénient est largement compensé par un débit maximal beaucoup plus important que celui des capillaires.

Les anastomoses artério-veineuses offrent une résistance à l'écoulement sanguin très inférieure à celle des anses capillaires, d'où un passage préférentiel du sang par celles-ci. A leur origine, près de l'artériole, leur paroi est épaisse et très innervée d'où une vasomotricité très efficace.

II.1.3. La régulation vasomotrice (45, 46, 52, 64, 77)

La régulation vasomotrice de ce système est assurée par le système sympathique et les récepteurs qu'il stimule.

Par ailleurs, il est important de souligner le rôle de l'homéostasie vasomotrice qui est assurée par des interactions complexes entre l'endothélium, les muscles lisses ainsi que les nerfs sensitifs et autonomes qui innervent les vaisseaux. Des mécanismes endothélium-dépendants et indépendants sont mis en jeu.

II.1.3.1. Les mécanismes endothélium-dépendants

L'endothélium a la faculté de former et de libérer des facteurs paracrines modulant l'état de contraction-relaxation du muscle lisse vasculaire. Les facteurs relaxants connus actuellement sont l'oxyde nitrique (NO) et la prostacycline. Les agents contractants sont des peptides regroupés sous le nom d'endothélines, l'angiotensine II, le thromboxane A₂, et un radical libre de l'oxygène : l'anion superoxyde.

- Le monoxyde d'azote

Le monoxyde d'azote (NO) est le principal agent de communication d'origine endothéliale relaxant la cellule musculaire lisse. Il inhibe la libération de noradrénaline des terminaisons nerveuses. De plus, il agit de façon synergique avec la prostacycline pour inhiber l'adhésion et l'agrégation plaquettaire, contribuant ainsi à la fonction anti-thrombotique de l'endothélium.

Il est produit à partir de la L-arginine par l'activité d'une NO synthase (NOS) endothéliale constitutive sensible au calcium et aux phosphorylations. Il existe 3 isoformes de NO synthase. La NOS III est constitutivement exprimée dans l'endothélium. L'activité de la NOS endothéliale est dépendante des voies de signalisation capables de mobiliser le calcium et d'induire des phosphorylations dans la cellule endothéliale.

Deux grands types de signaux sont capables d'activer la NOS endothéliale : des agents pharmacologiques couplés à la voie des inositol-phosphates ou des tyrosines kinases dans la cellule endothéliale, et la contrainte hémodynamique de cisaillement du sang sur l'endothélium.

Les systèmes peptidergiques possédant des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés à la phospholipase C dans la cellule endothéliale sont capables d'induire une production de NO. C'est le cas de l'acétylcholine et des récepteurs muscariniques, de la bradykinine (récepteurs B₂), de l'endothéline (récepteurs ET_A et ET_B), des purines, de l'angiotensine II, de l'adrénaline (récepteurs α ₂-adrénergiques), de l'histamine,... La majorité de ces substances peuvent être directement actives sur la cellule musculaire lisse dont elles provoquent la constriction. Elles sont ambiguës car leur action finale, vasoconstrictrice directe, ou vasorelaxante « endothélium-dépendante », est en rapport avec leur biodisponibilité respective dans le compartiment lumière-endothélium par rapport au compartiment médial.

Furchgott (45), pharmacologue américain, a démontré dans son expérience pharmacologique l'« endothélium-dépendance » de la vasodilatation : en présence d'endothélium, l'acétylcholine était vasodilatatrice d'une artère pré-contractée ; en l'absence d'endothélium, elle devenait vasoconstrictrice.

Les facteurs de croissance de l'endothélium, tels que les FGF (fibroblast growth factors) ou le VEGF (vascular endothelial growth factor), induisent un signal de phosphorylation et de mobilisation du calcium dans la cellule endothéliale. De ce fait ils sont capables d'activer la sécrétion de NO par l'endothélium.

Le principal facteur hémodynamique d'activation de la NOS III est la contrainte de cisaillement. A viscosité constante, c'est la vitesse du sang qui est le principal déterminant du cisaillement. Plus elle augmente, plus l'endothélium va sécréter de NO. Le second déterminant du cisaillement est la dimension vasculaire. A débit constant, plus le vaisseau est large, moins le cisaillement est fort. L'augmentation de la vitesse accroît la friction, fait sécréter plus de NO, dilate le vaisseau, augmente son rayon et tend à normaliser le cisaillement.

- L'endothéline

L'endothéline 1 (ET-1) est un peptide composé de 21 acides aminés et de deux ponts disulfures intra-caténaires. Dans la famille des endothélines, il a été rapidement démontré que seule l'ET-1 était libérée par l'endothélium vasculaire et qu'il était le plus puissant vasoconstricteur isolé jusqu'à présent. Depuis sa découverte, il a été uniquement identifié au niveau des vaisseaux. La

concentration locale d'ET-1 dans la paroi vasculaire est 100 fois supérieure à celle qui est observée dans le plasma.

II.1.3.2. Les mécanismes endothélium-indépendants

La vasorégulation endothélium-indépendante fait intervenir le « calcitonin gene-related peptide » qui est un puissant vasodilatateur endogène, mais également les alpha-récepteurs, le facteur de von Willebrand, la réduction du système fibrinolytique, l'homocystéine, l'agrégation plaquettaire par l'augmentation de synthèse de thromboxane A2 plaquettaire et l'activation des leucocytes.

- Le calcitonin gene-related peptide

Le calcitonin gene-related peptide (CGRP) est un peptide composé de 37 acides aminés, actuellement retrouvé au niveau du système nerveux central et périphérique. Il est présent au niveau des fibres nerveuses périvasculaires, et en particulier des lits vasculaires cérébraux, mésentériques et cutanés.

Ce peptide circulant peut se fixer directement sur les cellules musculaires lisses vasculaires entraînant une vasorelaxation. Il s'agit d'un mécanisme endothélium-indépendant.

Par ailleurs, des travaux expérimentaux utilisant des méthodes d'inhibition compétitive suggèrent que le CGRP se fixe sur un récepteur endothélial, active l'adénylate cyclase et augmente la concentration d'AMP cyclique. Ce mécanisme entraîne la synthèse d'oxyde nitrique (NO), qui diffuse jusqu'à la cellule musculaire lisse et stimule la guanylate cyclase. Cette stimulation entraîne une augmentation des concentrations de GMP cyclique et stimule la vasorelaxation. Il s'agit cette fois d'un mécanisme endothélium-dépendant.

II.1.4. Les différents facteurs dont dépend la fonction de cette unité microcirculatoire

La pression artérielle doit être supérieure au tonus artériel, sa diminution en cas de sténose suffit à expliquer la survenue d'un vasospasme.

La vasomotricité artérielle résulte de l'équilibre entre un système vasoconstricteur et un système vasodilatateur dont la complexité est en train d'être progressivement élucidée.

La qualité des tissus environnants, les résistances veineuses d'aval et la viscosité sanguine sont les autres facteurs intervenants dans la physiologie de l'unité microcirculatoire.

II.2. L'explication du phénomène (5, 25, 46, 72, 77, 78)

Les variations microcirculatoires locales sont responsables de modifications de la coloration et de la température des téguments, à la base même du déterminisme physiopathologique des acrosyndromes vasculaires.

La couleur de la peau est sous la dépendance de la quantité de sang qui passe dans les capillaires (peau blanche : pas de sang ; peau rouge : capillaires dilatés ; peau bleue : veines dilatées). Ainsi, un aspect blanc et froid des extrémités résulte d'une vasoconstriction artériolo-veinulaire maximale, occlusive, touchant également les shunts artério-veineux, et responsable d'un état de vacuité artériolaire, capillaire et veinulaire (figure II.2). Le phénomène de Raynaud en est l'expression clinique.

Les divers aspects de la pathogenèse du phénomène de Raynaud ne sont actuellement pas complètement élucidés. Cependant, de nombreux progrès ont été réalisés dans l'identification des mécanismes impliqués. Trois grands mécanismes physiopathologiques sont susceptibles de conduire à cet acrosyndrome vasculaire : les variations du débit local, les modifications du tonus vasomoteur et les perturbations hémorhéologiques.

II.2.1. Les variations locales du débit

La diminution du flux artériel digital est l'élément déterminant de la physiopathologie. La baisse de pression de perfusion peut être secondaire à une hypotension systémique ou être provoquée par une sténose ou une occlusion artérielle proximale. Le débit artériolaire peut également être diminué au cours des processus emboliques et entraîner un syndrome hypohémique distal.

A contrario, il peut être majoré au cours des processus vasoplégiques et entraîner un syndrome hyperhémique. Ainsi, une pression artérielle basse peut diminuer le débit microcirculatoire. C'est pour cela que la maladie de Raynaud est associée à une hypotension artérielle et peut disparaître avec l'âge et la normalisation de la pression artérielle.

Le rôle déclenchant du froid est démontré par la pléthysmographie qui mesure la pression systolique digitale : le refroidissement des doigts induit, pour une température critique, un effondrement de la pression artérielle digitale.

II.2.2. Les modifications du tonus vasomoteur

L'augmentation du tonus vasomoteur peut être congénitale, caractérisant le terrain dit « spastique » (migraine, phénomène de Raynaud, asthme,...) ou acquise à l'occasion d'une intoxication tabagique, d'une prise médicamenteuse (β -bloquant, hydroergotamine, bléomycine...), d'une exposition professionnelle au froid ou aux microtraumatismes, de pathologies neurologiques périphériques (dysrégulations neurovasculaires) ou encore de pathologies systémiques telles que la sclérodermie.

Inversement, il peut s'avérer diminué après sympathectomie, hyperthermie, ischémie ou prise de vasodilatateurs par exemple.

D'une part, il est classique d'évoquer une hyperactivité du système nerveux sympathique qui contrôle la vasoconstriction. D'autre part, le tonus vasomoteur dépend également de la quantité de facteurs contractants et relaxants synthétisés par l'endothélium. Il est alors possible qu'un défaut congénital ou acquis des cellules endothéliales des artères des patients porteurs d'un phénomène de Raynaud entraîne soit une diminution de synthèse des facteurs relaxants, soit une production et/ou une libération exagérée de facteurs contractants.

Enfin, l'atteinte de la régulation du tonus vasomoteur pourrait être une diminution du réflexe d'axone vasodilatateur, conséquence d'une diminution des fibres nerveuses contenant le CGRP (calcitonine gene related peptide) au niveau de l'épiderme et du derme, la réponse au CGRP restant toutefois correcte.

II.2.3. Les perturbations hémorhéologiques

Les conditions hémorhéologiques locales sont déterminantes pour assurer une microcirculation optimale. La viscosité du sang dépend en particulier du taux en éléments figurés sanguins. Toute augmentation des fractions cellulaires (polyglobulie, hyperleucocytose) ou de certains éléments humoraux (fibrinogène, gammopathie, cryoglobulinémie,...) est susceptible par elle-même de diminuer significativement la microcirculation capillaire au profit d'une dérivation vers les shunts artério-veineux.

Le petit diamètre des vaisseaux microcirculatoires majore ce facteur hémorhéologique. Ainsi, toutes les circonstances qui majorent la viscosité, mettront en difficulté le fonctionnement microcirculatoire.

II.2.4. La combinaison de plusieurs mécanismes

Le plus souvent, la diminution du flux sanguin est induite par une diminution du calibre de la lumière de l'artère digitale, causée soit par une augmentation isolée du tonus vasomoteur (maladie de Raynaud), soit par une atteinte organique du vaisseau (syndrome de Raynaud). La combinaison de plusieurs mécanismes est habituelle.

Ainsi, au cours de la sclérodémie systémique, maladie rare pour laquelle on retrouve dans 90% des cas un syndrome de Raynaud, les artères digitales sont le siège d'une fibrose intimale et adventitielle, et une augmentation physiologique du tonus vasomoteur peut suffire à provoquer un arrêt de la circulation artérielle dans une artère digitale dont le calibre est déjà diminué.

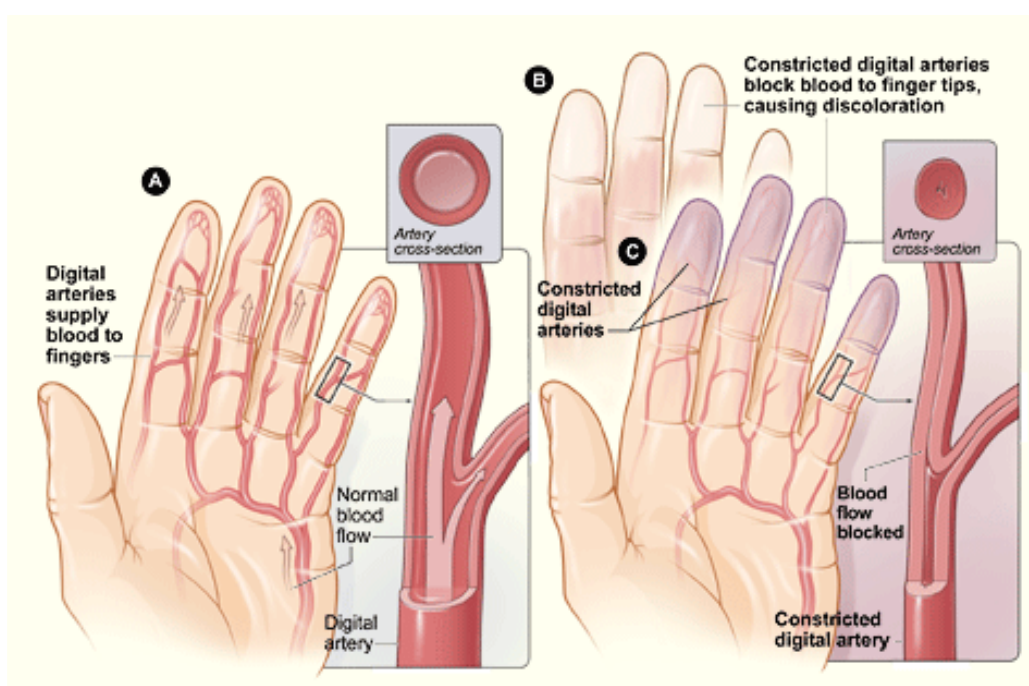


Figure II.2 : La main d'un individu sans vasospasme (A) et d'un individu présentant un vasospasme (B et C) (78)

II.3. Les anomalies rencontrées lors d'un phénomène de Raynaud (5, 46, 64, 75)

Des anomalies ont été décrites dans ce phénomène, au niveau de la neurorégulation, ainsi qu'au niveau vasculaire et intravasculaire. Elles permettent de comprendre les mécanismes physiopathologiques impliqués.

II.3.1. Les anomalies de la neurorégulation

Le système nerveux sympathique a un rôle clé dans les phénomènes de thermorégulation. Les terminaisons nerveuses du système nerveux autonome pourraient contribuer de manière importante à la pathogenèse du phénomène de Raynaud par le biais de mécanismes aussi bien centraux que périphériques.

II.3.1.1. L'hyperactivité du système sympathique

La vascularisation cutanée des mains et des pieds est riche en anastomoses artério-veineuses innervées par les fibres post-ganglionnaires du système sympathique. Ces shunts sont essentiels dans le contrôle de la température corporelle. La vasoconstriction de shunts lors de l'exposition au froid est réalisée par des influx sympathiques et facilitée par le centre vasomoteur médullaire sous l'influence des centres thermorégulateurs, notamment hypothalamiques.

Maurice Raynaud définit la théorie d'une hyper-activation du système sympathique. Cependant, plusieurs études viennent contester cette théorie. De plus, l'absence d'amélioration, voire l'aggravation de l'acrosyndrome après sympathectomie, plaide en défaveur de celle-ci.

II.3.1.2. L'anomalie locale des récepteurs vasculaires

- Les récepteurs alpha-adrénergiques

L'étude des artères proximales et distales des mains et des pieds par l'examen précoce des pièces d'amputation (dans la première heure), démontre la présence de récepteurs alpha-1 et alpha-2 adrénergiques. Les récepteurs α_2 prédominent au niveau des territoires distaux. Des études *in vivo* chez l'homme ont également démontré leur présence au niveau des doigts.

Un refroidissement modéré accroît la réponse vasoconstrictrice des récepteurs α_2 à la noradrénaline, alors que celle des récepteurs α_1 n'est pas affectée. Chez des volontaires sains, la vasoconstriction induite par le froid a été abolie par l'administration d'un antagoniste des récepteurs α_2 , la yohimbine. En revanche, l'administration de prazosine, antagoniste α_1 , n'a pas entraîné de modifications.

L'effet potentialisateur du froid sur les récepteurs α_2 adrénergiques entraîne une vasoconstriction soutenue malgré le fait que le froid diminue la libération de noradrénaline des terminaisons nerveuses sympathiques et déprime la réponse contractile du muscle lisse vasculaire. Dans le même temps, la captation de noradrénaline par les terminaisons nerveuses est diminuée. Sa dégradation par la monoamine oxydase (MAO) présente dans les neurones et par la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT) présente au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires et des cellules endothéliales est diminuée.

Une altération congénitale ou acquise de l'expression relative des récepteurs α_1 et α_2 au niveau des artères digitales et des artérioles pourrait expliquer l'hypersensibilité au froid constatée au cours du phénomène de Raynaud. Une sensibilité accrue ou une augmentation du nombre des récepteurs α_2 a été suggérée. Le recours à des études d'affinité et de « binding » a permis de démontrer une augmentation des récepteurs α_2 au niveau des plaquettes de patients ayant un phénomène de Raynaud primitif comparés à des sujets témoins.

L'hypothèse d'une fonction subnormale des récepteurs α_1 entraînant une dominance α_2 a également été proposée. Ainsi, la sensibilité accrue au froid pourrait refléter la diminution de la réponse des récepteurs α_1 , facilitant l'expression de la réponse α_2 vasoconstrictrice.

- Les récepteurs bêta-2 adrénergiques

Certains auteurs ont suggéré une augmentation de l'activation des récepteurs bêta-2 au niveau des terminaisons nerveuses sympathiques en réponse au froid, entraînant une libération accrue de noradrénaline. L'activation de ces récepteurs par un agoniste adrénergique a déclenché des crises vasospastiques typiques. De bons résultats ont été obtenus avec de faibles doses de bêtabloquants, ce qui est en contradiction avec l'expérience clinique habituelle que l'on peut avoir avec cette classe thérapeutique dans le phénomène de Raynaud. Cela explique que cette action se situe au niveau des récepteurs bêta-2 des terminaisons nerveuses sympathiques et non au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires.

Au niveau de ces cellules, la stimulation de ces récepteurs entraîne une relaxation, d'où la contre-indication des bêtabloquants.

- Les récepteurs sérotoninergiques

Les concentrations plasmatique et plaquettaire de sérotonine sont augmentées dans les phénomènes de Raynaud primaire et secondaire. Chez les patients porteurs d'un phénomène primaire, l'activation des récepteurs 5-HT₂ par la sérotonine au niveau du muscle lisse des vaisseaux digitaux entraîne une vasoconstriction accrue.

La kétansérine, antagoniste des récepteurs 5-HT₂, permet de lever le vasospasme digital induit par l'administration de sérotonine. Néanmoins, l'administration de kétansérine ne prévient pas la survenue d'un vasospasme induit par l'administration de sérotonine.

Ceci confirme le rôle primordial joué par les récepteurs alpha-2 dans la genèse des mécanismes vasoconstricteurs induits par le froid. Le rôle de la sérotonine pourrait alors se limiter au maintien du vasospasme, par l'intermédiaire d'une agrégation plaquettaire locale et d'une libération de sérotonine dues à l'ischémie endothéliale.

II.3.1.3. L'anomalie locale par intervention de médiateurs circulants

Dans un groupe de femmes souffrant d'un phénomène de Raynaud primaire, la concentration plasmatique basale d'endothéline-1 était augmentée comparée à un groupe contrôle apparié pour l'âge (46). De plus, ces concentrations augmentaient lors d'un test au froid.

Depuis 1990, de nombreuses études ont, dans leur grande majorité, confirmé ces premières observations, bien qu'il existe quelques études contradictoires qui retrouvent soit une élévation de la concentration d'ET-1 isolée dans les phénomènes de Raynaud secondaires à une sclérodémie, soit l'absence d'élévation de cette concentration plasmatique. La difficulté principale dans l'interprétation des résultats réside dans le fait que plus de 80% de l'ET-1 est sécrété à la partie basale de la cellule endothéliale et qu'elle se lie directement aux récepteurs spécifiques localisés au niveau de la couche cellulaire musculaire lisse sous-jacente sans passer dans la circulation sanguine.

De nombreux agents vasodilatateurs sont relâchés par les fibres nerveuses afférentes, tels que les Calcitonin Gene-Related Peptides (CGRP), la substance P, ou la neurokinine A.

Des études ont été réalisées chez des patients souffrant d'une maladie de Raynaud et souffrant d'un phénomène de Raynaud secondaire à une sclérodémie. De manière intéressante, il a été démontré par immunohistochimie quantitative au niveau de biopsies de peau, une réduction importante de la concentration de CGRP au niveau des terminaisons nerveuses de ces deux groupes. En revanche, la vasodilatation induite par l'administration de CGRP était comparable à celle

observée chez les sujets sains. Il existerait donc un déficit quantitatif et non qualitatif en CGRP chez les patients porteurs d'un phénomène de Raynaud.

Partant de cette observation, la perfusion de CGRP par voie intraveineuse a montré une augmentation du flux sanguin chez des patients présentant un phénomène de Raynaud sévère, conduisant à proposer avec succès l'administration de cures de 5 jours de CGRP par voie intraveineuse.

II.3.1.4. Le contexte émotionnel

Par ailleurs, un fait bien établi dans la survenue d'un phénomène de Raynaud est le contexte émotionnel. Un stimulus neurologique central pourrait se surajouter à l'élément périphérique. En réponse à un signal d'alerte, sonore par exemple, la vasoconstriction périphérique réflexe était modifiée chez les patients présentant un phénomène de Raynaud primaire. Il se produit une vasoconstriction périphérique de plus longue durée, vraisemblablement en relation avec la libération de médiateurs vasoconstricteurs (endothéline-1, par exemple).

II.3.2. Les anomalies vasculaires : l'altération structurale des petits vaisseaux des extrémités et les anomalies fonctionnelles des cellules endothéliales

Dans le phénomène de Raynaud secondaire, on note des anomalies vasculaires d'ordre structural, au niveau microvasculaire, notamment au niveau des artères digitales. Dans une telle situation, le flux vasculaire est perturbé même à température ambiante, mais peut être aggravé lors de l'exposition au froid, et mener alors à des lésions tissulaires irréversibles. Ce type d'atteintes est lié à des phénomènes endothéliaux (apoptose, expression augmentée de molécules d'adhésion), ainsi qu'à la mise en circulation de cytokines et de facteurs de croissance.

Le phénomène de Raynaud primaire se caractérise par des anomalies fonctionnelles. Une grande partie du problème semble se dérouler au niveau de l'endothélium, structure qui produit et qui réagit à de nombreuses substances vasoactives, tant vasoconstrictrices que vasodilatatrices. Une atteinte endothéliale pourrait ainsi mener à une diminution ou une augmentation de la production de ces médiateurs, et avoir un rôle dans la pathogenèse du phénomène de Raynaud primaire.

Ainsi, une vasoconstriction augmentée pourrait être liée à la production exagérée de substances vasoconstrictrices, telle que l'endothéline-1. Outre ses propriétés vasoconstrictrices, l'ET-1 a démontré un effet mitogène sur les cellules musculaires lisses vasculaires et un effet stimulateur sur la production de collagène par les fibroblastes.

Ce puissant vasoconstricteur pourrait être le médiateur local du vasospasme, potentialisant la réponse sympathique physiologique à l'exposition au froid, ou simplement n'être qu'un marqueur de lésions endothéliales induites par l'hypoxie.

Deux études plaident en faveur de cette seconde hypothèse (46). Une étude trouve une corrélation étroite entre la concentration du facteur de von Willebrand, marqueur de lésions endothéliales, et l'ET-1 plasmatique chez des patients souffrant d'un phénomène de Raynaud primaire. L'autre étude, chez 21 patients porteurs d'une connectivite mixte, démontrait une forte corrélation positive entre la concentration d'anticorps anticellules endothéliales, qui représenteraient pour l'auteur de bons marqueurs de lésions endothéliales, et la concentration plasmatique d'ET-1.

Il semble aussi que la capacité de neutralisation des radicaux libres produits et libérés lors de la crise soit dépassée chez les patients atteints de phénomène de Raynaud, ce qui favoriserait et entretiendrait l'altération des cellules endothéliales.

II.3.3. Les anomalies intravasculaires

De nombreux facteurs circulants sont impliqués dans le phénomène de Raynaud, et surtout dans le syndrome de Raynaud. Ils comprennent notamment l'activation plaquettaire via la production de thromboxane, puissant vasoconstricteur. Il y a également les altérations de la fibrinolyse. L'endothélium est une source importante de production et de libération de t-PA (tissue-Plasminogen Activator) « l'activateur du plasminogène » qui entraîne une cascade de réaction : la fibrinolyse (figure II.3). Ces altérations prédisposeraient au dépôt de fibrine et aboutiraient à des phénomènes d'obstruction vasculaire.

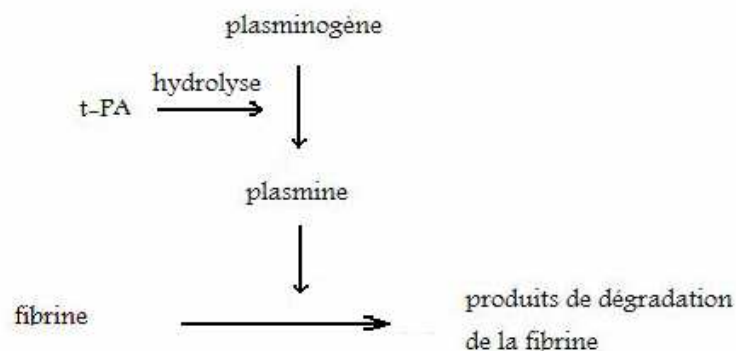


Figure II.3 : La fibrinolyse

Dans une étude, il a été démontré seulement pour le phénomène de Raynaud secondaire, une diminution de l'activateur du plasminogène et donc de la fibrinolyse, une augmentation du fibrinogène non dégradé ainsi qu'une augmentation du facteur VIII de von Willebrand. Ceci est en relation avec une altération de l'endothélium due à une condition sous-jacente.

La diminution de la fibrinolyse n'est pas directement rapprochée au vasospasme car elle n'est pas corrélée avec la gravité des symptômes. La cause ou la conséquence d'une activité fibrinolytique réduite vont probablement aggraver une condition dans laquelle le flux sanguin a déjà été diminué. Par ailleurs, lorsque l'activité pro-coagulante du sang est activée et la fibrinolyse est réduite, cela favorise la formation de microthrombi intravasculaires, mais également la libération de facteurs chimiotactiques et de facteurs d'adhésion qui activent la cascade inflammatoire.

D'autres éléments figurés du sang, les leucocytes ou les érythrocytes, pourraient aussi jouer un rôle, participant au stress oxydatif pour les premiers, et au ralentissement du flux vasculaire sur déformabilité réduite pour les seconds.

Ainsi, différents mécanismes physiopathologiques sont impliqués dans le vasospasme (figure II.4).

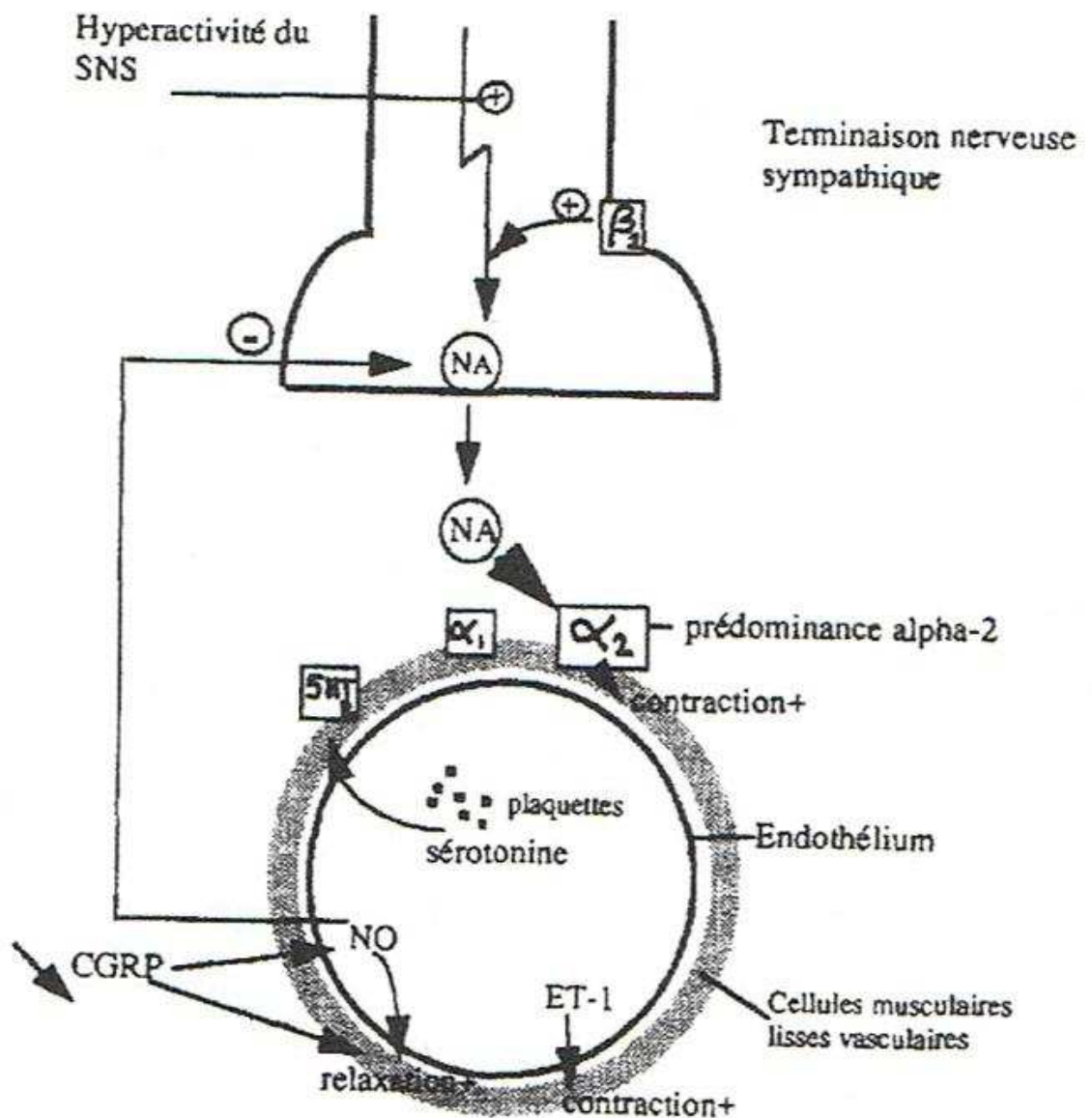


Figure II.4 : Schéma récapitulatif des différents mécanismes physiopathologiques impliqués dans le vasospasme (46)

SNS : système nerveux sympathique ; NA : noradrénaline ; ET-1 : endothéline-1 ; NO : oxide nitrique ; CGRP : calcitonin gene related peptide.

II.4. Le froid : élément déclencheur (35, 73, 78)

Le froid est un des facteurs majeurs pouvant déclencher le phénomène de Raynaud (figure II.5). Pendant un refroidissement local ou total, le flux sanguin vers la peau est réduit. Le corps réagit au froid en « protégeant ses organes vitaux au chaud » et limite le flux sanguin au niveau des mains, des pieds, des orteils, des oreilles,... Il le fait naturellement en réponse à une longue période de froid.

D'une part, les neurones sympathiques adrénérgiques vasoconstricteurs contrôlés par des barorécepteurs, sont stimulés par l'exposition au froid. Le flux sanguin est ainsi réduit par une augmentation du tonus sympathique.

Une étude a permis d'observer que la réponse contractile exagérée lors de l'exposition aux agonistes α_2 -adrénérgiques et au froid chez les patients avec phénomène de Raynaud (en comparaison avec des sujets sains) est associée à une activité augmentée de la tyrosine kinase (PTK). Cette vasoconstriction pourrait être renversée par utilisation de genistéine, un inhibiteur de la PTK. La tyrosine kinase est un des facteurs de la cascade biochimique intracellulaire réglant le niveau de contraction de la cellule musculaire lisse.

D'autre part, l'exposition au froid peut causer des dégâts tissulaires majeurs, ceci par un effet direct du froid sur les vaisseaux sanguins cutanés.

Un mécanisme indirect intervient également. Il y a réduction du flux sanguin capillaire par hyperviscosité sanguine, ce qui entraîne une stase et par la suite une coagulation. Il s'ensuit une activation et une agrégation plaquettaire favorisant l'apparition des lésions endothéliales vasculaires.

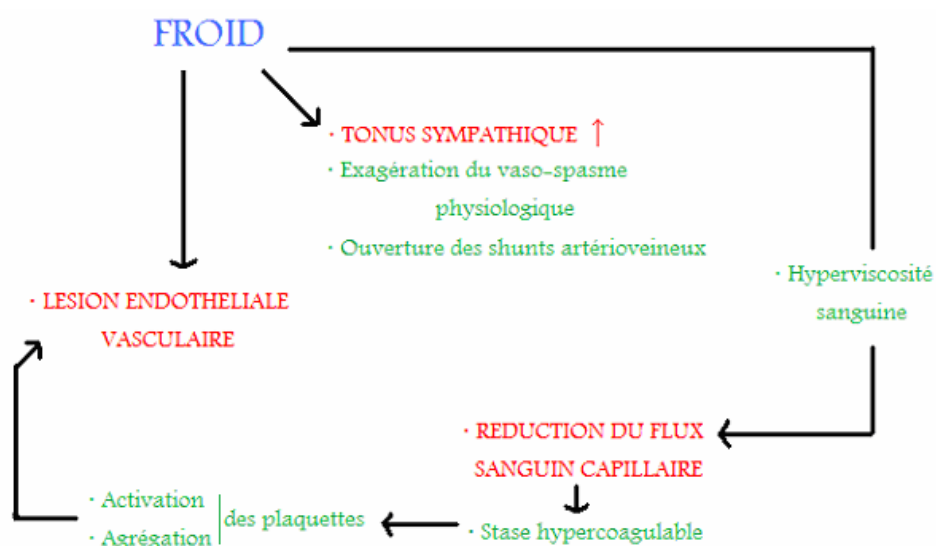


Figure II.5 : La physiopathologie du phénomène de Raynaud lors d'une exposition au froid

III. LES PRINCIPALES ETIOLOGIES DU SYNDROME

III.1. Le phénomène de Raynaud unilatéral

L'organicité est certaine, c'est-à-dire qu'il y a forcément un dysfonctionnement au niveau d'un organe. Le phénomène de Raynaud peut être localisé sur un seul membre, lors de certains syndromes, traumatismes ainsi que certaines expositions qui sont à l'origine de ce trouble circulatoire.

III.1.1. Les phénomènes de Raynaud d'origine professionnelle

III.1.1.1. *Le syndrome vibratoire (36, 42, 67)*

Le syndrome vibratoire est la première cause professionnelle de phénomène de Raynaud, loin devant les causes toxiques ou traumatiques. Il est lié à l'utilisation habituelle et cumulative des outils vibrants ainsi qu'à la manipulation de pièces ou d'objets soumis à des vibrations.

La prévalence et la gravité des différents troubles occasionnés dépendent de la quantité de vibrations reçues, elle-même fonction de l'intensité de la vibration et de la durée quotidienne et totale cumulée. Plusieurs facteurs de risque sont liés à ce syndrome (tableau III.1). Cela concerne de nombreux secteurs d'activité (bûcherons travaillant à la tronçonneuse, ouvriers utilisant un marteau-piqueur,...).

Les signes cliniques se définissent par l'ensemble des manifestations périphériques associant notamment une atteinte vasculaire intitulée « syndrome des doigts blancs ». Mais aussi des perturbations sensitives ou motrices, avec des engourdissements et des picotements, voire une réduction permanente de la perception sensitive provoquant une maladresse dans l'exécution des gestes fins. Il y a également des perturbations musculo-squelettiques se manifestant par des douleurs, une raideur et des limitations articulaires, une faiblesse musculaire et une diminution de la force de préhension de la main. Des atteintes des os de la main, telles que l'ostéonécrose du semi-lunaire ou du scaphoïde, ainsi que des lésions arthrosiques dans le coude et l'épaule ont été décrites.

Ainsi l'ensemble de ces manifestations affecte à la fois la circulation sanguine, les nerfs, les os, les articulations, les muscles et les tissus de la main ou des membres supérieurs.

Cependant, le phénomène de Raynaud est la manifestation la plus typique de ce syndrome. Généralement, le blanchissement débute à la phalange distale des doigts exposés aux vibrations et

progresses jusqu'à leur base selon l'exposition aux vibrations. Le trouble est surtout localisé aux trois doigts médians, le pouce étant épargné dans la majorité des cas. Cependant, la manière dont la machine est tenue influence la clinique, et peut entraîner l'atteinte préférentielle de certains doigts. Le phénomène de Raynaud peut être unilatéral, mais également dans certains cas, bilatéral au niveau des mains, avec une prédominance du côté de la main tenant l'outil.

La période de latence entre le début de l'exposition aux outils vibrants et l'apparition des doigts blancs varie entre quelques mois et quelques années.

Les cas graves peuvent conduire à une cyanose permanente des doigts avec évolution vers la nécrose et la gangrène dans 1% des cas.

En ce qui concerne la physiopathologie, il s'agit des mêmes mécanismes décrits dans la partie II de ce travail avec notamment une hyperactivité sympathique et des altérations des artères digitales. Dans les formes sévères et évoluées, des altérations anatomiques des artères digitales ont été constatées avec une hypertrophie de la couche musculaire lisse et un épaississement de l'intima pouvant aboutir à une réduction de la lumière vasculaire et à des thromboses.

Tableau II	
Facteurs de risque liés au syndrome vibratoire	
Caractéristiques des vibrations	<ul style="list-style-type: none"> • Intensité (accélération efficace, pondération ou non) • Fréquence (spectre, fréquences dominantes) • Direction (axes Xh, Yh, Zh)
Outils et procédés	<ul style="list-style-type: none"> • Design de l'outil (portatif, fixe) • Type d'outil (percussif, rotatif, rotoperçant, alternatif) • Entretien de l'outil • Utilisation ou tâches • Matériel usiné
Conditions d'exposition	<ul style="list-style-type: none"> • Durée (quotidienne, annuelle) • Profil d'exposition (continue, intermittente, période de repos, dépôt ou conservation en main de la machine pendant les pauses) • Durée d'exposition cumulative
Conditions environnementales	<ul style="list-style-type: none"> • Température ambiante • Débit d'air • Humidité • Bruit • Réponse dynamique du système main-bras • Impédance mécanique • Transmissibilité de la vibration • Énergie absorbée
Méthodes de travail, formation et caractéristiques individuelles	<ul style="list-style-type: none"> • Forces de préhension et de poussée déployées • Posture (angles du poignet, du coude et de l'épaule) • Posture du corps • État de santé • Formation des travailleurs • Hâbleries • Usage de gants • Susceptibilité individuelle

Tableau III.1 : Facteurs de risque liés au syndrome vibratoire (67)

Il existe vraisemblablement une sensibilité individuelle particulière aux effets vasculaires des vibrations. En effet, la vasoconstriction artériolaire digitale provoquée par les vibrations est plus importante chez les sujets atteints de phénomène de Raynaud idiopathique. Le tabac est sans aucun doute un facteur favorisant.

Par ailleurs, certains stimuli autres que les vibrations sont capables d'induire une vasoconstriction périphérique par le biais du système sympathique et doivent être considérés comme des facteurs étiologiques possibles du phénomène de Raynaud. Il s'agit de facteurs liés à l'activité (travail répétitif, force de préhension, extension et flexion du poignet, position debout, travail en hauteur,...) et les facteurs liés aux conditions environnementales (température ambiante, humidité, bruit, stress sonore,...).

Le cumul de ces différents facteurs majore le risque de vasoconstriction. En effet, des bruits intenses, en combinaison avec les vibrations et le froid, provoquent une vasoconstriction plus forte que les vibrations et le froid seuls.

Cependant, il est important de rappeler que le froid agit surtout comme facteur déclenchant essentiel des désordres vasospastiques chez les sujets exposés aux vibrations.

Pour évaluer la sévérité fonctionnelle des atteintes, il faut se baser sur l'échelle de Stockholm (tableau III.2).

Classification des signes fonctionnels observés dans les syndromes des vibrations - Atelier de Stockholm 1987		
Type d'atteinte	Gravité	Description/Symptôme
<i>Vasculaire</i>		
0		Aucun signe ou symptôme
1	légère	Raynaud occasionnel touchant uniquement le bout d'un ou plusieurs doigts
2	modérée	Raynaud occasionnel touchant les 2 dernières phalanges (plus rarement la première) d'un ou plusieurs doigts
3	sévère	Raynaud fréquent touchant toutes les phalanges de plusieurs doigts
4	très sévère	Identique à 3 mais avec troubles trophiques touchant les extrémités digitales
<i>Sensitive</i>		
0		Exposition aux vibrations mais pas de symptômes
1	légère	Engourdissements intermittents avec ou sans picotements
2	modérée	Engourdissements intermittents ou permanents avec diminution de la sensibilité
3	sévère	Engourdissements intermittents ou permanents, réduction de sensibilité tactile et (ou) troubles de dextérité
Chaque main doit être étudiée séparément.		

Tableau III.2 : Echelle de Stockholm permettant la classification du phénomène de Raynaud induit par les vibrations

Elle distingue à la fois les troubles vasculaires et les risques de neuropathie permettant le classement du phénomène de Raynaud induit par les vibrations en quatre stades symptomatiques. Le stade est déterminé séparément pour chaque main, en fonction de la fréquence des crises, du nombre de doigts atteints et de la topographie de l'atteinte.

Le degré de l'atteinte est indiqué par le type d'atteinte des deux mains (L=gauche et R=droite) ainsi que le nombre de doigts affectés pour chaque main, signalé entre parenthèse, par exemple : 1L(1) / 2R(3).

En ce qui concerne l'évolution de ces symptômes, des études cliniques et épidémiologiques ont démontré leur réversibilité à la suite de la réduction ou de la cessation de l'exposition aux vibrations. Cependant ceci peut être compromis s'il existe des conditions défavorables telles que l'hypersensibilité constitutionnelle au froid, l'artériosclérose, le tabagisme, la prise de médicaments et d'autres facteurs environnementaux comme le froid, le bruit ou le stress. D'autre part, l'âge, la durée d'exposition et la gravité des troubles vasculaires au moment du retrait peuvent influencer cette réversibilité qui peut être inversement proportionnelle à ces différents facteurs. Pour les symptômes neurologiques, ils sont moins facilement réversibles par rapport aux troubles vasculaires.

Le syndrome des vibrations est reconnu comme une maladie professionnelle (tableau n°69 du régime général de la sécurité sociale créé en 1980, mis à jour en 1991) sous réserve d'une exposition d'au moins 5 ans.

Un traitement vasodilatateur peut améliorer les phénomènes vasomoteurs. La prévention reste le meilleur des traitements, avec notamment le choix d'outils moins vibrants, le port de gants antivibratoires, une limitation de la durée d'exposition aux outils vibrants, mais également le port de mitaines chauffantes et de vêtements chauds pour limiter les crises.

III.1.1.2. Le syndrome du marteau hypothénar (36, 37, 44, 79)

Le syndrome du marteau hypothénar est secondaire à l'exposition de la main aux traumatismes répétés quand elle sert d'outil de percussion directe lors du travail manuel ou de certains sports tels que le base-ball, le volley-ball, le karaté, le badminton, le VTT,... Pour le travail manuel, les professions les plus exposées concernent le bâtiment (maçons, couvreurs), la métallurgie, la menuiserie et l'ébénisterie, mais aussi les mécaniciens, les ouvriers agricoles,...

L'incidence de ce syndrome est seulement de 1,7% dans une population avec le phénomène de Raynaud.

Le terme « hypothénar » désigne la saillie que forment à la partie interne de la paume de la main les trois muscles courts moteurs du petit doigt.

Ces traumatismes entraînent des lésions artérielles, notamment au niveau de la terminaison de l'artère ulnaire, anciennement dénommée artère cubitale, et de l'arcade palmaire superficielle qui sont les plus exposées (figure III.1). L'artère ulnaire amène du sang oxygéné vers la main.



Figure III.1 : Représentation de l'artère ulnaire et de l'arcade palmaire superficielle (79)

Les traumatismes répétés ou même parfois violents vont altérer la paroi de ces artères pour créer une dysplasie pariétale et constituer un anévrisme qui peut se thromboser plus ou moins complètement. Ceci correspond à une source de petites embolies qui vont migrer dans les artères digitales dépendant de l'arcade palmaire superficielle, singulièrement des 3 ou 4 derniers doigts de la main.

Le tableau clinique le plus souvent rencontré est celui d'un phénomène de Raynaud atypique par sa sévérité avec persistance entre les crises asphyxiques d'une cyanose douloureuse. Les signes d'ischémie touchent préférentiellement les 3 ou 4 derniers doigts de la main avec parfois la présence d'hémorragies sous-unguéales. L'évolution vers les troubles trophiques est souvent rapide : gangrène pulpaire ou péri-unguéale hyperalgique.

L'affection peut également se limiter à un simple phénomène de Raynaud non compliqué, ce qui est beaucoup plus rare.

Ces symptômes touchent surtout la main qui est exposée aux traumatismes.

Un traitement chirurgical permet l'exérèse de l'anévrisme parfois douloureux et ainsi de supprimer la source d'embolie. Dans un même temps, une sympathectomie périartérielle est réalisée et, dans certains cas, une reconstruction par pontage veineux entre l'artère ulnaire et l'arcade palmaire est possible.

Cependant un bon pronostic est également réalisé avec le traitement médicamenteux qui fait appel aux vasodilatateurs associés aux anticoagulants ou antiagrégants. Les fibrinolytiques par voie intra-artérielle sont aussi utilisés avec succès. L'abstention thérapeutique est également possible, surtout si le patient est asymptomatique et l'anévrisme petit.

Le syndrome du marteau hypothénar peut être pris en charge par la sécurité sociale sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans. Cette durée de prise en charge est de un an.

III.1.1.3. Les autres phénomènes de Raynaud d'origine professionnelle (36)

L'exposition au chlorure de vinyle peut induire un phénomène de Raynaud, ce qui est de nos jours historique grâce aux mesures de protection imposées par le décret du 12 mars 1980. La polymérisation de ce produit de synthèse est à l'origine d'une famille de matières plastiques. Ainsi les ouvriers travaillant à cette polymérisation étaient les plus touchés par la maladie. Ce phénomène de Raynaud était présent chez un tiers des ouvriers exposés à ce produit.

L'exposition à la silice est également un événement à risque pour le phénomène de Raynaud évoluant souvent par la suite en une sclérodémie. L'affection se rencontre chez les mineurs, mais aussi chez les fondeurs, sableurs, travailleurs de la pierre, prothésistes dentaires,... Ces troubles sont reconnus comme affections professionnelles indemnisables depuis le décret du 23 décembre 1992.

Les phénomènes de Raynaud d'origine professionnelle représentent une part non négligeable de patients. En effet, il ne faut pas oublier les professions s'effectuant en milieu froid telle que le travail en chambre froide, dans les rayons froids des grands magasins, les fleuristes,...

III.1.2. Le syndrome du canal carpien (3, 44)

Le syndrome du canal carpien touche principalement les femmes avec un pic d'incidence vers 55-60 ans.

Le canal carpien, formé par les petits osselets du carpe qui ont la forme d'une gouttière, est le lieu de passage du nerf médian. Le ligament annulaire antérieur du carpe, très épais, présent en avant de cette gouttière, assure sa fermeture.

Le nerf médian conduit la sensibilité du pouce et des 2 ou 3 doigts voisins et commande certains muscles de la base du pouce. Au niveau du poignet et du talon de la main, il rejoint la paume et les doigts en passant, avec les tendons fléchisseurs des doigts dans ce canal carpien.

La physiopathologie n'est pas complètement élucidée. Selon certaines études, le syndrome se caractérise par une augmentation de la pression dans ce canal, comme si son contenu se retrouvait à l'étroit, ce qui perturbe la conduction du nerf médian à l'endroit où il est comprimé par le ligament. Dans la forme chronique, cette compression peut aboutir à la destruction complète de ce nerf de façon irréversible.

Une théorie démontre également qu'une ischémie serait à l'origine d'un manque d'approvisionnement en sang menant à l'épuisement de substances nutritives et d'oxygène au nerf, ce qui entraînerait la perte de sa capacité à transmettre des impulsions.

Les causes sont multiples. Certaines professions présentent un risque plus élevé. Il s'agit des professions nécessitant de la force, l'utilisation d'outils vibrants, un travail répété,... D'autres causes d'origine non professionnelle sont impliquées (tableau III.3).

A. Local causes
<ul style="list-style-type: none"> • Inflammatory: e.g. tenosynovitis, histoplasma fungal infection, hypertrophic synovium • Trauma: e.g. Colles' fracture, dislocation of one of the carpal bones • Tumours: e.g. Haemangioma, cyst, ganglion, lipoma, neuroma etc. • Anatomical anomalies: e.g. thickened transverse carpal ligament, bony abnormalities, abnormal muscle bellies, persistent median artery etc.
B. Regional causes
<ul style="list-style-type: none"> • Osteoarthritis • Rheumatoid arthritis • Amyloidosis • Gout
C. Systemic causes
<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes • Obesity • Hypothyroidism • Pregnancy • Menopause • Systemic lupus erythematosus • Scleroderma • Dermatomyositis • Renal failure • Long-term haemodialysis • Acromegaly • Multiple myeloma • Sarcoidosis • Leukemia • Alcoholism • Haemophilia

Tableau III.3 : Les diverses causes non-professionnelles du syndrome du canal carpien (3)

Ces causes peuvent être d'origine locale, lors d'une fracture, d'un traumatisme ou régionale si la personne est atteinte d'une polyarthrite rhumatoïde, d'une crise de goutte. De nombreuses autres causes d'origine systémique sont impliquées et concernent notamment l'état physiopathologique de l'individu, tel que le diabète, l'obésité, l'hypothyroïdie, la ménopause, mais également les maladies systémiques telles que le lupus érythémateux systémique, la sclérodermie,...

La consommation d'alcool, de tabac ou de caféine serait un facteur de risque dans la survenue d'un syndrome du canal carpien.

Les symptômes les plus souvent rencontrés sont dans un premier temps des engourdissements et des picotements. Puis apparaissent de véritables douleurs à la main, avec souvent des irradiations vers l'avant-bras, le coude ou même l'épaule. Des paresthésies nocturnes peuvent survenir, réveillant le patient.

Cela peut atteindre un seul doigt ou plusieurs. Ce sont souvent les trois premiers doigts qui sont touchés.

Dans les formes évoluées, il peut y avoir une gêne pour réaliser des mouvements fins de la vie quotidienne tels que boutonner ses vêtements, ramasser les petits objets,...

Le syndrome peut s'accompagner d'une hypersensibilité au froid, et parfois d'un phénomène de Raynaud touchant préférentiellement les trois premiers doigts de la main. Il survient du même côté que les troubles neurologiques.

Il existe une forme aiguë et une forme chronique. La forme aiguë est rare, elle est due à une rapide et soudaine augmentation de pression dans le canal carpien, ce qui peut être la conséquence d'une fracture du radius, d'une brûlure, d'une coagulopathie, d'une infection locale ou aussi d'une injection locale. La forme chronique est la plus courante et peut durer des mois, voire des années.

En ce qui concerne la prise en charge thérapeutique, l'abstention thérapeutique est la règle pour les formes mineures. Si les douleurs sont importantes et que les signes ont débuté depuis moins d'un an, des infiltrations de corticostéroïdes au poignet, autour du nerf médian sont réalisées. Elles soulagent la douleur mais ne font pas disparaître les symptômes. Par ailleurs, il ne faut pas les répéter trop souvent pour éviter de fragiliser et d'atrophier les tendons autour du nerf.

Dans les formes plus graves, l'intervention chirurgicale peut être indiquée. Elle a pour but de décompresser le nerf médian en sectionnant le ligament épais qui le recouvre.

III.1.3. Le syndrome du défilé thoraco-brachial (11, 20)

Le syndrome du défilé thoraco-brachial est une affection causée par la compression des nerfs et des vaisseaux sanguins entre le cou et les épaules (figure III.2). Il s'agit de l'artère et de la veine sous-clavière et des racines primaires du plexus brachial à leur émergence du thorax (C₅ à D₁).

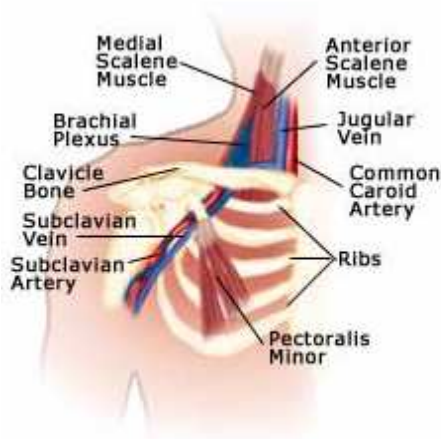


Figure III.2 : Représentation anatomique de la région entre le cou et les épaules (11)

Une anomalie anatomique congénitale, un facteur postural ou un traumatisme sont les 3 causes principales. Certains auteurs ont même souligné la nécessité de la coexistence de deux de ces facteurs étiologiques. L'anomalie congénitale peut être une côte cervicale surnuméraire ou une apophyse transverse de la vertèbre C₇ proéminente au niveau des scalènes qui sont les muscles dans la région du cou.

La perte d'élasticité des tissus avec l'âge explique sans doute que, malgré l'origine congénitale de la plupart des anomalies, les troubles n'apparaissent souvent qu'après 30 ou 40 ans.

Les symptômes sont assez variables, puisque chacun de ces éléments, artère, veine et nerf, peuvent être comprimés séparément ou ensemble.

Ce syndrome peut se manifester par des symptômes vasomoteurs. Un phénomène de Raynaud unilatéral ou asymétrique apparaît lorsqu'il y a une compression vasculaire entraînant une ischémie et des thromboses veineuses ou artérielles. Lorsque ce syndrome est lié à la compression des structures nerveuses, il se présente sous la forme d'un déficit moteur, d'une amyotrophie de la main, des paresthésies intermittentes positionnelles. La forme purement neurologique est rare et

l'évolution est lentement progressive. La douleur reste le symptôme dominant. A la différence du syndrome du canal carpien, les troubles n'apparaissent pas spécifiquement la nuit.

Il est fréquent chez les personnes travaillant les membres en suspension comme les masseurs kinésithérapeutes, les coiffeurs, les musiciens,... Mais également pour certains travaux qui exigent des postures contraignantes et soutenues, notamment le transport de charges lourdes pour les épaules, l'étirement des épaules vers l'arrière et vers le bas. Toutes ces positions peuvent causer l'inflammation des muscles et des tendons dans les épaules et le haut des bras, ce qui comprime les nerfs et les vaisseaux sanguins entre le cou et les épaules.

Par ailleurs, il a été démontré que ce syndrome peut être la complication de certaines chirurgies, notamment lorsque les patients sont installés de façon prolongée en décubitus ventral, les épaules en abduction, comme par exemple lors d'une intervention chirurgicale pour une scoliose.

Dans 80% des cas, le traitement conservateur donne un résultat favorable. Des conseils sont donnés au patient quant aux attitudes qui peuvent accentuer la compression. Il peut y avoir une prescription d'anti-inflammatoires pour réduire la douleur et l'inflammation. La rééducation de la ceinture scapulaire est conseillée, il s'agit de petits exercices à faire soi-même à domicile d'une durée de 10 minutes, deux fois par jour.

Si les symptômes persistent, il devient parfois nécessaire d'avoir recours à la chirurgie qui consiste en la résection de la première côte, mais elle est réservée à des indications très spécifiques.

Cependant, de nombreux documents contestent l'implication du syndrome du canal carpien et du défilé thoraco-brachial dans la survenue du phénomène de Raynaud. Par contre, ceux-ci sembleraient jouer un rôle de facteur aggravant, capable d'augmenter la sévérité et d'influencer la topographie du phénomène. Ainsi ces deux étiologies sont encore discutées.

III.2. Le phénomène de Raynaud bilatéral asymétrique

Le tableau clinique évoque une organicité probable, c'est-à-dire qu'il n'y a pas forcément un dysfonctionnement au niveau d'un organe. Les deux principaux diagnostics qui doivent être évoqués sont les connectivites et les vascularites.

III.2.1. Les connectivites (13, 34, 48, 62)

Les connectivites sont des maladies polysystémiques de cause inconnue, qui mettent en jeu des mécanismes auto-immuns. Elles représentent une des principales causes du syndrome de Raynaud. En effet, celui-ci est observé dans de nombreuses connectivites avec une fréquence élevée, comme le montrent ces chiffres :

- 95% des cas de sclérodermies systémiques
- 30% des cas de lupus érythémateux disséminé
- 20 à 30 % des cas de dermatomyosite
- 20% des cas de syndrome de Sjögren
- 5 à 10% des cas de polyarthrite rhumatoïde

Le phénomène de Raynaud est pratiquement toujours présent lors d'une sclérodermie systémique. De plus, il est l'un des symptômes les plus précoces de cette connectivite. Pour les autres connectivites, ce phénomène de Raynaud est observé dans le cours évolutif de la maladie, et non dans les premiers symptômes.

Par ailleurs, pour le lupus érythémateux disséminé et la polyarthrite rhumatoïde, la prévalence du phénomène de Raynaud est pratiquement la même que dans la population générale. Il dépend donc plus des conditions climatiques environnantes que de la maladie elle-même. Ainsi, seule la sclérodermie systémique sera détaillée ici, même si elle ne représente pas la plus fréquente des connectivites.

Les sclérodermies constituent un groupe hétérogène de maladies de causes inconnues caractérisées par un épaississement fibreux du derme. Il existe une classification en sclérodermie localisée et systémique. Seulement ces dernières, les sclérodermies systémiques, sont associées au phénomène de Raynaud ainsi qu'à une atteinte des organes internes du corps.

La sclérodermie systémique se traduit donc à la fois par des lésions de fibrose et une hyperactivité vasculaire caractérisée par des oblitérations vasculaires au niveau des artérioles et des

microvaisseaux. La physiopathologie est encore mal comprise. Il s'agit d'un dysfonctionnement à la fois des fibroblastes, des cellules endothéliales et des cellules du système immunitaire (figure III.3).

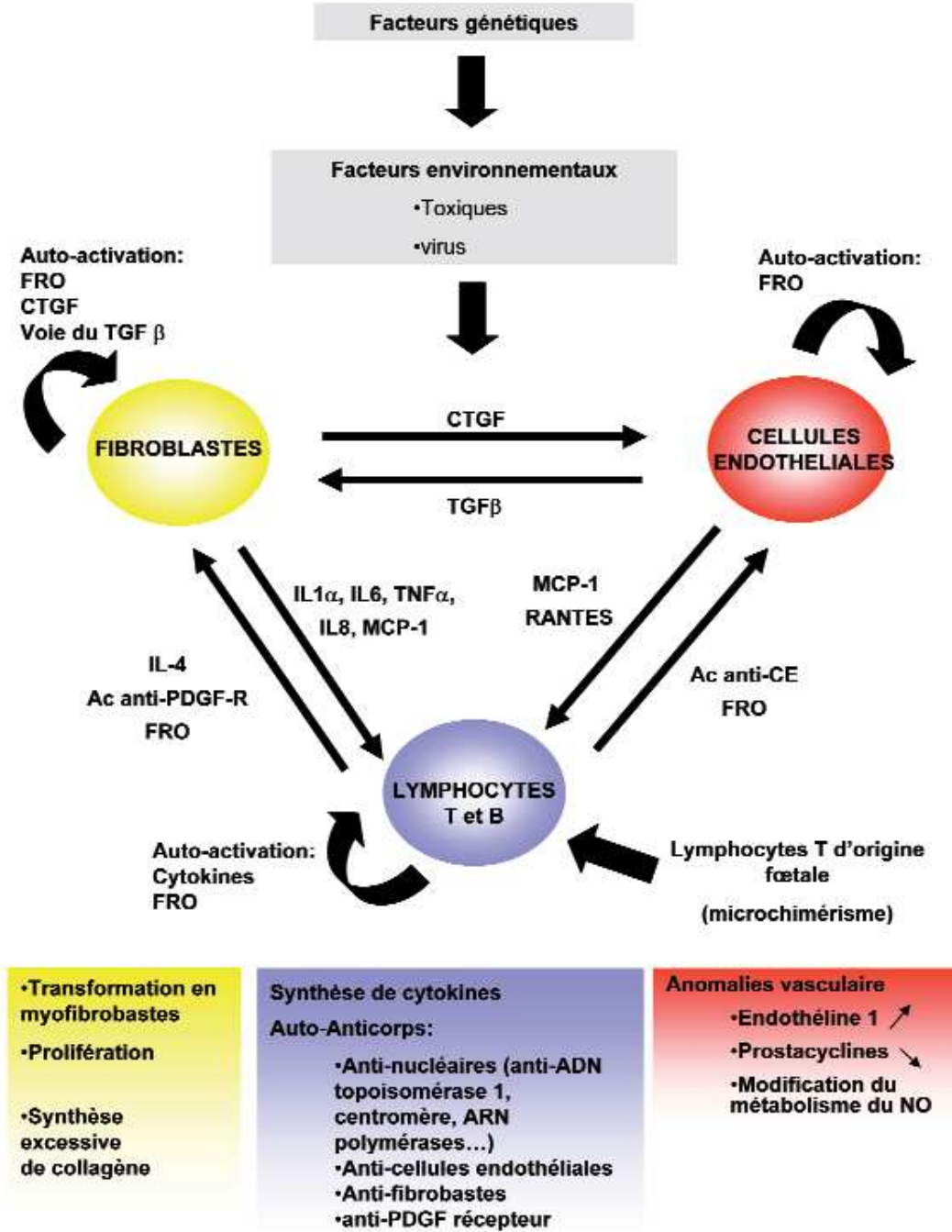


Figure III.3 : Les interactions entre fibroblastes, cellules endothéliales (CE) et lymphocytes (62)

- Le dysfonctionnement des fibroblastes

Chez les patients atteints de sclérodémie systémique, l'accumulation de collagène dans le derme est constante, montrant un dysfonctionnement des fibroblastes. Ces cellules participent au renouvellement du collagène.

Ce dysfonctionnement se caractérise par une activation incontrôlée de la voie du Transforming Growth Factor- β (TGF- β). Cette voie participe à la régulation de la transcription de certains gènes, en particulier du gène codant pour le procollagène. Le TGF- β est synthétisé par les fibroblastes et les cellules endothéliales. Une comparaison entre fibroblastes de sujets sains et de sujets atteints de cette maladie montre que chez les sujets malades la transcription a quand même lieu, même en l'absence de stimulation par le TGF- β . D'autre part, un défaut d'expression de l'élément inhibiteur de cette cascade de signalisation a été mis en évidence chez les sujets malades.

Il y a aussi une synthèse inadaptée de Connective Tissue Growth Factor (CTGF). Le gène CTGF est impliqué dans des fonctions cellulaires essentielles telles que la réparation et le contrôle de la croissance cellulaire, mais aussi dans des processus pathologiques comme la fibrose. Au cours de la sclérodémie systémique, les fibroblastes synthétisent de grandes quantités de CTGF, entraînant une dérégulation de la croissance des cellules endothéliales et des fibroblastes ainsi qu'un excès de synthèse de collagène entretenant le processus de fibrose.

Par ailleurs, les fibroblastes synthétisent de grande quantité de radicaux libres et de peroxyde d'hydrogène qui sont des formes réactives de l'oxygène (FRO). Celles-ci stimulent la prolifération des fibroblastes et la synthèse du collagène. De plus, elles auraient un rôle dans le phénomène d'hyperactivité vasculaire responsable d'un phénomène de Raynaud. Par leur intermédiaire, il y aurait formation d'anions superoxydes qui sont toxiques.

Des facteurs extrinsèques peuvent également activer les fibroblastes comme les concentrations élevées d'interleukine 4, une cytokine profibrosante. Ces facteurs sont retrouvés dans le plasma et le derme de malades atteints de sclérodémie systémique.

- Le dysfonctionnement des cellules endothéliales

La sclérodémie systémique est une maladie de l'endothélium caractérisée par un remaniement des parois artériolaires qui conduit à un rétrécissement de la lumière et à une ischémie en aval. Des ischémies répétées entraînent des changements dans le métabolisme cellulaire, à l'origine d'une génération de formes réactives de l'oxygène en excès, ayant un rôle dans le développement de la sclérodémie.

Les concentrations plasmatiques d'endothéline-1 sont élevées au cours de cette maladie, concourant au développement de ces phénomènes ischémiques distaux. De plus, cette hormone

vasoconstrictrice pourrait stimuler la prolifération de fibroblastes et la synthèse du collagène. Les concentrations de prostacycline vasodilatatrice sont diminuées par rapport aux sujets sains.

Quand au NO, il a un rôle ambigu. En effet, par son rôle vasodilatateur, il apporte un effet bénéfique lors d'une vasoconstriction. Par contre, il peut interagir avec d'autres formes réactives de l'oxygène provoquant des lésions cellulaires irréversibles. Son rôle dans la sclérodémie systémique semble dépendant des conditions locales de sa libération.

- Le dysfonctionnement des cellules du système immunitaire

Enfin, il survient des anomalies de l'immunité cellulaire, en particulier un recrutement cutané de lymphocytes qui s'effectue en partie par les MCP-1 qui sont des chémokines sécrétées par les fibroblastes.

Les lymphocytes T interagissent localement avec les fibroblastes et les cellules endothéliales, cette interaction est médiée par la sécrétion de cytokines. D'autre part, les lymphocytes B des patients atteints de sclérodémie semblent anormalement activés et surexprimés. Ils ont plusieurs rôles : ce ne sont pas seulement des cellules productrices d'AC mais aussi des cellules présentatrices d'Ag et capables de produire de l'IL-6 qui peut stimuler directement les fibroblastes.

Des auto-anticorps sont détectables dans le sérum de la majorité des patients sclérodermiques. Il s'agit d'auto-anticorps anti-cellules endothéliales (Ac anti-CE), anti-fibroblastes, anti-nucléaires et anti-PDGF récepteurs. Le récepteur au PDGF, le PDGF-R (Platelet Derived Growth Factor) a un rôle dans la stimulation de la croissance, la survie et la prolifération de nombreux types cellulaires.

En ce qui concerne l'étiologie, le rôle de facteurs environnementaux, infectieux et toxiques, ainsi que des facteurs génétiques semblent nécessaires à l'instauration des différentes interactions pathologiques et au développement de la maladie. L'exposition à des particules de silice, aux polymères de chlorure de vinyle et à des solvants organiques est à risque. Pour les facteurs infectieux, deux virus sont impliqués, le parvovirus B19 et le CMV.

La présence d'antécédents familiaux de sclérodémie représente actuellement le plus important facteur de risque de développer la maladie.

Pour résumer la physiopathologie, les fibroblastes, stimulés par des cytokines (notamment l'IL-4), des formes dérivées de l'oxygène (FRO) et des anticorps, acquièrent un phénotype particulier de myofibroblastes et synthétisent de grandes quantités de collagène. Ils participent aux

lésions des cellules endothéliales, conjointement aux lymphocytes T et B, aboutissant à une dérégulation du tonus vasculaire.

Au niveau de la clinique, il s'agit des maladies débutant par un phénomène de Raynaud inhabituellement sévère, et d'une sclérose cutanée diffuse des doigts des mains.

Le phénomène de Raynaud précède souvent de quelques mois, voire quelques années, la sclérose cutanée. Il constitue presque toujours le premier signe de la maladie, permettant d'établir un diagnostic précoce de la sclérodermie. Son aggravation récente doit attirer l'attention.

Ce phénomène de Raynaud se caractérise par des crises qui se renouvellent de plus en plus fréquemment et d'une durée de plus en plus longue. Le caractère saisonnier disparaît : en effet, il peut survenir des crises estivales et parfois à des températures ambiantes lors du contact avec un objet froid par exemple. De plus, lors d'une crise, le réchauffement doit être de plus en plus prolongé afin que cette crise cesse, expliquant sa durée qui peut s'étendre au-delà de 15 minutes.

Ce vasospasme atteint les deux mains systématiquement. Il touche tous les doigts, y compris les pouces, ainsi que toutes les phalanges et la paume de la main. Il atteint très souvent les pieds, plus rarement le visage (nez, oreilles, langue). Il peut apparaître des ulcérations digitales qui peuvent aboutir dans leur forme extrême à des nécroses digitales dues à la privation d'oxygène.

L'atteinte vasculaire se manifeste également par une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et par une crise sclérodermique rénale.

D'autres organes profonds différents de la peau peuvent être atteints, il s'agit en particulier des poumons, du tractus gastro-intestinal, des reins, du cœur, des articulations et des muscles.

La prise en charge des troubles trophiques au cours d'un phénomène de Raynaud secondaire à la sclérodermie est difficile. Un traitement médicamenteux vasodilatateur est mis en place.

Avec la meilleure connaissance de la physiopathologie, de nouvelles approches thérapeutiques sont à l'étude. Parmi celles-ci, il y a la greffe de cellules souches périphériques après conditionnement par le cyclophosphamide, des molécules anti-fibrosantes comme les Ac anti-TGF- β , anti-CTGF et l'imatinib. Ce dernier est un inhibiteur puissant de la tyrosine kinase, son action anti-fibrosante a été démontrée sur des cultures cellulaires et dans une fibrose expérimentale chez le rat. Parmi les approches thérapeutiques, il y a également les molécules anti-inflammatoires et/ou immunosuppressives comme les anti-TNF- α , le rituximab, le tacrolimus ou le sirolimus.

III.2.2. Les vascularites (44, 58, 81)

Les vascularites sont des maladies rares se caractérisant par une atteinte inflammatoire des vaisseaux sanguins artériels, capillaires et veineux. Cela entraîne une altération de la paroi vasculaire, conduisant à des sténoses ou à des occlusions vasculaires.

La maladie de Buerger qui fait partie de ces vascularites est reconnue comme une artériopathie inflammatoire. Elle touche plutôt les personnes jeunes avec un tabagisme très important. Au moment du diagnostic, 95% des personnes atteintes fument ou ont arrêté récemment. Le rôle du tabac (consommation ou exposition) est prépondérant dans le déclenchement et dans l'évolution de la maladie.

L'atteinte concerne les artères de petits et de moyens calibres, ainsi que les veines des extrémités des membres supérieurs et inférieurs.

Les manifestations artérielles se caractérisent par la claudication intermittente de la plante du pied qui est le signe fréquent, précoce et relativement spécifique de la maladie. Il peut y avoir un phénomène de Raynaud caractérisant une ischémie distale des membres supérieurs. Des nécroses très douloureuses peuvent apparaître siégeant à l'extrémité distale d'un doigt ou d'un orteil, pouvant évoluer vers la gangrène.

Le tableau clinique n'est pas aussi typique, ainsi d'autres manifestations peuvent être présentes. Il s'agit notamment de manifestations neurologiques avec des anomalies de la sensibilité. Les douleurs des doigts et des orteils sont intenses comparativement à l'étendue. Il peut y avoir des manifestations veineuses avec des thromboses veineuses qui sont le plus souvent superficielles et migratrices, et des manifestations rhumatologiques. Tous les symptômes sont liés à une mauvaise circulation sanguine dans les membres.

Si le patient fume, l'arrêt total du tabac est une des premières étapes, essentielle dans le traitement. Les agents anti-inflammatoires (corticostéroïdes) se sont révélés bénéfiques dans certaines vascularites mais pas dans la maladie de Buerger. L'iloprost, un anti-ischémique, est un traitement ayant fait ses preuves dans cette maladie. Selon une estimation, sur une période de 5 ans, 15% des personnes atteintes subissent une amputation.

III.3. Les phénomènes de Raynaud d'origine iatrogène

Certains médicaments peuvent induire ou aggraver un phénomène de Raynaud préexistant. Il peut s'agir d'un médicament potentiellement toxique pour les artères mais dont la toxicité n'apparaîtra que lors de la prise d'un autre médicament modifiant son métabolisme hépatique.

Le phénomène de Raynaud d'origine iatrogène ne présente pas de particularité sémiologique par rapport à un phénomène de Raynaud idiopathique. Cependant, il ne comporte souvent qu'une phase syncopale.

III.3.1. Les principaux médicaments impliqués

III.3.1.1. Les bêtabloquants (1, 14, 19, 38, 51)

Le syndrome de Raynaud est l'un des effets indésirables d'un traitement par bêtabloquant. C'est pourquoi ce traitement est contre-indiqué pour les personnes présentant ce syndrome avant son instauration. Pour ces personnes, une autre option thérapeutique doit être envisagée.

Les bêtabloquants sont classés en fonction de l'inhibition plus ou moins sélective des récepteurs adrénergiques β_1 et β_2 . Certains bêtabloquants inhibent à la fois les récepteurs β_1 et β_2 , d'autres seulement les récepteurs β_1 , ceux-ci sont dits cardiosélectifs. Les récepteurs β_2 adrénergiques sont les récepteurs vasculaires que l'on trouve au niveau des territoires distaux dont la stimulation entraîne une vasodilatation.

En fonction de la molécule utilisée, il existe des différences d'incidence au niveau des troubles de la microcirculation. En effet, les bêtabloquants non-cardiosélectifs, tels que le propranolol (Avlocardyl[®]) ou le nadolol (Corgard[®]) ont un effet plus marqué. Par contre, les troubles de la microcirculation sont rares avec les substances cardiosélectives, comme par exemple l'aténolol (Ténormine[®]). De même, il s'observe peu avec les substances à activité sympathomimétique intrinsèque (ASI), pour lesquelles une stimulation de type β persiste.

Il est exceptionnel avec le labétalol (Trandate[®]) et le carvedilol (Kredex[®]) malgré leur action bêtabloquante non cardiosélective car ces molécules présentent également une action alpha-bloquante au niveau des vaisseaux. Au contraire, elles ont un intérêt dans les acrosyndromes induits par les autres bêta-bloquants.

Les valeurs de l'incidence de cet effet indésirable varient considérablement selon les auteurs. Dans une étude, pour un groupe de patients hypertendus, le phénomène de Raynaud est présent chez 50% de ces patients traités par propranolol et chez 35% de ceux traités par l'aténolol, ces valeurs sont très élevées, contre seulement 5% dans une population comparable d'hypertendus traités par méthildopa, un alpha-2 sympathomimétique (14). Tandis que d'autres études rapportent des valeurs allant de 0,5 à 6%, ce qui est beaucoup moins important par rapport à la précédente étude (38).

Les collyres à base de bêtabloquants sont aussi impliqués dans l'apparition de cet effet indésirable. En effet, ils sont absorbés au niveau de la muqueuse oculaire et nasale et diffusent ainsi dans la circulation générale. Ces collyres sont utilisés notamment dans le traitement du glaucome à angle ouvert, avec pour exemple le timolol dont le nom commercial est le Timoptol[®].

Le mécanisme d'action s'expliquerait notamment par l'antagonisme des récepteurs post-synaptiques β_2 , dont la stimulation entraîne une vasodilatation. Cependant, d'autres mécanismes interviennent du fait que même les bêtabloquants cardiosélectifs peuvent induire cet effet indésirable. Actuellement, ils ne sont pas connus mais quelques hypothèses ont été émises. Une des hypothèses est la suivante : il y aurait une diminution du débit cardiaque sous l'action du bêtabloquant, entraînant la diminution de la pression artérielle donc une hypotension artérielle aboutissant à une diminution du débit microcirculatoire, notamment au niveau des extrémités. Une autre hypothèse serait un effet réflexe sympathique vasoconstricteur en réponse à l'effet des bêtabloquants.

Ce phénomène de Raynaud induit par les bêtabloquants est généralement bénin. Il peut s'atténuer avec la poursuite du traitement et n'amène pas forcément à modifier la thérapeutique antihypertensive. Par contre, il est important de respecter ces contre-indications, notamment de ne pas prescrire ce médicament pour les personnes présentant un syndrome de Raynaud.

Le simple refroidissement des extrémités est également observé lors d'un traitement par bêtabloquants. Il est fréquent et souvent peu gênant. Ainsi, les bêtabloquants sensibiliseraient au froid une circulation sanguine déjà anormale. Une étude rétrospective a montré que 40% des patients ayant reçu des bêtabloquants ressentiaient un refroidissement des extrémités contre 18% des patients ayant reçu des diurétiques.

III.3.1.2. Les dérivés de l'ergot de seigle (14, 22, 26)

Les dérivés de l'ergot de seigle sont l'ergotamine, la dihydroergotamine et le méthysergide. Ce sont des antimigraineux qui présentent parmi leurs contre-indications le phénomène de Raynaud.

Le point commun des dérivés de l'ergot de seigle est le noyau lysergique de base, l'ergoline. Ce noyau présente une similarité de structure avec ces 3 amines endogènes : la noradrénaline, la dopamine, la sérotonine (figure III.4).

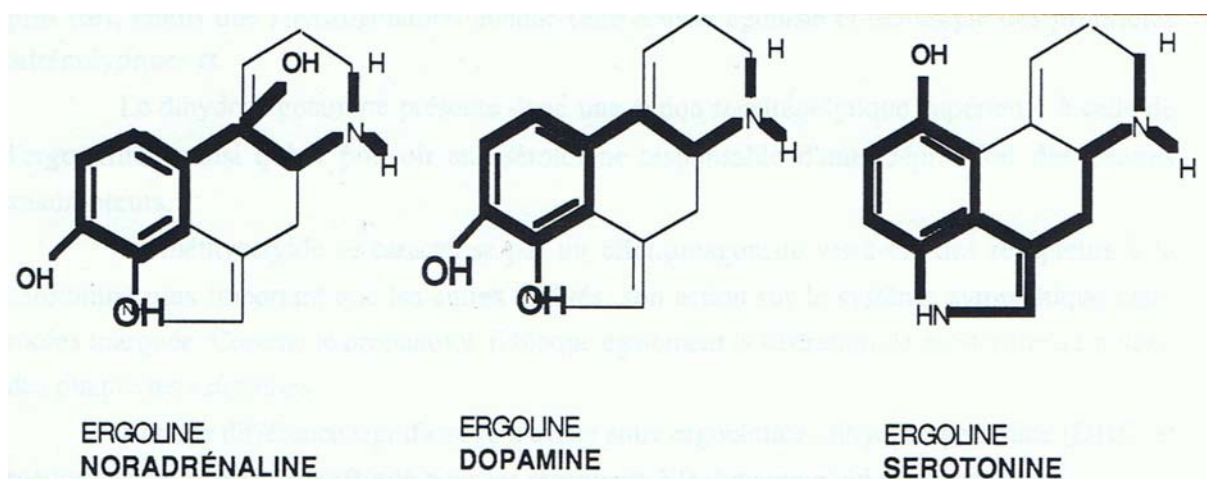


Figure III.4 : La similarité de structure entre ces trois amines endogènes et l'ergoline (22)

Cette parenté structurale peut expliquer l'interférence des différents dérivés de l'ergot de seigle sur les récepteurs spécifiques de ces ligands (tableau III.4). Ils agissent comme des agonistes et/ou antagonistes partiels sur ces récepteurs.

Effets	Ergotamine	Dihydro-ergotamine	Méthysergide
Sérotoninergiques	+++	++	+
Dopaminergiques	+	+	+
a-adrénergiques	+++	++	+
Adrénolytiques	+	+++	+
Anti-sérotoninergiques	+	++	+++

Tableau III.4 : Les affinités des dérivés de l'ergot de Seigle sur les récepteurs (22)

L'ergotamine est présente sur le marché associée à la caféine sous le nom commercial GYNERGENE caféine[®], MIGWELL[®]. Cette association possède une meilleure efficacité vis-à-vis de la crise migraineuse que l'ergotamine seule. Celle-ci provoque la stimulation des récepteurs adrénergiques présents sur les vaisseaux des membres, et accessoirement des récepteurs sérotoninergiques qui sont moins nombreux. Cette stimulation entraîne une vasoconstriction entraînant une diminution du calibre de la lumière de l'artère digitale, à l'origine de la diminution du flux sanguin et du phénomène de Raynaud.

La dihydroergotamine (DHE) est d'origine hémisynthétique suite à l'hydrogénation de l'ergotamine en 9-10. Le profil pharmacologique est ainsi différent de celui de l'ergotamine. Son action vasculaire est moins puissante et sa toxicité nettement plus faible que celle de l'ergotamine, c'est pourquoi elle est prescrite principalement dans le traitement de fond de la migraine. En revanche, avec cette molécule, l'action adrénolytique est nettement plus marquée. La DHE entre en compétition avec la noradrénaline pour les mêmes récepteurs ; cependant, l'action de la DHE est prolongée contrairement à la noradrénaline. L'augmentation du tonus vasculaire est ainsi « prolongée », notamment au niveau du lit vasculaire périphérique.

Le méthysergide est un dérivé hémisynthétique de l'acide lysergique, il est moins prescrit actuellement qu'autrefois en raison des risques de fibrose rétropéritonéale qu'il peut provoquer. Il est dépourvu de toute action vasoconstrictrice par opposition à l'ergotamine et à la DHE. Il s'agit d'un puissant antagoniste de la sérotonine au niveau des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂. Au début de la crise migraineuse, la sérotonine est libérée en grande quantité et exerce une forte action vasoconstrictrice sur les artères intracrâniennes. Ainsi, le méthysergide est utilisé pour son action préventive dans les migraines. Cependant, lors d'un surdosage, il peut survenir des manifestations vasoconstrictrices périphériques. Cet effet secondaire est d'autant plus favorisé lors de l'association médicamenteuse, notamment à un antibiotique tel que les macrolides, à l'exception de la spiramycine.

III.3.1.3. Les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle (26, 38, 76)

Un syndrome de Raynaud est observé chez 25 à 30% des patients prenant un traitement par la bromocriptine, le lisuride ou le pergolide. Ce sont des agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle qui ont comme indication la maladie de Parkinson, l'hyperprolactinémie et l'inhibition de la montée laiteuse ainsi que l'arrêt de la lactation. Le pergolide n'est prescrit que pour la maladie de Parkinson.

Une étude a été réalisée en 1976 sur 45 patients traités par de fortes doses de bromocriptine (20 à 60 mg/j) pour une acromégalie pendant une durée de 1 à 12 mois. Parmi ces patients, 16 ont décrit un phénomène de Raynaud qui était modéré pour la plupart sauf pour 4 d'entre eux pour lesquels une diminution de la posologie a été nécessaire. Ainsi, l'effet vasomoteur a été observé chez 36% des patients.

Ce phénomène a également été observé pour de faible dose de bromocriptine chez deux femmes traitées pour infertilité par hyperprolactinémie.

Dans la majorité des cas étudiés, ce phénomène de Raynaud survient dans les premiers jours du traitement et disparaît dans les 3 semaines qui suivent son interruption. Parfois l'importance des troubles occasionnés peut nécessiter un arrêt du traitement. Pour les patients présentant un phénomène de Raynaud avant la mise en place du traitement, il peut y avoir une aggravation des troubles vasomoteurs lors de son introduction.

La bromocriptine présente une affinité particulière pour les récepteurs alpha-2, localisés sur la musculature lisse vasculaire, avec pour conséquence une vasodilatation. L'effet paradoxal vasoconstricteur reste donc de nature indéterminée. Certains ont suggéré une anomalie génétique métabolique avec réponse vasoconstrictrice.

III.3.1.4. Le sumatriptan (15, 22)

Les triptans sont prescrits pour leur effet antimigraineux. Ce sont des agonistes hautement spécifiques des récepteurs 5-HT₁ à la sérotonine et notamment d'une sous-classe appelée 5-HT_{1D}. Ces récepteurs se situent de façon prédominante dans la paroi des vaisseaux méningés, les triptans exercent donc une vasoconstriction préférentielle sur ces vaisseaux.

Ces molécules proviennent de modifications chimiques de la molécule de sérotonine ; elles ont ainsi une efficacité comparable à la sérotonine sans en avoir les effets secondaires. Cependant, il

a été montré chez l'animal et chez l'homme que l'action du sumatriptan sur les lits vasculaires périphériques n'est pas négligeable. C'est pourquoi les triptans sont contre-indiqués pour les personnes présentant un phénomène de Raynaud, ainsi que pour celles présentant une pathologie artérielle périphérique.

III.3.1.5. Les vasoconstricteurs nasaux sympathomimétiques (14, 26, 38)

Il s'agit d'alpha-sympathomimétiques qui sont utilisés par voie nasale pour leur effet vasoconstricteur sur les muqueuses rhino-pharyngées. Ils ont une action très rapide sur l'obstruction nasale due à l'œdème des fosses nasales lors des affections rhino-pharyngées.

Leur utilisation abusive peut favoriser l'apparition d'un phénomène de Raynaud. Un passage systémique peut s'effectuer à travers la muqueuse inflammatoire ou par résorption digestive, notamment chez les enfants jeunes et les sujets âgés.

III.3.1.6. La clonidine (26)

Quelques cas ont été recensés avec la clonidine (Catapressan®) qui est un antihypertenseur d'action centrale avec un effet alpha-2 sympathomimétique sur les centres bulbaires entraînant une baisse du tonus sympathique périphérique.

III.3.1.7. Les anticancéreux (14, 21, 70)

Les médicaments anticancéreux sont reconnus comme provoquant un syndrome de Raynaud, soit en utilisation seule avec notamment la bléomycine, un agent scindant, et la vincristine, un poison du fuseau, soit en association. Il s'agit principalement de la bléomycine associée avec le cisplatine qui est un agent alkylant ou la vinblastine qui est un poison du fuseau. D'autres molécules peuvent être impliquées mais plus rarement. Il s'agit du fluorouracile (5-FU) et de l'association uracile et tegafur (UFT).

Les protocoles de chimiothérapie associant les trois principales molécules citées ci-dessus, bléomycine, cisplatine et vinblastine, provoquent un phénomène de Raynaud chez 37 à 44% des patients. L'incidence est plus élevée avec l'association bléomycine-cisplatine qu'avec celle associant bléomycine-vinblastine.

L'âge, l'histologie tumorale, la dose totale de chimiothérapie ainsi que le mode d'administration ne sont pas des critères de détermination du phénomène de Raynaud pour un patient donné.

Plusieurs mécanismes expliquent la toxicité vasculaire de la bléomycine. Il peut s'agir d'un mécanisme de concentration de la molécule dans le tissu cutané (l'effet-dose apparaît en moyenne pour des doses cumulées supérieures à 400 mg.), d'une activation de fibroblastes cutanés ce qui a été démontrée *in vitro*. D'autre part, il y aurait une majoration de la toxicité par des phénomènes de photosensibilisation.

D'autres hypothèses sont émises pour expliquer le mécanisme d'action de l'ensemble des molécules anticancéreuses. L'une d'entre elle est celle d'un effet vasoconstricteur direct. D'autres citent qu'il y aurait une activation plaquettaire, des dépôts d'immunocomplexes, un attachement accéléré de lymphocytes à des cellules endothéliales,... Dans ces conditions, le flux vasculaire est perturbé, entraînant probablement un phénomène de Raynaud.

Deux cas tirés de la littérature sont présentés. Le premier est celui d'une patiente de 10 ans, présentant des verrues sur l'arc antérieur du pied droit (70). L'injection intra-lésionnelle de bléomycine en petite dose en association avec la lidocaïne est une arme thérapeutique fréquemment utilisée pour la destruction de verrues résistantes aux traitements conventionnels. Au bout de 5 semaines il y a une guérison complète. Cependant les parents rapportent que depuis le début du traitement le gros orteil droit devient blanc lors d'une exposition au froid, qui progresse en une phase de cyanose puis d'érythrose, ce qui pose le diagnostic d'un phénomène de Raynaud. La recherche d'une autre étiologie par différents examens est négative. La bléomycine est responsable de ces symptômes.

Une hypothèse souligne le mécanisme d'action. Pendant l'injection, il y aurait une petite pénétration intravasculaire du produit, ce qui causerait un dommage au niveau de l'endothélium. Les molécules de chimiothérapie sont en effet très caustiques.

Le second cas est celui d'une patiente de 45 ans, traitée pour un cancer du sein (21). Ce traitement inclus notamment du cyclophosphamide (600 mg/m²), du méthotrexate (40 mg/m²) et du fluorouracile (600 mg/m²). Cette cure s'effectue selon ce schéma : 8 jours de traitement associant ces trois molécules, ceci toutes les 4 semaines, avec une durée de 6 cycles.

Au bout de 4 cycles, elle se plaint de symptômes évoquant un syndrome de Raynaud. Ceux-ci se déclenchent notamment avec une exposition au froid. Divers examens sont effectués afin

d'écarter toutes les causes possibles à ces symptômes, telle que sclérodermie, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, l'absence de problème au niveau de la coagulation, de lésion pariétale,... L'ensemble de ces examens se révèle négatif, mettant en avant la cause probable du traitement médicamenteux. De plus, l'implication de ce traitement est marquée par la relation temporelle proche entre l'administration de ces médicaments et le début des symptômes ainsi que l'amélioration marquée après le retrait de la thérapie.

Le phénomène de Raynaud peut intervenir au niveau de la zone d'injection du produit mais également à distance.

Il a été montré par capillaroscopie que tous les patients traités par bléomycine ont des dommages au niveau de la microcirculation, sans forcément montrer de symptômes. Cet effet secondaire est généralement bénin et résolutif en quelques semaines à l'arrêt du traitement.

III.3.1.8. La ciclosporine (2, 63)

La ciclosporine (Néoral[®], Sandimmun[®]) est un immunosuppresseur largement utilisé chez les patients ayant une transplantation d'organe pour éviter le rejet de celui-ci. Il est également indiqué lors d'une greffe de moelle soit en prévention et en traitement du rejet, soit lors de la réaction du greffon contre l'hôte.

Plus rarement, il peut être prescrit lors de formes étendues et sévères de psoriasis, de dermatites atopiques sévères de l'adulte, de certaines formes sévères de syndrome néphrotique, de formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde,...

Des études ont montré que la ciclosporine diminue le débit sanguin. En effet, cette molécule peut modifier la viscosité du sang, réduire la déformabilité des globules rouges et augmenter l'agrégation des plaquettes, ce qui favoriserait une diminution du flux vasculaire et donc le développement d'un phénomène de Raynaud.

La pentoxifylline (Torental[®]) peut être associée à la ciclosporine. Cette molécule anti-ischémique augmente la déformabilité des globules rouges et a un effet antiagrégant plaquettaire. Cependant, cela n'est pas très efficace lors de crises sévères.

La relation entre la ciclosporine et l'apparition d'un phénomène de Raynaud est dose-dépendante. Ainsi, lors d'un traitement par celle-ci, si un phénomène de Raynaud sévère apparaît, la conduite à tenir est de diminuer la dose voire d'arrêter ce médicament. Dans ce cas, il sera mis en place une autre thérapeutique immunosuppressive.

III.3.1.9. Les interférons (26, 39, 41, 43, 60)

Les interférons constituent une famille de petites protéines naturellement produites par les cellules du système immunitaire, mais également par d'autres types cellulaires tels que les cellules dendritiques, mononuclées, épithéliales,... Leurs rôles sont de défendre l'organisme des agents pathogènes tels que les virus, les bactéries, les parasites et les cellules tumorales. Ce sont également des indicateurs possibles d'une infection virale.

On distingue trois classes d'interféron humain : IFN- α , IFN- β et IFN- γ d'après leur antigénicité. Ils peuvent être produits par génie génétique et ainsi être utilisés en thérapeutique. Ils ont la particularité d'avoir une triple action :

- Antivirale par inhibition de la réplication virale dans les cellules,
- Immunomodulatrice portant sur l'immunité cellulaire par augmentation de l'activité des cellules NK et des macrophages,
- Antiproliférative par allongement de toutes les phases du cycle cellulaire.

Ces propriétés leur confèrent un espoir prometteur dans certaines pathologies, telles que l'hépatite B et C chronique active de l'adulte, certaines leucémies, certains lymphomes, le sarcome de Kaposi associé au SIDA, le mélanome malin, le myélome multiple, le cancer du rein à un stade avancé.

Ils présentent de nombreux effets indésirables de type syndrome pseudo-grippal, troubles visuels, anorexie, diarrhée, nausées, irritabilité et dépression, neutropénie et thrombopénie,..., fréquents, dose-dépendants et sévères dans 10% des cas.

En ce qui concerne le syndrome de Raynaud, il s'agit d'un rare effet indésirable de l'interféron. Généralement les crises sont déclenchées par l'exposition au froid et les symptômes sont moins fréquents et moins douloureux durant la période estivale. C'est avec l'interféron alpha que le plus grand nombre de cas a été rapporté, notamment pour des patients atteints de leucémie myéloïde chronique. Ceci peut se justifier par le fait que l'interféron alpha est le plus utilisé des interférons.

Parmi l'ensemble des cas recensés, le temps médian d'apparition d'un phénomène de Raynaud à la suite du début du traitement est de 18 mois (entre 1 et 60 mois).

Dans la majorité des cas, il s'agit de symptômes modérés avec des douleurs aux doigts qui sont cyanosés et une intolérance au froid. L'atteinte peut être présente au niveau d'un ou de trois

doigts, mais dans les plus sévères des cas les deux mains et pieds peuvent être affectés, dont l'évolution nécessite parfois le recours à l'amputation.

Souvent, pour les patients présentant une atteinte modérée, le traitement peut être continué sans qu'il y ait aggravation des symptômes. Pour les cas les plus sévères, le traitement est interrompu et un traitement par vasodilatateur tel que les inhibiteurs calciques ou les prostaglandines est initié. Des anticoagulants peuvent également être utilisés. La disparition des symptômes s'effectue généralement dans les mois qui suivent l'arrêt du traitement par interféron alpha.

De nos jours, l'étiologie du trouble vasculaire occasionné par cette molécule n'est pas encore connue. Des hypothèses sont émises suite à l'observation et à l'étude des cas déclarés.

Prenons l'exemple de cet homme de 43 ans, porteur d'un syndrome hyperéosinophilique, sans antécédents particuliers, traité par l'interféron alpha (43). Il déclare un syndrome de Raynaud douloureux 3 ans après le début de la thérapeutique. Cette ischémie digitale évolua rapidement en une nécrose centimétrique au niveau de 3 de ces extrémités, nécessitant leur amputation. L'examen histopathologique des pièces d'amputation concluait à des thromboses anciennes organisées des artères de moyens et de petits calibres, sans infiltration inflammatoire ou éosinophilique des parois artérielles, ni embols de cholestérol c'est-à-dire sans signe de vascularite.

L'hypothèse de thromboses distales *in situ* liées sûrement à un phénomène d'hypercoagulabilité induite par l'interféron alpha peut être émise.

L'auto-immunité fréquemment induite ou exacerbée par l'interféron-alpha pourrait théoriquement rendre compte de diverses complications vasculaires. En effet, il est reconnu qu'il peut induire ou exacerber des maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus érythémateux systémique. L'exacerbation des maladies reliées à un manque de collagène pourrait être ainsi possible, entraînant une dysrégulation du système immunitaire avec la présence d'auto-anticorps menant à l'inflammation de plusieurs tissus essentiels du corps, notamment les vaisseaux sanguins.

Enfin, des arguments expérimentaux chez la souris suggèrent l'hypothèse d'une toxicité directe de l'interféron alpha sur l'endothélium vasculaire.

En général, le phénomène de Raynaud est réversible à l'arrêt du médicament. Celui-ci pose rarement de problème. Toutefois un relais peut être assuré par une autre famille thérapeutique si le problème persiste. Par exemple remplacement des bêtabloquants par des inhibiteurs calciques lors des affections cardiovasculaires.

Cependant, dans de rares cas, l'absence de régression après l'arrêt du médicament peut être constatée, le médicament étant considéré comme un inducteur sur un terrain prédisposé. Cela pourrait s'expliquer par les lésions microvasculaires qui seraient irréversibles.

III.3.2. Le phénomène de Raynaud résultant des interactions médicamenteuses

III.3.2.1. *L'association dérivés de l'ergot de seigle et macrolides (14, 22, 40, 68, 80)*

L'association d'un dérivé de l'ergot de seigle et d'un macrolide est dangereuse et formellement contre-indiquée. Cette association génère un risque d'ergotisme pour le patient. Il se produit une vasoconstriction des extrémités pouvant entraîner des nécroses qui peuvent aboutir à des amputations.

Une étude de 2002 (CNAMTS, 2003) a montré que l'association d'un macrolide et d'un dérivé de l'ergot de seigle est l'association médicamenteuse contre-indiquée la plus fréquemment retrouvée en France. De plus, cette association sur une même prescription est souvent observée.

Prenons l'exemple de cette étude qui porte sur l'analyse pendant un an de traitements comportant cette association contre-indiquée (68). Elle a été réalisée sur les 4 départements du Poitou-Charentes en commençant le 1^{er} mars 2003. Ces traitements étaient établis sur une prescription unique ou sur des prescriptions différentes émanant du même prescripteur. Seuls les cas dont la délivrance pouvait laisser craindre une prise concomitante ou très rapprochée des 2 médicaments ont été pris en compte. Les données recueillies concernent les bénéficiaires du régime général des sections mutualistes de la fonction publique et du régime de l'Assurance Maladie des Professions Indépendantes (AMPI).

Les résultats intermédiaires après 4 mois d'étude, entre le 1^{er} mars et le 30 juin 2003, sont les suivants (figure III.5) :

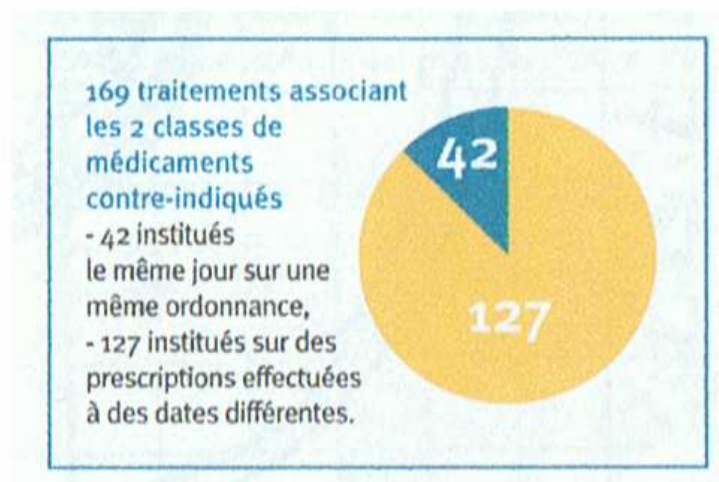


Figure III.5 : Les résultats intermédiaires après 4 mois d'étude (68)

Ainsi, dans 25% des cas, la contre-indication était présente sur une même ordonnance. Il est important pour le pharmacien de détecter cette contre-indication, car il représente le dernier verrou de sécurité. Par ailleurs, un outil lui permettrait de voir l'interaction lorsque les médicaments ne sont pas délivrés dans la même pharmacie : il s'agit du dossier pharmaceutique qui était en essai pilote dans le département de la Meurthe-et-Moselle jusque fin 2008. Aujourd'hui, après plusieurs mois d'expérimentation, l'Ordre des pharmaciens a obtenu l'autorisation de lancer son dossier pharmaceutique sur tout le territoire français. Ainsi, les patients qui le souhaitent peuvent figurer dans ce dossier partagé entre les officines. Il doit aider les pharmaciens à repérer les risques de surdosage et d'interactions entre les médicaments.

Entre le 1^{er} mars 2003 et le 28 février 2004, 624 interactions potentielles ont été détectées dont 447 avec un risque avéré. Les patients concernés par le risque étudié étaient en majorité des femmes (80%) et leur âge moyen était de 50 ans. Paradoxalement, aucun cas d'ergotisme n'a été notifié au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de la région Poitou-Charentes pendant la période de l'étude. Ceci s'expliquerait en majorité par un problème de sous-notifications.

L'interaction entre l'ergotamine et les macrolides s'explique par un phénomène d'inhibition enzymatique hépatique. Les macrolides à 14 atomes de carbone ont une très forte affinité pour le cytochrome P450 hépatique, formant avec lui un complexe stable qui diminue son activité enzymatique. Plus précisément, il s'agirait du métabolite nitrosoalkyle du macrolide qui formerait avec le fer du cytochrome P450 un complexe inactif. Seule la spiramycine, macrolide à 16 atomes

de carbone, ne possède pas cet effet d'inhibition enzymatique hépatique et peut donc être associée sans risque aux dérivés de l'ergotamine (tableau III.5).

Or le métabolisme des dérivés de l'ergot de seigle passe par le cytochrome P450 3A4. Ainsi, en présence d'un macrolide (sauf la spiramycine), il y a une diminution de l'élimination hépatique des ergolines. Il en résulte une augmentation de leur concentration plasmatique qui peut être toxique pour l'organisme.

Par exemple, l'administration de 1 g. d'érythromycine a comme conséquence une augmentation de la concentration plasmatique en dihydroergotamine en moins de 30 minutes. Cet effet est maximal au bout de 6 à 8 heures. La concentration en dihydroergotamine revient à une valeur normale en 24 heures.

Cette association est contre-indiquée à la fois pour une prise concomitante mais également trop rapprochée des deux substances. Un délai minimal doit être respecté entre les prises de ces deux médicaments. Il faut attendre 6 demi-vies du premier médicament avant de prendre l'autre, ce qui correspond au temps au bout duquel le médicament est totalement éliminé de l'organisme. Ainsi, si le patient est traité au long cours par de la DHE LP, il faut attendre 6 demi-vies soit 24 heures avant la première prise de macrolides. A l'inverse, si le patient est traité par un macrolide ou apparentés, la demi-vie du médicament est plus longue (2 à 4 jours). Il faut alors attendre entre 12 et 24 jours avant l'administration d'un dérivé de l'ergot de seigle.

Par ailleurs, la susceptibilité individuelle doit également être prise en compte lors de cette association.

MACROLIDES	MACROLIDES APPARENTES
Azithromycine Clarithromycine Dirithromycine Erythromycine Josamycine Midécamycine Roxithromycine	Clindamycine Lincomycine Pristinamycine Quinupristine + dalfopristine Télithromycine

Tableau III.5 : Les différents antibiotiques concernés par cette contre-indication (68)

L'évolution est spontanément favorable en quelques jours à condition que le traitement soit arrêté rapidement. La prise en charge consiste avant tout en l'arrêt des médicaments incriminés et en des perfusions de vasodilatateurs.

III.3.2.2. L'association dérivés de l'ergot de seigle et certains antirétroviraux (27)

Certains antirétroviraux (tableau III.6) sont de puissants inhibiteurs enzymatiques. Ainsi, par le même mécanisme que les macrolides, ils vont induire une augmentation de la concentration plasmatique en ergotamine en retardant son élimination. C'est pour cette raison qu'ils sont contre-indiqués avec les dérivés de l'ergot de seigle.

ANTIPROTEASES
Amprénavir (Agenerase®)
Indinavir (Crixivan®)
Nelfinavir (Viracept®)
Ritonavir (Norvir®)

Tableau III.6 : Les antirétroviraux concernés par cette contre-indication (27)

III.3.2.3. L'association dérivés de l'ergot de seigle et triptans (26)

Cette association est contre-indiquée car il y a une synergie d'action, ces deux molécules ayant un effet vasoconstricteur. En ce qui concerne la dihydroergotamine, l'effet vasoconstricteur est beaucoup moins marqué que celui de l'ergotamine, ainsi seules les formes par voie nasale et injectable, pour lesquelles il y a une bonne résorption, sont contre-indiquée avec les triptans.

En traitement de crise, la sécurité d'emploi est d'espacer les prises d'un dérivé de l'ergot de seigle puis d'un triptan d'au moins 24 heures, celle d'un triptan puis d'un dérivé ergoté de 6 heures.

III.3.2.4. L'association dérivés de l'ergot de seigle et bêta-bloquants (22, 26)

Il s'agit d'une association contre-indiquée car il peut y avoir addition des effets vasculaires avec apparition d'un spasme artériel, une ischémie des extrémités, et de l'ergotisme.

L'iatrogénie induite par ces associations représente un réel problème de santé publique, à la fois par les conséquences qui sont parfois dramatiques pour les patients qui en sont victimes, mais aussi par le fait qu'elles sont coûteuses pour le système de santé.

Il est important de soulever le problème de l'automédication. Pour un mal de tête, certaines personnes préfèrent prendre un médicament déjà prescrit auparavant présent dans leur armoire à pharmacie, par exemple un triptan, plutôt que de consulter un médecin. Cette conduite peut être dangereuse si la personne a un traitement en cours par un bêtabloquant ou par un macrolide.

III.3.3. Le phénomène de Raynaud lié aux toxiques (15, 23, 66)

La consommation de tabac est un facteur de risque au phénomène de Raynaud. Ceci peut s'expliquer notamment par le monoxyde de carbone, présent dans la fumée, qui entraîne des lésions endothéliales et des cellules musculaires lisses, à l'origine d'un effet athérogène et thrombogène. Par ailleurs, la nicotine joue également un rôle. C'est un alcaloïde qui mime l'action de l'acétylcholine sur les récepteurs nicotiques et réduit la production de prostacycline aortique, ce qui augmente notamment le risque de gangrène distale. De plus, le tabac est impliqué dans la libération de catécholamines vasoconstrictrices.

Une enquête sur les facteurs de risque a été menée sur la grande cohorte de l'étude de Framingham, conduite aux Etats-Unis depuis de nombreuses années sur une large population (23). Il en résulte que ces facteurs de risque cardiovasculaire qui sont le diabète, l'hypertension artérielle et le taux de cholestérol ne semblent pas influencer le phénomène de Raynaud.

Il est important de bien distinguer les hommes des femmes qui présentent des caractéristiques bien différentes. Chez la femme, la consommation de tabac n'est pas corrélée à une augmentation de la prévalence du phénomène de Raynaud. Par contre, la consommation élevée d'alcool, tel que le vin blanc, la bière et la liqueur serait un facteur de risque. A l'inverse, chez l'homme, le tabac a un rôle significatif dans la prévalence de ce phénomène de Raynaud, en particulier pour ceux qui ont un problème cardiovasculaire sous-jacent, ce qui n'est pas le cas pour la consommation d'alcool. Au contraire, il a été démontré qu'une consommation modérée d'alcool chez l'homme pouvait réduire ce risque, sauf s'il s'agit d'un fumeur. Ces résultats laissent comprendre qu'il y aurait un mécanisme physiologique bien distinct vis-à-vis du phénomène de Raynaud entre les deux sexes.

D'autre part, dans cette étude, il semblerait qu'une consommation de vin rouge protège vis-à-vis de ce phénomène de Raynaud comme pour les maladies cardio-vasculaires.

IV. La démarche à suivre pour la confirmation du diagnostic

Lorsqu'un patient consulte pour un éventuel phénomène de Raynaud, le praticien doit garder deux préoccupations à l'esprit :

- Existe-t-il une étiologie à ce phénomène de Raynaud et comment le dépister sans multiplier inutilement les examens complémentaires ?
- Le phénomène de Raynaud crée-t-il une gêne fonctionnelle importante, voire un handicap professionnel ?

IV.1. L'interrogatoire (25, 31, 64)

L'interrogatoire est la partie essentielle du diagnostic du phénomène de Raynaud, il doit être précis, structuré et complet. Le patient doit décrire avec précision la topographie de l'atteinte, ce qui permet d'en déduire dans un premier temps s'il s'agit bien du phénomène de Raynaud ou d'un autre acrosyndrome.

Il est essentiel de préciser si le phénomène est uni ou bilatéral, touchant un ou plusieurs doigts, stable dans le temps ou d'expression progressive. Dans le cas de la maladie de Raynaud, l'expression est le plus souvent symétrique et touche en priorité les 3 doigts médians des deux mains. En cas d'atteinte du 5^{ème} doigt, elle est souvent associée à une atteinte des 3 doigts médians, le pouce est habituellement respecté. Cependant, dans 25% des cas, l'ensemble des doigts de la main est concerné. Son évolution est stable au cours du temps.

Toute autre expression topographique du phénomène de Raynaud exclut a priori une forme primaire. Les caractéristiques du syndrome de Raynaud sont l'atteinte asymétrique ou une topographie digitale atypique, telle que l'atteinte exclusive des 2 derniers doigts de la main ou des 3 premiers qui oriente plutôt vers une pathologie neurologique ou vasculaire.

Cette description, associée à l'interrogatoire précis à la recherche d'une étiologie, va permettre de différencier la maladie du syndrome de Raynaud (figure IV.1).

Cependant l'anamnèse est parfois difficile car le patient peut manquer d'esprit d'observation ou être trop angoissé lors des crises pour se remémorer la topographie de l'atteinte.

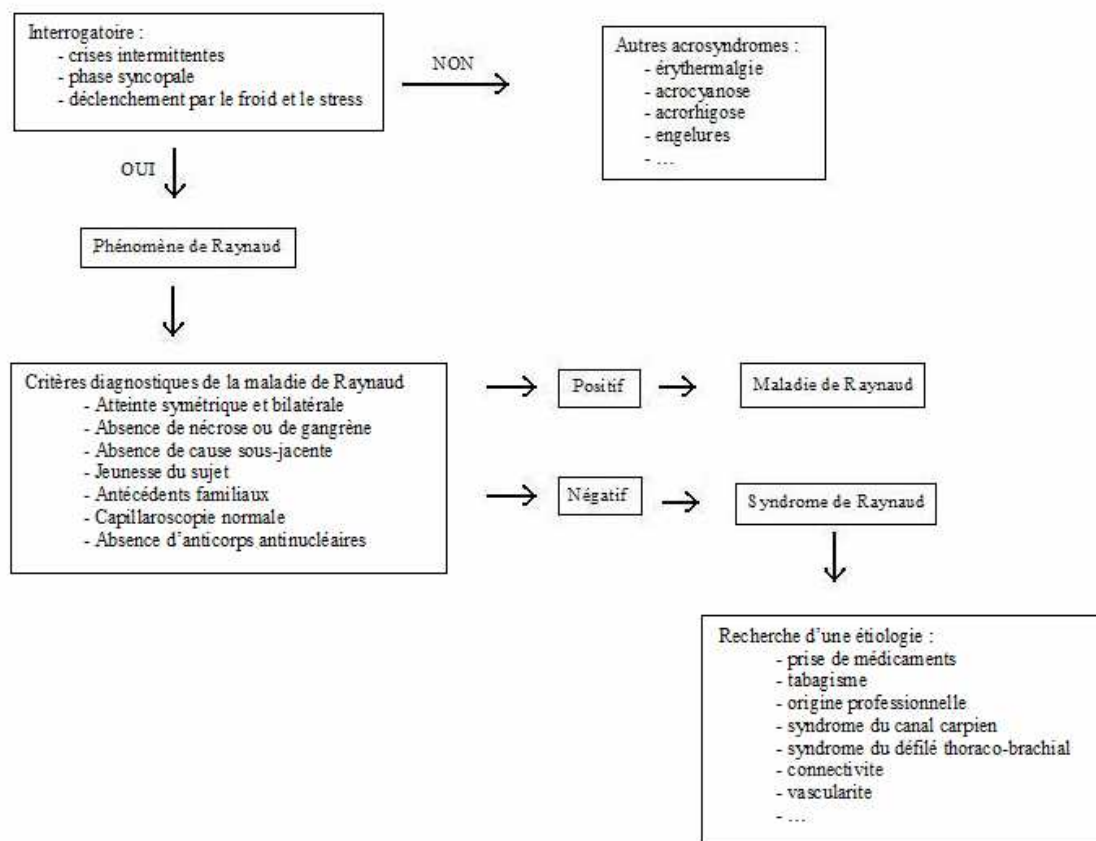


Figure IV.1 : Démarche à suivre permettant la confirmation du phénomène de Raynaud, ainsi que la distinction entre maladie et syndrome de Raynaud

IV.2. L'examen clinique (9, 54, 64, 72, 75)

Il est primordial et incontournable car à lui seul il permet d'orienter vers un diagnostic de forme primaire ou secondaire et ainsi de conduire à la prescription d'examens complémentaires réfléchis et parfaitement ciblés.

L'examen clinique permet ainsi de confirmer le diagnostic supposé grâce à l'interrogatoire, quand celui-ci a été posé.

IV.2.1. L'examen clinique vasculaire

Il consiste essentiellement en une prise de pression artérielle aux deux bras, une palpation des pouls et un test d'Allen, afin de rechercher un hypodébit distal.

Le test d'Allen est une manœuvre très intéressante. Le médecin comprime simultanément les artères radiale et cubitale en demandant au patient d'assurer conjointement des mouvements de

flexion-extension de la main jusqu'à obtention d'une vidange totale du réseau vasculaire sous-cutané de la main. Celle-ci prend alors un aspect exsangue. A l'interruption des mouvements de flexion-extension, le patient garde les doigts en position décontractée à demi-fléchis. La compression de l'artère radiale est alors levée. La recoloration de la main par le territoire radial s'effectue. La manœuvre est répétée pour l'artère cubitale.

La réponse normale correspond à une recoloration homogène, rapide (moins de 5 secondes) après le relâchement artériel. Pour le cas d'une personne atteinte d'un vasospasme, la recoloration est homogène mais lente. Si la recoloration de la main est ralentie et hétérogène en relation avec l'une ou l'autre des deux artères libérées, cela reflète une artériopathie de la main. Certains doigts peuvent persister en ischémie par artériopathie digitale.

Ce test ne peut être réalisé qu'en atmosphère chaude ou sur une main préalablement préchauffée. Il permet dans la quasi-totalité des cas d'éliminer ou d'évoquer un hypodébit artériel, qu'il soit distal ou proximal.

IV.2.2. L'examen des mains

Il s'attache tout particulièrement à la recherche d'anomalies, si discrètes soient-elles, qui pourraient orienter vers une sclérodermie. Une infiltration cutanée limitée aux doigts, des télangiectasies de la main, mais aussi du visage ou des lèvres, des cicatrices rétractées des pulpes digitales, des calcifications sous-cutanées palpables, des mégacapillaires visibles à l'œil nu sont autant de signes qui plaident en faveur d'une sclérodermie.

La présence de nécrose digitale témoigne toujours d'un phénomène de Raynaud secondaire sans préjuger de sa cause.

IV.2.3. L'examen neurologique

Il comporte un examen sensitif à la recherche d'un syndrome du canal carpien.

IV.2.4. L'examen général

Il consiste à rechercher une pathologie générale pouvant favoriser la survenue d'un phénomène de Raynaud telle qu'une hypothyroïdie, une hémopathie, une sclérodermie ou une autre maladie systémique...

Ainsi l'interrogatoire est l'élément fondamental de la démarche diagnostique. Associé à un examen clinique complet, il permet de se passer dans certains cas d'explorations complémentaires.

IV.3. Les examens complémentaires

Souvent, les problèmes posés par l'enquête étiologique ne peuvent pas être résolus dès l'étape clinique, et des examens complémentaires sont nécessaires.

En cas de suspicion de phénomène de Raynaud secondaire, la clinique aura recours à des examens complémentaires, également lors de tout phénomène de Raynaud récent ou invalidant.

Lorsque la maladie de Raynaud est envisagée, un bilan minimal peut être réalisé par crainte d'ignorer une collagénose. Le bilan minimal se compose de la capillaroscopie et de la recherche de facteurs antinucléaires.

IV.3.1. La capillaroscopie (24, 75, 84)

La capillaroscopie inguéale permet de visualiser directement, de façon non sanglante, la microcirculation cutanée au niveau du lit unguéal. Le territoire cutané de la base de l'ongle est un site d'observation privilégié. A ce niveau, les capillaires habituellement perpendiculaires à l'épithélium cutané sont horizontaux et deviennent ainsi visibles sur toute leur étendue.

Le capillaroscope ne visualise pas la paroi du capillaire, mais les érythrocytes qui en moulent la lumière. Ce sont donc les capillaires fonctionnels au moment de l'examen qui sont visibles. Ils prennent l'aspect de boucles en épingles à cheveux de 6 à 15 μm de diamètre, plus ou moins rectilignes et parallèles entre elles, alignées en plusieurs rangées (2 à 3) et orientées vers l'extrémité du doigt.

Cet examen est réalisé à l'aide d'un microscope optique à grossissement variable (15 à 100 fois) (figure IV.2). Il se fait par simple transillumination de l'épithélium cutané fortement éclairé par une lumière froide et rendu transparent par l'adjonction d'une goutte d'huile sur le territoire examiné. Une mine quadrillée intégrée à l'optique du microscope permet de compter les capillaires. Un dispositif photographique assure le recueil de documents objectifs.



Figure IV.2 : Réalisation d'une capillaroscopie (84)

Une capillaroscopie normale (figure IV.3) est un argument supplémentaire en faveur de la maladie de Raynaud. Elle correspond à des anses capillaires fines associées à une pâleur de la teinte de fond. La teinte de fond traduit la vitalité tissulaire.

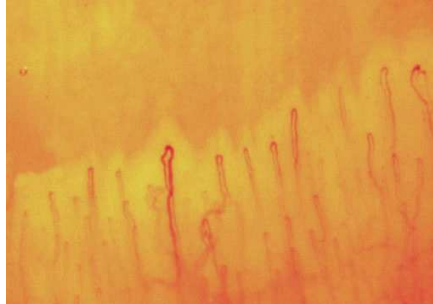


Figure IV.3 : Capillaroscopie normale au faible grossissement (84)

L'utilité principale de la capillaroscopie est le dépistage de la microangiopathie sclérodermique, dont le critère majeur est représenté par le mégacapillaire (figure IV.4). Il peut atteindre plus de 50 μm de diamètre, soit 5 fois le calibre normal ; cela va de pair avec une diminution hétérogène de la densité capillaire et une désorganisation de l'arrangement des boucles. Cet aspect est sensible et précoce, fournissant actuellement le meilleur élément du dépistage des phénomènes de Raynaud à risque d'évolution en sclérodémie généralisée qui reste l'arrière-pensée la plus souvent redoutée.



Figure IV.4 : Désorganisation du lit inguéal et mégacapillaires caractéristiques de la sclérodémie, capillaroscopie au fort grossissement (84)

Les critères mineurs de microangiopathie sont : la réduction du nombre des anses (inférieur à 8 au mm), la dystrophie ramifiée réalisant des images en feuilles de fougère, la désorganisation du

lit capillaire et la présence de plages désertes, ainsi que les hémorragies péri-capillaires à proximité du sommet des anses.

Une capillaroscopie anormale avec plus d'un critère mineur de microangiopathie, mais sans mégacapillaires, témoigne habituellement d'un phénomène de Raynaud secondaire mais ne permet pas de trancher d'emblée.

Cependant, un épithélium cutané épais et opaque, fréquent chez les travailleurs manuels, ou un épithélium très pigmenté chez des sujets de race noire, limite la pénétration du faisceau lumineux, pouvant empêcher la visualisation des anses et rendre l'examen difficile, voire impossible. De même, des soins récents de manucure peuvent créer de fausses images pathologiques (hémorragies).

Devant tout phénomène de Raynaud bilatéral avec des crises fréquentes hivernales depuis au moins 2 années consécutives, il peut être nécessaire de réaliser une capillaroscopie.

IV.3.2. Le dosage des anticorps antinucléaires (31, 54, 64)

Le dosage des anticorps antinucléaires (AAN) est important pour le diagnostic (figure IV.5). En effet, lorsque le titre est élevé il oriente d'emblée vers une affection dysimmunitaire telle que la connectivite.

15 à 20% des patients ayant un taux anormal d'AAN, une capillaroscopie positive ou l'association des deux, mais n'entrant pas dans les critères de connectivite, présenteront une connectivite dans les 2 ans.

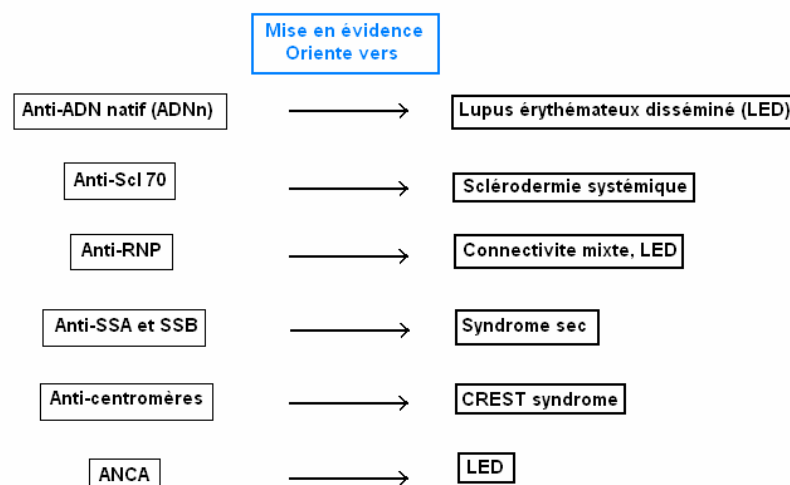


Figure IV.5 : Les différents types d'anticorps antinucléaires qui peuvent être recherchés

IV.3.3. La méthode de débitmétrie doppler laser (4, 24)

Le principe de la méthode de débitmétrie doppler laser (DDL) repose sur l'effet doppler, il permet la mesure de la perfusion tissulaire ou du flux sanguin cutané superficiel.

La lumière émise par le laser est un faisceau monochromatique d'une longueur d'onde connue dirigé par des fibres optiques sur la surface cutanée. Lorsque le faisceau incident rencontre une structure immobile, sa direction est modifiée, mais pas sa longueur d'onde. En revanche, lorsqu'il rencontre une hématie mobile, il est réfléchi avec une modification de longueur d'onde proportionnelle à la vitesse de l'hématie heurtée. Le spectre du signal réfléchi est assimilé à une courbe de Gauss, centrée par la longueur d'onde d'émission et dont la largeur est proportionnelle à la vitesse moyenne des cellules sanguines.

La lumière réfléchie par les cellules fixes et les cellules mobiles est recueillie par des fibres optiques distinctes, puis transmise pour l'analyse à un ordinateur.

IV.3.4. Les autres examens complémentaires (31, 47)

Les autres explorations ne sont prescrites que dans des cas particuliers, en fonction de la suspicion diagnostique.

- L'échographie artérielle couplée à un doppler peut visualiser une lésion athéroscléreuse axillo-sous-clavière susceptible d'avoir émis un embolie distal. L'écho-doppler est conseillé en cas d'atteinte vasculaire clinique évoquant une maladie artérielle professionnelle ou positionnelle.

- La radiographie des deux mains sur la même plaque permet de déceler des anomalies précoces et fréquentes au cours de la sclérodermie telle que l'acro-ostéolyse, qui correspond à la destruction progressive de l'os localisée aux extrémités et la calcinose sous-cutanée.

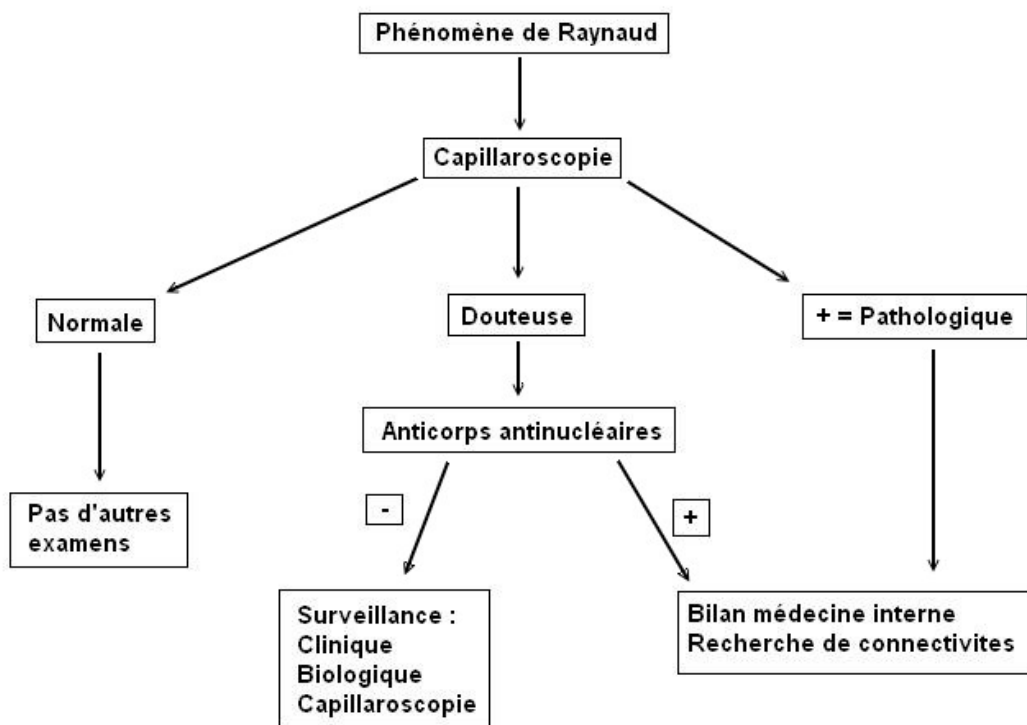
- La radiographie des poumons de face peut révéler une fibrose des bases fréquente au cours de la sclérodermie et aussi une côte cervicale dans le cadre d'un syndrome du défilé thoraco-brachial.

- Le cliché du rachis cervical peut révéler une apophysomégalie transverse de C7 évoquant le syndrome du défilé thoraco-brachial.

Lorsque, malgré ces examens, le diagnostic étiologique demeure en suspens (10% des cas), une surveillance régulière s'impose, principalement dans la crainte qu'un phénomène de Raynaud suspect d'être secondaire ne révèle à terme une sclérodémie. S'il reste négatif après deux ans de surveillance, on peut considérer qu'il s'agit de la maladie de Raynaud.

Les patients dont le bilan a montré une anomalie même minime, seront soumis à une surveillance clinique et biologique régulière.

IV.4. Schéma décisionnel du diagnostic suivi par un angiologue de Nancy



Douteuse : présence de dystrophies capillaires mineures mais en nombre > à 5% du total capillaire.

Pathologique : présence au moins d'une dystrophie capillaire majeure (mégacapillaire, flou péricapillaire, hémorragie capillaire, désert capillaire).

Figure IV.6 : Schéma décisionnel du diagnostic

V. Les traitements

Il est important de bien faire le diagnostic entre syndrome et maladie de Raynaud pour la prise en charge médicamenteuse, car celle-ci est différente selon les deux cas.

En ce qui concerne le syndrome, si l'étiologie est accessible, la personne peut en guérir. La prise en charge consiste en la suppression de la cause responsable des symptômes. La prescription de médicaments n'est pas forcément nécessaire et dépend de l'atteinte portée sur le patient.

Pour la maladie, il n'y a pas de thérapeutique permettant sa guérison complète. Les traitements proposés permettent simplement de diminuer la fréquence, la sévérité et la durée des crises, et de faire en sorte que le malade soit le moins gêné possible.

V.1. La prévention du phénomène de Raynaud par une hygiène de vie adaptée (6, 31, 54, 75)

Le premier conseil à proposer au patient est une hygiène de vie adaptée, quel que soit le type de phénomène de Raynaud, primaire ou secondaire.

La protection contre le froid et l'humidité, non seulement des extrémités mais aussi de l'ensemble du corps est le conseil essentiel. Il est recommandé de porter plusieurs couches de vêtements adaptés à la saison et à l'activité. La première couche doit garder le corps au sec et permettre d'évacuer la transpiration. Le coton doit être évité car il ne sèche pas assez vite. La couche intermédiaire conserve la chaleur dégagée, il faut porter de la laine polaire ou un pull avec au moins 60% de laine. La dernière couche doit protéger des intempéries grâce au coupe-vent, manteau, ...

Il est essentiel que la tête et le cou soient bien au chaud par le port de bonnet, écharpes, ... car plus de la moitié de la chaleur du corps est perdue par la tête.

Pour la protection des mains, il faut prévoir des gants, moufles ou mitaines en plus d'un sous-gant en soie ou en laine polaire, car il est important d'associer plusieurs couches. De plus, les gants doivent être suffisamment longs afin de protéger les poignets. Il faut conseiller l'utilisation de chaufferettes ou chauffe-mains, qui sont des pochettes en plastique d'acétate de sodium libérant à volonté une chaleur de 50° par réaction de cristallisation. Elles se glissent dans les poches, à l'intérieur des gants et même dans les chaussettes, ce qui permet de réduire les crises et leur intensité. Pour tout cela, les patients peuvent s'équiper dans des magasins de sport au rayon montagne.

Par ailleurs, il faut éviter tout contact avec les objets froids et tout changement brusque de température. Il est strictement interdit pour une personne atteinte de plonger brutalement dans une eau froide inférieure à 15-16°C. Ainsi, pour mettre les mains dans l'eau froide, il est recommandé de porter des gants.

Ces mesures comprennent également l'éviction totale des médicaments et substances vasoconstrictrices qui aggravent l'acrosyndrome, tels que les dérivés de l'ergot de seigle, les β -bloquants, la caféine ou les vasoconstricteurs nasaux. Un sevrage du tabac est proposé et fortement conseillé en cas de maladie de Buerger.

D'autre part, il est important de se protéger contre les traumatismes locaux, l'irrigation cutanée étant déficiente, la cicatrisation des plaies est limitée. C'est pourquoi lors de l'exécution de certains travaux, il faut conseiller le port de gants et hydrater régulièrement les mains afin de prévenir certaines blessures.

Ainsi ces mesures non médicamenteuses résument le traitement lorsqu'il s'agit d'un phénomène de Raynaud peu gênant pour le malade, n'apparaissant que durant la mauvaise saison et sans retentissement professionnel.

Ce n'est qu'en cas d'échec de ces mesures qu'un traitement médicamenteux vasodilatateur peut être proposé.

V.2. Les traitements médicamenteux

En cas de gêne fonctionnelle se caractérisant au moins par une crise journalière l'hiver, un traitement médicamenteux mérite d'être associé aux conseils d'hygiène de vie. Les plus utilisés dans cette indication sont les vasodilatateurs artériels et la nifédipine.

Les objectifs thérapeutiques sont la vasodilatation, la réduction de la vasoconstriction, la protection de l'endothélium et la lutte contre la thrombose.

V.2.1. Les médicaments vasoactifs à faible niveau de preuve d'action (26, 54, 57, 59, 61, 83)

V.2.1.1. Les vasodilatateurs artériels

Les vasodilatateurs artériels périphériques font partie d'une classe pharmaco-thérapeutique qui comprend de nombreuses spécialités rassemblées sous les termes de vasodilatateurs et anti-ischémiques.

Ce sont des médicaments qui ont l'AMM dans l'amélioration du phénomène de Raynaud ou comme traitement d'appoint du syndrome (tableau V.1). Ils peuvent être administrés en première intention.

Ils sont souvent prescrits malgré leur efficacité inconstante. En effet, elle est variable selon les individus et il est habituel de rechercher par tâtonnement le produit qui soulage le mieux le patient et qui est le mieux toléré. L'avantage est que leur usage est simple et leur tolérance satisfaisante.

DCI	Spécialité	Présentations	Posologie moyenne journalière	A retenir
Dihydroergocryptine + caféine	Vasobral®	- Comprimés sécables à 4 mg + 40 mg - Solution buvable à 2 mg + 20 mg/ml	½ à 1 comprimé deux fois par jour ou 2 à 4 ml à diluer dans un demi-verre d'eau deux fois par jour	- Avaler Vasobral® au moment des repas, sans croquer les comprimés - Tenir compte de la présence d'alcool dans la solution buvable - Possible réaction positive lors des contrôles antidopages (caféine) - Déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement
Naftidrofuryl	Praxilène®	- Gélules à 100mg - Comprimés pelliculés à 200mg	300 à 400 mg/jour en deux ou trois prises	- Avaler Praxilène® au cours des repas avec un verre d'eau, sans croquer les comprimés ou ouvrir les gélules - Réduire la posologie en cas d'insuffisance hépatique ou rénale et chez le sujet âgé - Déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement
Buflomédil	Fonzylane®	Comprimés pelliculés à 150 mg et à 300 mg	300 à 600 mg/jour en deux ou trois prises	- Respecter strictement la posologie chez les sujets âgés de plus de 65 ans - Diviser par deux la posologie chez les insuffisants rénaux et hépatiques (clairance à la créatinine $\leq 40 \text{ ml/min}$) - Déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement
Ginkgo biloba	Tanakan® Tramisal®	- comprimés à 40 mg - solution buvable à 40 mg/ml - solution buvable à 40 mg/ml	1 comprimé ou 1 dose de 1 ml trois fois par jour	- Diluer la solution dans un verre d'eau - Prise au moment des repas - Tenir compte de la présence d'alcool dans la solution buvable - Déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement
Moxisylyte	Carlytène®	Comprimés enrobés à 30 mg	1 comprimé trois fois par jour	- Avaler les comprimés au cours des repas sans les croquer avec un peu d'eau - Déconseillé pendant la grossesse ou l'allaitement

Tableau V.1 : Les principaux vasodilatateurs artériels proposés dans le phénomène de Raynaud (59, 74)

Les mécanismes d'action de ces différentes molécules sont cités ci-dessous :

Dihydroergocryptine+caféine :

Il s'agit d'un dérivé hydrogéné de l'ergot de seigle, dépourvu de l'effet vasoconstricteur des alcaloïdes naturels, ayant une action antagoniste au niveau des récepteurs artériolaires α - sympathiques.

Expérimentalement, l'administration orale de dihydroergocryptine et de caféine accroît la circulation sanguine dans les capillaires. *In vitro*, dans des conditions reproduisant les effets de l'ischémie, cette association augmente la déformabilité des hématies à des concentrations compatibles avec celles utilisées en thérapeutique humaine.

Naftidrofuryl :

Cette molécule présente une activité 5-HT₂ bloquante s'opposant aux effets vasoconstricteurs et proagrégants de la sérotonine.

Elle est dotée de propriétés rhéologiques et endothéliales par :

- inhibition de l'agrégation plaquettaire,
- amélioration de la viscosité sanguine et de la déformabilité des hématies,
- réduction de l'agrégabilité érythrocytaire.

Elle protège l'endothélium vasculaire en piégeant les radicaux libres superoxydes et hydroxyles et en inhibant la production de TNF par les macrophages et les monocytes. Le TNF (tumor necrosis factor) est une cytokine impliquée dans l'inflammation. Elle possède également une activité antithrombotique expérimentale observée sur des modèles animaux ayant des lésions endothéliales.

Buflomédil :

L'activité vasculaire du buflomédil est liée à deux composantes pharmacologiques : un effet α ₁- et α ₂- adréno-lytique et une action directe sur les structures myocytaires microcirculatoires.

Par son action adréno-lytique α non spécifique, le buflomédil s'oppose localement aux effets vasoconstricteurs de l'adrénaline, du stress et du froid. Cette action se retrouve essentiellement au niveau des artères riches en récepteurs alpha telles que les artères périphériques musculaires du circuit de distribution.

Par son action spécifique microcirculatoire liée à un effet sur les mouvements calciques au niveau des myocytes périvasculaires, le buflomédil ouvre les sphincters précapillaires spasmés et restaure donc une microcirculation musculocutanée fonctionnelle.

Il présente également une action sur l'inhibition de l'agrégation plaquettaire.

Ginkgo biloba :

L'extrait de Ginkgo biloba (EGb 761) a un effet relaxant sur le muscle lisse vasculaire qui est dû notamment à la libération de facteurs endothéliaux relaxants tels que le NO ou la prostacycline.

Il piège les radicaux libres oxygénés, très nocifs pour les structures membranaires qui sont désorganisées. Ces radicaux seront éliminés dès leur formation. De plus, il joue un rôle dans la diminution de l'adhésion leucocytaire sur les cellules endothéliales.

Par ailleurs, les ginkgolides et surtout le ginkgolide B, composés terpéniques présents dans la feuille de ginkgo, sont des puissants inhibiteurs du PAF-acether (= Platelet Activating Factor). Cette activité est à l'origine de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire ainsi que de l'inhibition de la puissante activité pro-inflammatoire engendrée par le PAF-acether.

Moxisylyte :

Cette molécule présente une action α -bloquante, préférentielle au niveau des récepteurs α_1 et au moins 40 fois supérieure à l'activité sur les récepteurs α_2 .

V.2.1.2. La trinitrine percutanée

L'efficacité des dérivés nitrés en transcutané n'est démontrée que sur peu d'études. La trinitrine est utilisée hors AMM sous forme de gel dosé à 2% en trinitrine. Cependant cette forme galénique n'est pas disponible en France. Cette préparation s'applique sur les pulpes digitales 2 ou 3 fois par jour.

Par sa puissante activité vasodilatatrice, la trinitrine constitue un moyen complémentaire pour limiter les conséquences d'une période de froid intense.

Son efficacité reste toutefois controversée. Elle expose à d'importants effets indésirables (céphalées, flush facial, vertiges), liés au passage systémique de la molécule. Ces effets sont également présents pour les patchs transdermiques. En ce qui concerne les formes orales, elles n'ont pas fait la preuve de leur efficacité.

V.2.2. Les médicaments vasoactifs à fort niveau de preuve d'action

Ce sont des médicaments ayant l'AMM dans le traitement symptomatique du phénomène de Raynaud. Il s'agit notamment de la nifédipine, de la prazosine et des prostaglandines.

V.2.2.1. *Les inhibiteurs calciques (26, 31, 35, 54, 59, 64, 69, 74)*

Les inhibiteurs calciques présentent une action au niveau des vaisseaux, ce sont des vasodilatateurs des artères et des artérioles périphériques qui agissent principalement sur les petites artérioles précapillaires. Ils diminuent les résistances périphériques et augmentent le débit sanguin. Outre leur action sur le vasospasme, ils limitent la production d'anions superoxydes par les monocytes et la progression des lésions endothéliales dans la sclérodermie.

Une méta-analyse rassemblant 17 essais a retrouvé une diminution de la sévérité des épisodes de 33% et du nombre d'épisodes de 5 à 2,8 par semaine (31). Ces inhibiteurs calciques sont souvent plus efficaces dans le phénomène de Raynaud primaire, peut-être parce que les lésions vasculaires sont moins importantes.

Actuellement, le choix se porte sur les inhibiteurs calciques de la classe des dihydropyridines, qui diffèrent des autres classes par leur plus haute vasosélectivité, c'est-à-dire qu'ils ont une action plus forte sur les vaisseaux que sur le cœur.

Seule la nifédipine bénéficie d'une AMM en France dans cette indication (tableau V.2), elle apporte une amélioration mais généralement pas de disparition complète de la symptomatologie. La nicardipine (dihydropyridine) est également prescrite hors AMM ainsi que le diltiazem (benzothiazépine) en raison d'une meilleure tolérance pour ce dernier, même si il semble moins efficace que la nifédipine.

Cependant, une étude sur 130 patients traités par nifédipine 30mg deux fois par jour pendant un an a montré une diminution de 66% des épisodes avec 15% d'interruptions pour effets secondaires (31). En effet, les inhibiteurs calciques donnent lieu à des effets secondaires bénins mais fréquents tels que céphalées, flushs du visage, œdème des chevilles, hypotension orthostatique, ce qui influence l'observance du traitement. Le médicament doit ainsi être prescrit à doses progressives sur trois semaines étant donné le risque d'hypotension, et cela permet une meilleure tolérance. De plus, il a été prouvé que les effets directs consécutifs à la dilatation des vaisseaux tels que les céphalées, dépendent non seulement de la concentration plasmatique mais aussi de la vitesse d'augmentation de cette concentration. Ainsi, l'utilisation d'une forme retard une fois par jour est attendue à provoquer moins de plaintes.

L'administration ne s'effectue qu'en période hivernale ou froide, après avoir vérifié que le patient ne présente pas de bloc auriculoventriculaire. Pour les femmes en âge de procréer, il faut s'assurer d'une contraception efficace en raison du risque encore mal évalué de tératogénicité de ces molécules chez l'animal.

DCI	Spécialité	Posologie	A retenir
Nifédipine	Adalate 10mg [®]	30 mg/jour soit 1 capsule 3 fois/jour	- En début de traitement : Rougeurs du visage accompagnées ou non de céphalées, bouffées de chaleur, nausées, légère hypotension, œdèmes des jambes - Déconseillée lors de la grossesse ou de l'allaitement

Tableau V.2 : La nifédipine, seul inhibiteur calcique ayant l'AMM pour le traitement symptomatique des phénomènes de Raynaud (74)

V.2.2.2. Un α -bloquant : la prazosine (26, 31, 59, 74)

La prazosine (Minipress[®]), inhibiteur des récepteurs α 1-adrénergiques connu comme antihypertenseur, a montré des résultats concluants dans le traitement symptomatique du phénomène de Raynaud. Cependant, cette molécule présente des effets indésirables dominés par l'hypotension orthostatique. C'est pourquoi il est nécessaire de l'administrer à une posologie faible et toujours très progressivement croissante (tableau V.3).

DCI	Spécialité	Posologie moyenne Journalière	A retenir
Prazosine	Minipress [®] Comprimés sécables à 1 mg et à 5 mg	Le 1 ^{er} jour : 0,5 mg au coucher puis 0,5 mg matin et soir pendant 1 semaine, puis 1 mg matin et soir jusqu'à la consultation suivante (environ 1 mois après le début du traitement). En entretien : 2 à 4 mg par jour en 2 prises.	- S'allonger à la moindre apparition d'un vertige - Grande prudence en début de traitement en cas de conduite automobile (vertiges, évanouissements) - Risque particulier d'hypotension si la prazosine est associée à un traitement antihypertenseur - Déconseillée pendant la grossesse ou l'allaitement

Tableau V.3 : La prazosine dans le traitement du phénomène de Raynaud (59, 74)

V.2.2.3. Les prostaglandines (26, 31, 32, 33, 35, 59, 74)

La PGE1 et la PGI2 (prostacycline) sont les deux prostaglandines ayant des effets vasodilatateurs et anti-agrégants, avec une action plus puissante pour la PGI2. La PGE1 n'est pas disponible en France pour l'indication du phénomène de Raynaud, c'est pourquoi seule la PGI2 sera abordée dans ce travail.

La prostacycline présente différents effets biologiques :

- elle inhibe l'activation plaquettaire, en particulier l'agrégation et l'adhésion des plaquettes à la paroi vasculaire, cet effet est dose-dépendant,
- elle entraîne une vasodilatation par un effet relaxant direct sur la fibre musculaire lisse,
- elle antagonise le vasospasme induit par les vasoconstricteurs endogènes par redistribution du flux sanguin,
- elle limite la libération de facteurs cytotoxiques et la formation de thrombus et diminue la fragilité vasculaire par inhibition de l'activation leucocytaire.

La durée de vie de la PGI₂ synthétisée par l'endothélium vasculaire est très courte, environ 3 minutes. Une PGI₂ de synthèse à demi-vie longue d'environ 30 minutes existe, il s'agit de l'iloprost, dont l'utilisation s'effectue par perfusion intra-veineuse continue. C'est actuellement la seule molécule issue des prostaglandines qui soit disponible pour le traitement de l'ischémie sévère. Elle est commercialisée en France depuis 1993, sous le nom d'Ilo Médine[®]. Elle a obtenu l'AMM dans l'indication du traitement médical des manifestations ischémiques sévères de la maladie de Buerger, dans les cas où une revascularisation n'est pas indiquée. Cette molécule permet une amélioration spectaculaire du pronostic fonctionnel de ces patients dans la mesure où ceux-ci cessent complètement leur intoxication tabagique.

Depuis 1998, l'Ilo Médine[®] (tableau V.4) a obtenu une extension d'AMM dans l'indication suivante : traitement des phénomènes de Raynaud sévères avec troubles trophiques en évolution. Le traitement est délivré en cures brèves et répétées : cures de 5 jours toutes les 6 à 12 semaines, à l'aide d'une seringue ou d'une pompe automatique. Il favorise l'obtention de la cicatrisation des lésions et peut permettre la prévention de leur apparition lorsqu'il est proposé en début de saison froide chez des patients présentant une ischémie digitale sévère.

DCI	Spécialité	Présentations	Posologie moyenne Journalière	A retenir
Iloprost	Ilo Médine [®]	Solution injectable pour perfusion à 0,1 mg/ml	Initialement : 0,5 ng/kg/min, dose augmentée progressivement par paliers de 30 minutes jusqu'à 1,5 à 2 ng/kg/min	<ul style="list-style-type: none"> - Médicament coûteux réservé aux hôpitaux - Administration 6 heures/jour pendant 5 jours consécutifs sous stricte surveillance cardiaque - Cures toutes les 6 à 12 semaines - Risque d'hypotension orthostatique

Tableau V.4 : L'Ilo Médine[®] dans le traitement du phénomène de Raynaud (59, 74)

L'Iloprost[®] a été étudiée dans les syndromes de Raynaud secondaires à des connectivites. Les protocoles utilisés sont des perfusions de 6 heures à la dose de 0,5 à 2 ng/kg par minute pendant 3 à 6 jours. Une étude chez 114 patients sclérodermiques a montré une diminution de la fréquence des épisodes, de leur sévérité et une amélioration du processus de cicatrisation cutanée par rapport au placebo (31). Les deux doses 0,5 ng/kg et 2 ng/kg par minute ont démontré une efficacité équivalente avec un avantage de la dose la plus faible en termes d'effets secondaires.

La comparaison entre des perfusions d'iloprost et la nifédipine par voie orale dans les sclérodermies a montré une égalité d'action, voire un bénéfice en faveur de l'iloprost.

L'obtention des doses optimales doit se faire de façon très progressive compte tenu des effets secondaires sévères, notamment des hypotensions artérielles, des céphalées, des troubles digestifs et des flushs. Par ailleurs, son usage impose une surveillance clinique assidue, sous couvert de traitements antalgiques et antiémétiques de confort car elle expose à des nausées et des vomissements.

Les nécroses digitales graves traitées par l'iloprost imposent par ailleurs l'application de pansements gras et une antibioprofylaxie systémique à visée essentiellement antistaphylococcique pour prévenir les risques de surinfection, qui peuvent se compliquer d'ostéite.

V.2.3. Les contre-indications absolues des principaux traitements du phénomène de Raynaud (tableau V.5) (59, 74)

Vasodilatateur artériel
<p>Buflomédil (Fonzylane®) - Epilepsie</p> <p>Naftidrofuryl (Praxilène®) - Hyperoxalurie connue - Antécédents de lithiase rénale calcique récidivante</p>
Inhibiteur calcique
<p>Nifédipine (Adalate® 10mg) - Infarctus du myocarde datant de moins de un mois - Angor instable</p>
Alpha-bloquant
<p>Prazosine (Minipress®) - Œdème pulmonaire lié à une sténose aortique ou mitrale - Insuffisance cardiaque droite liée à une embolie pulmonaire ou à un épanchement péricardique - Insuffisance cardiaque à débit élevé - Age \square 12 ans</p>
Prostaglandine
<p>Iloprost (Ilomédine®) - Grossesse et allaitement - Affections où le risque hémorragique peut être accru à cause des effets de l'iloprost sur les plaquettes (ulcère gastrique ou duodéal en évolution, traumatisme, hémorragie intracrânienne) - Troubles coronariens sévères ou angor instable, infarctus du myocarde dans les six mois précédents, insuffisance cardiaque aiguë ou chronique (classification NYHA II ou IV), troubles du rythme, suspicion d'œdème pulmonaire</p>

Tableau V.5 : Les contre-indications absolues des principaux traitements du phénomène de Raynaud (59, 74)

V.3. Les thérapeutiques hors AMM

Leur utilisation doit être réservée aux formes sévères résistantes aux traitements médicamenteux cités ci-dessus.

V.3.1. Les inhibiteurs des récepteurs de l'endothéline (5, 31, 55)

Dans la partie physiopathologie de ce travail, nous avons vu le rôle de l'endothéline, un puissant vasoconstricteur sécrété par les cellules endothéliales. Ainsi, les récepteurs de l'endothéline ET_A et ET_B sont devenus une nouvelle cible thérapeutique dans le phénomène de Raynaud. A ce jour, il existe un antagoniste spécifique de l'endothéline, le bosentan qui est commercialisé sous le nom de Tacleer[®]. L'indication de ce médicament est restreinte au traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.

Plusieurs cas de réponses encourageantes de traitement d'un phénomène de Raynaud sévère par le bosentan ont été rapportés. Prenons l'exemple de cette femme de 22 ans présentant une sclérodermie et un phénomène de Raynaud répondant partiellement à un traitement par nifédipine (55). En décembre 2003, la patiente a présenté un phénomène de Raynaud sévère nécessitant son hospitalisation. Un traitement par bosentan a été débuté à la dose de 62,5 mg deux fois par jour, avec une augmentation à la quatrième semaine, le dosage étant de 125 mg deux fois par jour. A la suite de 5 mois de traitement, il y a guérison complète des lésions au niveau de ses doigts sans nouveaux épisodes de phénomène de Raynaud.

Le rapport bénéfice/risque est meilleur pour le bosentan comparé aux prostaglandines par voir IV. De plus, le bosentan présente de nombreux avantages : l'administration s'effectue par voie orale, la réponse clinique est rapide, les effets secondaires sévères sont absents et il permet de réaliser des économies dans le coût de l'hospitalisation.

V.3.2. Un inhibiteur des phosphodiéstrases : le sildénafil (5, 29, 31)

Le sildénafil est un inhibiteur de la phosphodiéstrase V. Cette inhibition est à l'origine d'une accumulation de guanosine monophosphate cyclique (cGMP) dans la cellule musculaire lisse des vaisseaux, qui cause une déplétion en calcium intracellulaire. Cela entraîne une relaxation des cellules musculaires lisses des vaisseaux donc une vasodilatation (figure V.1).

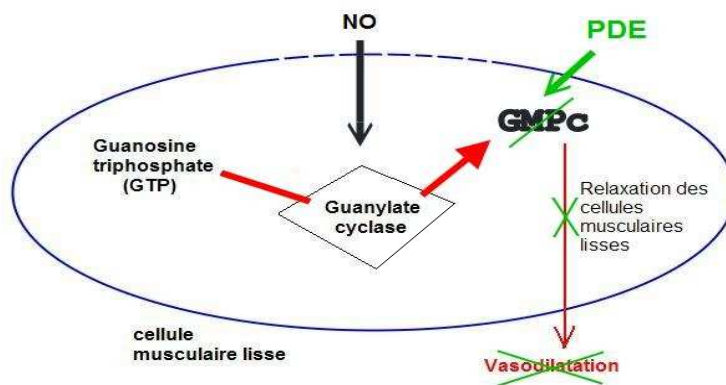


Figure V.1 : L'action de la phosphodiésterase (PDE) dont l'inhibition entraîne une vasodilatation

Une étude, a été réalisée de juin à septembre 2003, sur 18 patients présentant un phénomène de Raynaud sévère résistant aux traitements vasodilatateurs par la nifédipine et l'iloprost (29). Parmi ces patients, 16 avaient le syndrome et 2 présentaient la maladie de Raynaud. Deux groupes ont été formés, les patients du premier groupe ont eu une administration de 50 mg de sildénafil deux fois par jour pendant 4 semaines puis une période d'une semaine de « wash-out » (fenêtre thérapeutique) et enfin l'administration pendant 4 semaines d'un placebo deux fois par jour. Les patients du second groupe ont suivi le schéma inverse : placebo/wash-out/sildénafil. Les autres thérapeutiques ayant une action vasodilatatrice ont été stoppées pendant cette étude.

A chaque crise, le patient note sa durée, et à la fin de chaque journée il estime son inconfort par rapport au phénomène de Raynaud à l'aide d'une note sur 10 (0=absence de gêne par les crises et 10=beaucoup de gêne par les crises). Les résultats de cette étude sont les suivants (tableau V.6) :

	Syndrome de Raynaud		Maladie de Raynaud	
	Sildénafil	Placebo	Sildénafil	Placebo
Fréquence des crises	35+/-14	52+/-18	5+/-0,5	19+/-18
Durée des crises (en minute)	581+/-133	1046+/-245	125+/-15	848+/-833
Score évalué à chaque fin de journée	2,2+/-0,4	3+/-0,5	0,4+/-0,2	0,8+/-0,8

TableauV.6 : Les résultats de l'étude montrant l'efficacité du sildénafil dans le traitement du phénomène de Raynaud (29)

D'après ces résultats, la fréquence des crises ainsi que leur durée est considérablement diminuée lors de la prise du sildénafil, ce qui explique un meilleur confort pour le patient.

Par ailleurs, la vitesse du flux capillaire a été mesurée au cours de cette étude. Chez les patients traités par le sildénafil en premier, celle-ci augmente puis diminue à la suite de l'administration du placebo. A l'inverse, elle est faible lors de l'administration du placebo puis augmente lorsque le relais est effectué avec le sildénafil.

Le traitement par sildénafil a bien été toléré pour l'ensemble des patients. Deux personnes se sont plaintes d'effets secondaires, l'une a présenté des maux de tête, l'autre des douleurs musculaires au niveau des jambes sans gravité par la suite.

De cette étude, on conclut que le sildénafil est une approche très promettante pour les patients présentant un phénomène de Raynaud sévère. Un des inconvénients soulevés est la demi-vie qui est courte (4 heures) limitant son utilisation clinique.

Notons que le tadalafil a été utilisé avec des résultats équivalents au sildénafil (31).

V.3.3. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (31, 64)

La sérotonine, sécrétée par les terminaisons nerveuses pendant l'activation plaquettaire, présente une action vasoconstrictrice. La fluoxétine est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine utilisée comme antidépresseur. Une étude (31) a comparé la fluoxétine (20 mg/j) à la nifédipine (40 mg/j) montrant un bénéfice en termes de fréquence et d'intensité des crises dans le groupe traité par la fluoxétine, ceci essentiellement pour la maladie de Raynaud.

V.3.4. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (31, 59, 64)

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les sartans, ont donné lieu à de rares études positives dans le phénomène de Raynaud. Une étude (31) sur la comparaison entre le losartan (50 mg/j) et la nifédipine (40 mg/j) a montré un bénéfice plus net pour le losartan en termes de fréquence et sévérité des épisodes, ainsi qu'une amélioration des paramètres vasculaires, ces effets sont plus marqués pour la maladie de Raynaud.

V.3.5. Les perfusions de CGRP (47, 54)

Le CGRP, puissant peptide vasodilatateur, serait en déficit quantitatif chez les patients porteurs d'un phénomène de Raynaud. Un essai anglais (47) a démontré l'intérêt de la perfusion de CGRP qui aurait des effets équivalents mais plus durables que ceux de la prostacycline. Cette molécule n'est actuellement pas disponible en France.

V.4. Les remèdes qui peuvent être associés aux traitements médicamenteux

V.4.1. La carbothérapie thermique (8, 28)

La carbothérapie naturelle, thérapeutique basée sur l'utilisation de dioxyde de carbone (CO₂), est un traitement efficace qui s'inscrit dans la prise en charge médicale du phénomène de Raynaud.

La carbothérapie thermique consiste en l'application percutanée de CO₂ naturel, par l'un des trois procédés suivants :

- bains totaux ou partiels en eau carbogazeuse
- bains totaux ou partiels en atmosphère de gaz thermal sec
- insufflations sous-cutanées de gaz thermal au niveau des territoires ischémiés

La durée habituelle de la cure hydrominérale prise en charge par l'assurance maladie est de 18 jours.

Une étude menée par l'Institut de Recherches Cardio-vasculaires (IRCV) de Royat (63) sur ce sujet a été publiée en 2005. Les résultats ont permis de caractériser les effets microcirculatoires induits par le CO₂ naturel se traduisant par une diminution de la douleur et de la durée des crises liées au syndrome de Raynaud. De plus, sur le long terme, il y a une meilleure adaptation des personnes au froid en hiver. Dans le cas d'une personne atteinte de sclérodémie, il a été noté une amélioration de la qualité de la peau et une meilleure cicatrisation des troubles trophiques.

Les effets microcirculatoires du CO₂ sont liés à une intensification de la circulation locale et régionale par dilatation des segments précapillaires et par ouverture de capillaires fonctionnellement fermés. Cela s'accompagne d'une augmentation du débit sanguin de l'ordre de 40% dans les territoires concernés.

Par ailleurs, cette étude a montré l'innocuité du CO₂ naturel et l'absence totale d'effets indésirables lors de l'application de bains locaux.

La carbothérapie thermique s'affirme comme une thérapeutique différentielle et efficacement complémentaire des autres thérapeutiques vasodilatatrices.

V.4.2. L'homéopathie (12, 30)

L'homéopathie est une méthode thérapeutique dont l'un des principes repose sur la « loi de similitude ». Toute substance capable de déterminer des troubles chez des sujets sains peut, à faible dose, traiter la personne présentant les mêmes signes.

Ainsi, le *secale cornutum* dont l'origine est l'ergot de seigle, est un des remèdes homéopathiques du phénomène de Raynaud et répond bien à ce principe de similitude.

Les modalités de réaction du *secale cornutum* sont :

- les extrémités froides au contact et décolorées
- la sensation de brûlure des extrémités, améliorée par des applications froides
- le corps est froid et cependant le patient ne peut supporter la chaleur (par exemple, la couverture sur ces pieds la nuit) et recherche un endroit frais dans le lit
- l'aggravation générale par la chaleur.

Ce médicament est prescrit en dilution moyenne (9CH) en deux ou trois prises par jour lors de période de grands froids.

V.4.3. La phytothérapie (49, 50, 56, 57)

V.4.3.1. *L'extrait de ginkgo*

Le ginkgo, de la famille des ginkgoacées, est un arbre dioïque pouvant atteindre 40 m de haut, dont les feuilles flabelliformes sont d'un beau vert. Il résiste bien aux conditions difficiles : sécheresse, pollution des villes et même à la radioactivité. Des cultures sont réalisées en France, au Japon et en Corée pour l'industrie pharmaceutique.

L'extrait de ginkgo a un usage reconnu pour traiter les troubles de la circulation périphérique tels que le phénomène de Raynaud. Son activité a été citée dans ce travail dans la partie « Les médicaments vasoactifs à faible niveau de preuve d'action ».

En octobre 2007, une étude comparative (49) a été réalisée en Corée sur 69 patients atteints de la maladie ayant pris soit de la nifédipine, soit un extrait de ginkgo biloba durant 8 semaines. Bien que l'extrait de plantes ait été moins efficace que le médicament de synthèse, il a quand même eu un effet bénéfique sur les sujets traités.

Une étude à double insu avec placebo a été menée en 2002, durant 10 semaines auprès de 22 sujets souffrant soit de la maladie, soit du syndrome de Raynaud (49). Les résultats indiquent qu'un extrait normalisé de ginkgo (Seredrin®) a permis de réduire le nombre d'attaques hebdomadaires de 56%, contre 27% pour le placebo.

Les extraits de ginkgo que l'on trouve sur le marché ne sont pas tous d'égale quantité. Ceux recommandés sont l'EGB 761 ou le Li 1370, il s'agit d'extraits normalisés à 24% ou 25% de glucoflavonoïdes et à 6% de terpéno-lactones qui sont utilisés dans la majorité des essais cliniques.

Etant donné que les effets du ginkgo peuvent mettre un certain temps à se manifester pleinement, le traitement dure généralement de 2 à 3 mois et même plus. Il n'est pas rare que l'effet optimal ne soit atteint qu'au bout de 6 mois. Des précautions sont à prendre avec les personnes hémophiles, les femmes enceintes et les personnes qui s'appêtent à subir une intervention chirurgicale, car le ginkgo réduit la viscosité du sang. Il est préférable pour ces personnes d'éviter d'en prendre.

V.4.3.2. *Le chrysanthellum*

Le chrysanthellum est une astéracée répandue en Amérique du Sud et en Afrique occidentale. Il s'agit d'une plante herbacée annuelle à tige grêle, à feuilles alternes très découpées, dont les fleurs oranges ou jaunes possèdent un long pédoncule.

Spécifique de la microcirculation, le chrysanthellum est angioprotecteur, mais aussi hépatoprotecteur, hypocholestérolémiant et antioxydant. L'activité angioprotectrice se manifeste à travers une réduction significative de la perméabilité et une augmentation relative de la résistance capillaire. Celle-ci est due notamment à la présence de flavonoïdes dans la plante. Il a donc sa place en complément du traitement du syndrome de Raynaud.

On le trouve dans différentes gammes de compléments alimentaires naturels à base de plantes et de nutriments telles qu'arkogélule, phytalia,... La posologie est de 1 gélule 3 fois par jour à prendre au moment des repas avec un grand verre d'eau.

PARTIE B

TRAVAIL PERSONNEL

I. La présentation de l'enquête et son objectif

J'ai effectué une enquête auprès de 14 médecins de Nancy et ses environs. L'objectif est d'apporter dans un premier temps des informations sur l'épidémiologie du phénomène de Raynaud dans la région de Nancy et sur les principales étiologies rencontrées. Dans un second temps, il s'agit d'analyser la prise en charge du patient lors de sa consultation chez le médecin.

II. Méthodologie

Cette enquête se présente sous la forme d'un questionnaire fermé de 9 questions. Pour chacune d'entre elles, la réponse du médecin s'effectue en cochant une seule case parmi plusieurs propositions. Le choix de faire un questionnaire fermé a été fait dans le but de pouvoir comparer certains résultats avec les chiffres trouvés dans la littérature.

Ces questionnaires ont été distribués par un médecin généraliste de Nancy à ses confrères lors de réunions au cours du mois de novembre 2008.

Seuls des médecins de Nancy et sa région ont été choisis, afin de respecter des conditions climatiques identiques et d'obtenir des réponses qui puissent être comparables entre elles. De plus, ce sont tous des médecins installés qui connaissent bien leur patientèle à la différence des médecins remplaçants qui n'examinent qu'un « échantillon » de celle-ci, ce qui n'aurait pas été forcément représentatif.

Voici le questionnaire tel qu'il a été présenté aux médecins :

Questionnaire sur le phénomène de Raynaud

1. Est-ce que le phénomène de Raynaud est courant parmi vos patients ?
 - Moins d'un cas par mois
 - Un cas par mois
 - 1 à 5 cas par mois
 - Plus de 5 cas par mois

 2. Les patients viennent-ils uniquement pour cela ou abordent-ils ce sujet en fin d'une consultation ?
 - Uniquement pour cela
 - Ils abordent le sujet en fin d'une consultation

 3. Quelle est la saison pendant laquelle il y a le plus de personnes qui consultent pour ce problème ?
 - Hiver
 - Autres saisons

 4. Voici des étiologies possibles lors d'un phénomène de Raynaud, classez-les de 1 à 5 par ordre de fréquence (1 = plus fréquente, 5 = moins fréquente) :
 - ... ● origine professionnelle (syndrome vibratoire, syndrome du marteau hypothénar,...)
 - ... ● origine iatrogène (dérivés de l'ergot de seigle, sumatriptan, ...)
 - ... ● origine toxique telle que le tabac
 - ... ● autres (connectivite, syndrome du canal carpien, ...)
 - ... ● maladie de Raynaud, sans étiologie

 5. Est-il arrivé qu'un phénomène de Raynaud nécessite un arrêt de travail ?
 - Oui
 - Non

 6. Face à un phénomène de Raynaud dirigez-vous vos patients vers un laboratoire afin de pratiquer des examens complémentaires (capillaroscopie unguéale, débimétrie doppler laser (ddl), ...) ?
 - Oui
 - Non
 - Cela dépend de la gravité

 7. Quel traitement prescrivez-vous face à un phénomène de Raynaud sans gravité ?
 - Vasodilatateur artériel (buflomédil, dihydroergocryptine, Ginkgo biloba dans la spécialité Tanakan®, ...)
 - Inhibiteur calcique (nifédipine)
 - α - bloquant (prazosine)
 - Pas de médicaments, mais des conseils hygiéno-diététiques

 8. Les traitements cités ci-dessus présentent des effets indésirables (céphalées, hypotension, flush,...) lorsque vous les citez aux patients, y en a-t-ils qui refusent le traitement ?
 - Oui
 - Non

 9. Adressez-vous les patients à des spécialistes de la pathologie vasculaire ?
 - Non
 - Oui, selon les cas
 - Oui, à chaque fois

 10. Commentaire libre :
- Médecin remplaçant : Oui Non
Ville d'exercice : _____

Merci pour votre participation

Ce questionnaire peut être divisé en deux parties.

Une première partie reflète l'épidémiologie et l'étiologie du phénomène de Raynaud sur Nancy. Les questions 1 et 3 sont d'ordre épidémiologique et permettent d'évaluer le nombre de cas par mois vu par un médecin ainsi que la période la plus concernée par ce phénomène de Raynaud. La question 2 se rapporte au comportement de l'individu vis-à-vis de ses symptômes. Et la question 4 permet de mettre en évidence les différentes étiologies les plus fréquemment rencontrées.

Une seconde partie se réfère à la prise en charge du patient par le médecin : à savoir la prescription d'arrêt de travail pour ce problème, le diagnostic affiné avec des examens complémentaires, le traitement de première intention qui est mis en place, les effets indésirables évoqués au patient et enfin l'orientation du patient vers un spécialiste. Ceci correspond aux questions 5 à 9.

A la fin de ce questionnaire il y avait possibilité de faire un commentaire afin de laisser la personne s'exprimer librement sur le sujet.

III. Les résultats de l'enquête et leurs interprétations

Toutes les questions ont bien été comprises par les médecins à l'exception d'une seule, la question 4, pour laquelle un médecin n'a pas su répondre correctement, ce qui rend sa réponse inexploitable. C'est pour cela que le résultat de cette question 4 est basé sur 13 réponses.

Ces 14 questionnaires sont présents en annexe (annexes 1 à 14).

III.1. Question 1 : est-ce que le phénomène de Raynaud est courant parmi vos patients ?

III.1.1. Résultats

	Nombre de réponses sur 14	Pourcentage (%)
Moins d'un cas par mois	6	43
Un cas par mois	6	57
1 à 5 cas par mois	2	
Plus de 5 cas par mois	0	

Tableau III.1 : Résultats de la question 1

III.1.2. Interprétation

Plus de la moitié de ces médecins (57 %) auscultent au moins un cas par mois. Ainsi, dans notre région, le phénomène de Raynaud n'est pas rare.

Ce résultat ne reflète pas l'ensemble des personnes atteintes dans la population puisque dans la majorité des cas la personne ne consulte pas pour ce problème. En France, parmi les sujets atteints, en moyenne 35% consultent un médecin (16). Ce chiffre peut être corrélé avec le nombre de personnes qui se disent gênées dans la vie courante, et qui est estimé à 25% (16).

III.2. Question 2 : les patients viennent-ils uniquement pour cela ou abordent-ils ce sujet en fin d'une consultation?

III.2.1. Résultats

	Nombre de réponses sur 14	Pourcentage (%)
Uniquement pour cela	2	14
Ils abordent le sujet en fin d'une consultation	12	86

Tableau III.2 : Résultats de la question 2

III.2.2. Interprétation

Lorsque les personnes parlent à leur médecin de leurs symptômes du phénomène de Raynaud, dans 86% des cas, elles abordent le sujet à la fin d'une consultation. Cela pourrait insinuer que la personne considère le phénomène de Raynaud comme une gêne et non une maladie. Or il est important de rappeler qu'il s'agit bien d'une maladie qui peut avoir de lourdes conséquences, comme la nécrose, dans les cas graves.

L'analyse de ces deux premières questions montre que les personnes consultent peu pour ces symptômes et, si elles en parlent à leur médecin, ce n'est pas l'intention principale de la consultation.

III.3. Question 3 : quelle est la saison pendant laquelle il y a le plus de personnes qui consultent pour ce problème ?

III.3.1. Résultats

	Nombre de réponses sur 14
Hiver	14
Autres saisons	0

Tableau III.3 : Résultats de la question 3

III.3.2. Interprétation

Les personnes se plaignent de ces symptômes de phénomène de Raynaud auprès de leur médecin en hiver. En effet, c'est à cette saison que les crises sont les plus nombreuses.

Cette question a pour but de montrer le rôle essentiel du froid dans le déclenchement du phénomène de Raynaud. Cependant, en dehors du climat, ces symptômes peuvent se rencontrer au cours des autres saisons dans des situations pour lesquelles la personne est en contact avec le froid. C'est le cas par exemple des personnes travaillant dans les chambres froides.

III.4. Question 4 :

Voici des étiologies possibles lors d'un phénomène de Raynaud, classez-les de 1 à 5 par ordre de fréquence (1 = plus fréquente, 5 = moins fréquente) :

- ... ● maladie de Raynaud, sans étiologie
- ... ● origine professionnelle (syndrome vibratoire, syndrome du marteau hypothénar,...)
- ... ● origine iatrogène (dérivés de l'ergot de seigle, sumatriptan, ...)
- ... ● origine toxique (tabac, ...)
- ... ● autres (connectivite, syndrome du canal carpien, ...)

III.4.1. Résultats

Origine	Médecin 1	Médecin 2	Médecin 3	Médecin 4	Médecin 5	Médecin 6	Médecin 7	Médecin 8	Médecin 9	Médecin 10	Médecin 11	Médecin 12	Médecin 13	Médecin 14	Fréquence
Professionnelle	2	4	3	5	5	4	3	5	3	5	1	5	-	5	5 (6/13)
Iatrogène	5	2	1	2	2	5	4	4	2	3	5	2	-	2	2 (6/13)
Toxique	4	3	4	3	1	3	3	2	4	4	3	3	-	3	3 (7/13)
Autres	3	5	5	4	3	1	5	3	5	2	2	4	-	4	5 (4/13)
Maladie de Raynaud	1	1	2	1	4	2	1	1	1	1	4	1	-	1	1 (9/13)

Tableau III.4 : Résultats de la question 4

	Etiologie	Nombre de réponses sur 13	Pourcentage (%)
1^{ère} étiologie	maladie de Raynaud	9	69
2^{ème} étiologie	origine iatrogène	6	31
3^{ème} étiologie	Origine toxique	7	
Etiologies les moins fréquentes (citées pour les deux en majorité en 5 ^{ème} position)	origine professionnelle	6	
	autres causes telles que connectivite, syndrome du canal carpien...	4	

Tableau III.5 : Synthèse des résultats de la question 4

La première étiologie est la maladie de Raynaud pour 9 personnes sur 13, soit 69%. Ainsi les autres étiologies correspondant au syndrome de Raynaud sont citées avec une fréquence de 31% (100-69 = 31).

III.4.2. Interprétation

Il en ressort que la maladie de Raynaud est de loin la plus fréquente par rapport aux autres étiologies que constituent le syndrome de Raynaud.

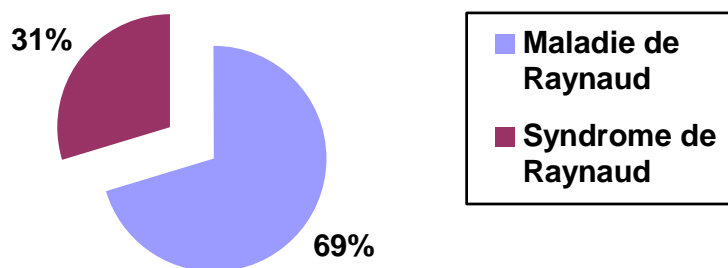


Figure III.1 : Fréquence du syndrome et de la maladie de Raynaud d’après le questionnaire

Les valeurs mises en évidence se rapprochent de celles trouvées dans la littérature (16), avec plus de 80% pour la maladie de Raynaud et moins de 20% pour le syndrome de Raynaud.

L’origine iatrogène a été évaluée comme 2^{ème} cause la plus fréquente. Il peut s’agir du non respect d’une contre-indication pour un médicament induisant le phénomène, mais aussi d’une interaction entre deux médicaments prescrits en même temps ou sur des ordonnances différentes. Il revient aux médecins, par leurs prescriptions, et aux pharmaciens qui délivrent, de limiter cette origine iatrogène.

Enfin, le tabac, qui est une cause toxique, apparaît en 3^{ème} position. Il est important de questionner la personne pour savoir si elle fume et ainsi de faire un lien entre symptômes du phénomène de Raynaud et consommation de tabac. Le sevrage tabagique est le seul traitement favorable à la disparition de ces symptômes.

III.5. Question 5 : est-il arrivé qu’un phénomène de Raynaud nécessite un arrêt de travail ?

III.5.1. Résultats

	Nombre de réponses sur 14	Pourcentage (%)
Oui	2	14
Non	12	86

Tableau III.6 : Résultats de la question 5

III.5.2. Interprétation

La prescription d’un arrêt de travail est peu fréquente, 14% des cas pour notre région. Ceci doit être plus rare pour les régions où les températures hivernales sont plus élevées.

D'après la littérature (16), 5% des personnes atteintes du phénomène de Raynaud en France ont au moins une fois dû interrompre leur travail.

En France, les arrêts de travail sont beaucoup moins fréquents par rapport aux pays pour lesquels le climat est beaucoup plus froid comme le Canada. Dans ce pays, de nombreuses études sont en cours au sujet du phénomène de Raynaud puisqu'il concerne une grande partie de la population.

III.6. Question 6 : face à un phénomène de Raynaud, dirigez-vous vos patients vers un laboratoire afin de pratiquer des examens complémentaires (capillaroscopie unguéale, débitmétrie doppler laser (ddl), pléthysmographie, ...) ?

III.6.1. Résultats

	Nombre de réponses sur 14
Oui	1
Non	2
Cela dépend de la gravité	11

Tableau III.7 : Résultats de la question 6

III.6.2. Interprétation

La majorité des médecins font faire des examens complémentaires à leurs patients après avoir évalué la gravité des troubles. Cependant, 2 médecins sur 14 ne font pas cette démarche. Ces examens permettent notamment de différencier la maladie du syndrome de Raynaud, et dans ce dernier cas de pouvoir chercher la cause sur laquelle il faut lutter.

Devant tout phénomène de Raynaud bilatéral avec des crises fréquentes hivernales depuis au moins deux années consécutives, il peut être nécessaire de réaliser une capillaroscopie (16). Si l'examen est normal, cela insinue qu'il s'agit d'une maladie de Raynaud, et dans ce cas, il est inutile de faire d'autres investigations coûteuses.

III.7. Question 7 : quel traitement prescrivez-vous face à un phénomène de Raynaud sans gravité ?

III.7.1. Résultats

	Nombre de réponses sur 14	Pourcentage (%)
Vasodilatateur artériel (buflomédil, dihydroergocryptine, Ginkgo biloba dans la spécialité Tanakan®, ...)	6	43
Inhibiteur calcique (nifédipine)	2	14
α- bloquant (prazosine)	1	7
Pas de médicaments, mais des conseils hygiéno-diététiques	5	36

Tableau III.8 : Résultats de la question 7

Les résultats sont présentés sur ce graphique :

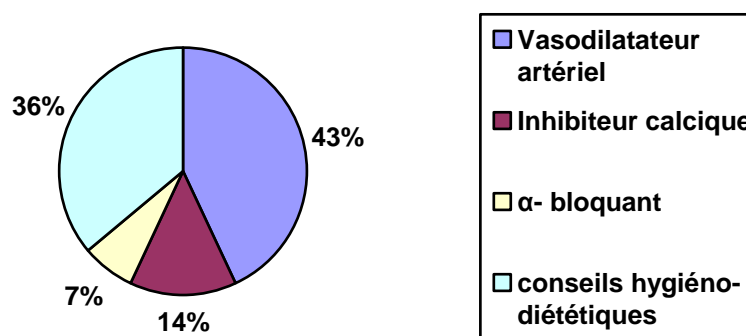


Figure III.2 : Traitement face à un phénomène de Raynaud sans gravité d'après le questionnaire

III.7.2. Interprétation

Les deux principales réponses sont la prescription d'un vasodilatateur artériel dans 43% des cas, ainsi que l'absence de prescription de médicaments mais le choix de donner des conseils hygiéno-diététiques pour 36% des cas. Ensuite, en terme de fréquence, les médecins prescrivent un inhibiteur calcique et enfin un alpha-bloquant.

Quelque soit le type de phénomène de Raynaud, primaire ou secondaire, des conseils sur l'hygiène de vie sont primordiaux et la prescription d'un médicament n'est pas forcément nécessaire. Ce n'est qu'en cas d'échec de ces mesures qu'un traitement est souvent proposé. Par ailleurs, la prescription d'un médicament rassure en quelque sorte le patient car cela lui donne l'impression d'être correctement pris en charge.

Les résultats obtenus avec ce questionnaire correspondent bien avec la pratique, puisque les médicaments les plus utilisés dans cette indication sont les vasodilatateurs artériels et la nifédipine (inhibiteur calcique) (7).

III.8. Question 8 : les traitements cités ci-dessus présentent des effets indésirables (céphalées, hypotension, flush,...). Lorsque vous les citez aux patients, y en a-t-ils qui refusent le traitement ?

III.8.1. Résultats

	Nombre de réponses sur 14	Part
Oui	5	1/3
Non	9	2/3

Tableau III.9 : Résultats de la question 8

III.8.2. Interprétation

Lorsque les patients sont informés des effets indésirables de ces traitements, un tiers d'entre eux refuse la prescription. Ainsi, on observe que la majorité des patients est prête à suivre un traitement malgré l'apparition possible d'effets indésirables.

III.9. Question 9 : adressez-vous les patients à des spécialistes de la pathologie vasculaire ?

III.9.1. Résultats

	Nombre de réponses sur 14
Non	1
Oui, selon les cas	13
Oui, à chaque fois	0

Tableau III.10 : Résultats de la question 9

III.9.2. Interprétation

Selon la gravité des symptômes, la plupart des médecins orientent leur patient vers un spécialiste de la pathologie vasculaire qui sera plus qualifié dans la prise en charge de la pathologie.

Dans les commentaires libres, seul un médecin s'est exprimé, voici son commentaire :
« Problème trop difficile à appréhender ».

La gravité des symptômes est parfois difficile à évaluer par le médecin. En effet, lors de la consultation les signes caractéristiques de la maladie ne sont pas forcément présents.

CONCLUSION

La recherche au sujet du phénomène de Raynaud a débuté il y a plus d'un siècle avec Maurice Raynaud. Depuis, de nombreux points ont été éclaircis, surtout au niveau de la physiopathologie. Le phénomène de Raynaud se définit aujourd'hui comme un acrosyndrome vasculaire dystonique pour lequel il faut différencier la maladie, où il n'y a aucune étiologie, du syndrome où l'étiologie est à rechercher.

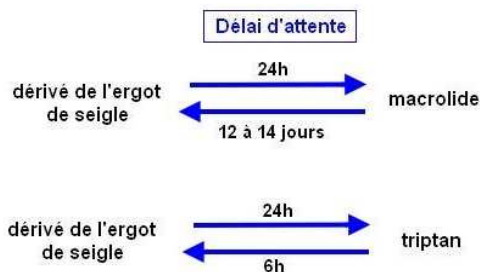
La prévalence en France n'est pas négligeable avec 5 à 11% chez la femme et 2 à 5% chez l'homme. La maladie reste de loin la plus fréquente avec 80% des cas ; elle débute surtout chez les jeunes et il existerait un facteur héréditaire. En effet, près d'un quart des patients ayant la maladie de Raynaud ont des antécédents familiaux analogues chez les apparentés du premier degré. Le syndrome, moins fréquent, touche particulièrement les plus de 30 ans.

La crise peut se caractériser par trois phases : la phase syncopale, la phase d'asphyxie et la phase hyperhémique. Seule la phase syncopale est caractéristique du phénomène de Raynaud et indispensable au diagnostic car elle est décrite pratiquement par tous les sujets.

De nombreux progrès ont été réalisés dans l'identification de la physiopathologie. Aujourd'hui, trois grands mécanismes sont susceptibles de conduire à cet acrosyndrome vasculaire : les variations du débit sanguin local, les modifications du tonus vasomoteur et les perturbations hémorrhéologiques. Tout cela reste cependant très complexe, le froid étant le principal élément déclencheur des crises. Il s'agit d'une réaction de protection de l'organisme qui cherche à préserver ses organes vitaux au chaud en limitant le flux sanguin aux extrémités.

Seul le syndrome mène à la recherche d'une étiologie. Il faut penser à l'origine professionnelle probable qui représente une part non négligeable de patients, le syndrome vibratoire étant la première cause. Il est également important d'interroger la personne sur ses conditions de travail, de nombreux métiers se réalisant en milieu froid. Par ailleurs, la iatrogénie est un facteur à ne pas négliger. De nombreux médicaments sont contre-indiqués avec le phénomène de Raynaud. Il s'agit notamment des bêta-bloquants - il ne faut pas omettre les collyres qui en contiennent - des dérivés de l'ergot de seigle et des triptans, qui sont des antimigraineux. Les dérivés de l'ergot de seigle présentent des interactions médicamenteuses avec certains médicaments pour lesquels l'association est formellement

contre-indiquée car il y a un risque d'ergotisme. Il s'agit notamment de l'association avec les macrolides (sauf la spiramycine), certains antirétroviraux, les triptans et les bêta-bloquants. Ce qui est important à retenir, c'est le délai d'attente à respecter entre la prise des deux médicaments correspondant au temps d'élimination.



En ce qui concerne le diagnostic, l'objectif est de différencier la maladie du syndrome, ainsi que de diagnostiquer l'étiologie dans le cas où il s'agit d'un syndrome. L'interrogatoire est la démarche essentielle. Parfois, il est nécessaire de réaliser des examens complémentaires tels que la capillaroscopie qui permet de visualiser directement la microcirculation cutanée au niveau du lit unguéal.

La prévention est très importante ; le conseil essentiel est la protection contre le froid et l'humidité, mais également l'éviction totale des médicaments qui aggravent l'acrosyndrome. Ce n'est qu'en cas d'échec de ces mesures qu'un traitement médicamenteux vasodilatateur peut être proposé. Les plus utilisés dans cette indication sont les vasodilatateurs artériels et la nifédipine, un inhibiteur calcique plus efficace que les vasodilatateurs artériels mais qui engendre des effets secondaires fréquents influençant l'observance du traitement.

Enfin l'enquête nous montre qu'à Nancy et ses environs cette pathologie est fréquente en hiver, 57% des médecins étant consultés au moins une fois par mois. La prise en charge semble bien établie, la majorité des médecins généralistes oriente leurs patients vers un spécialiste en fonction de la gravité des symptômes, même si celle-ci semble difficile à appréhender. Le rôle du pharmacien est très important, en effet l'origine iatrogène a été évaluée comme la deuxième cause la plus fréquente. Il est dans son devoir d'analyser les différentes interactions médicamenteuses pouvant engendrer ce phénomène de Raynaud et d'interroger le patient afin de connaître les contre-indications se référant à son état pathologique. De plus, le dossier pharmaceutique est un outil récent permettant de détecter ces contre-indications lorsque les médicaments ne sont pas délivrés dans la même pharmacie.

Une question subsiste : pourra-t-on un jour guérir de la maladie de Raynaud ?

ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire du médecin 1

1. Est-ce que le phénomène de Raynaud est courant parmi vos patients ?

- Moins d'un cas par mois
- Un cas par mois
- 1 à 5 cas par mois
- Plus de 5 cas par mois

2. Les patients viennent-ils uniquement pour cela ou abordent-ils ce sujet en fin d'une consultation ?

- Uniquement pour cela
- Ils abordent le sujet en fin d'une consultation

3. Quelle est la saison pendant laquelle il y a le plus de personnes qui consultent pour ce problème ?

- Hiver
- Autres saisons

4. Voici des étiologies possibles lors d'un phénomène de Raynaud, classez-les de 1 à 5 par ordre de fréquence (1 = plus fréquente, 5 = moins fréquente) :

- 5. ● origine professionnelle (syndrome vibratoire, syndrome du marteau hypothénar,...)
- 4. ● origine iatrogène (dérivés de l'ergot de seigle, sumatriptan...)
- 3. ● origine toxique telle que le tabac
- 2. ● autres (connectivite, syndrome du canal carpien...)
- 1. ● maladie de Raynaud, sans étiologie

5. Est-il arrivé qu'un phénomène de Raynaud nécessite un arrêt de travail ?

- Oui
- Non

6. Face à un phénomène de Raynaud dirigez-vous vos patients vers un laboratoire afin de pratiquer des examens complémentaires (capillaroscopie unguéale, débimétrie doppler laser (ddl), pléthysmographie, ...)?

- Oui
- Non
- Cela dépend de la gravité

7. Quel traitement prescrivez-vous face à un phénomène de Raynaud sans gravité ?

- Vasodilatateur artériel (buflomédil, dihydroergocryptine, Ginkgo biloba dans la spécialité Tanakan®, ...)
- Inhibiteur calcique (nifédipine)
- α - bloquant (prazosine)
- Pas de médicaments, mais des conseils hygiéno-diététiques

8. Les traitements cités ci-dessus présentent des effets indésirables (céphalées, hypotension, flush,...) lorsque vous les citez aux patients y en a-t-ils qui refusent le traitement ?

- Oui
- Non

9. Adressez-vous les patients à des spécialistes de la pathologie vasculaire ?

- Non
- Oui, selon les cas
- Oui, à chaque fois

10. Commentaire libre :

Médecin remplaçant : Oui Non

Ville d'exercice : Davao

Merci pour votre participation

Annexe 2 : Questionnaire du médecin 2

1. Est-ce que le phénomène de Raynaud est courant parmi vos patients ?
- Moins d'un cas par mois
 - Un cas par mois
 - 1 à 5 cas par mois
 - Plus de 5 cas par mois
2. Les patients viennent-ils uniquement pour cela ou abordent-ils ce sujet en fin d'une consultation ?
- Uniquement pour cela
 - Ils abordent le sujet en fin d'une consultation
3. Quelle est la saison pendant laquelle il y a le plus de personnes qui consultent pour ce problème ?
- Hiver
 - Autres saisons
4. Voici des étiologies possibles lors d'un phénomène de Raynaud, classez-les de 1 à 5 par ordre de fréquence (1 = plus fréquente, 5 = moins fréquente) :
- 5. origine professionnelle (syndrome vibratoire, syndrome du marteau hypothénar,...)
 - 2. origine iatrogène (dérivés de l'ergot de seigle, sumatriptan...)
 - 3. origine toxique telle que le tabac
 - 4. autres (connectivite, syndrome du canal carpien...)
 - 1. maladie de Raynaud, sans étiologie
5. Est-il arrivé qu'un phénomène de Raynaud nécessite un arrêt de travail ?
- Oui
 - Non
6. Face à un phénomène de Raynaud dirigez-vous vos patients vers un laboratoire afin de pratiquer des examens complémentaires (capillaroscopie unguéale, débimétrie doppler laser (ddl), pléthysmographie, ...) ?
- Oui
 - Non
 - Cela dépend de la gravité
7. Quel traitement prescrivez-vous face à un phénomène de Raynaud sans gravité ?
- Vasodilatateur artériel (buflomédil, dihydroergocryptine, Ginkgo biloba dans la spécialité Tanakan®, ...)
 - Inhibiteur calcique (nifédipine)
 - α -bloquant (prazosine)
 - Pas de médicaments, mais des conseils hygiéno-diététiques
8. Les traitements cités ci-dessus présentent des effets indésirables (céphalées, hypotension, flush,...) lorsque vous les citez aux patients y en a-t-ils qui refusent le traitement ?
- Oui
 - Non
9. Adressez-vous les patients à des spécialistes de la pathologie vasculaire ?
- Non
 - Oui, selon les cas
 - Oui, à chaque fois
10. Commentaire libre :
- Médecin remplaçant : Oui Non
- Ville d'exercice : _____

Merci pour votre participation

Annexe 3 : Questionnaire du médecin 3

1. Est-ce que le phénomène de Raynaud est courant parmi vos patients ?

- Moins d'un cas par mois
 Un cas par mois
 1 à 5 cas par mois
 Plus de 5 cas par mois

2. Les patients viennent-ils uniquement pour cela ou abordent-ils ce sujet en fin d'une consultation ?

- Uniquement pour cela
 Ils abordent le sujet en fin d'une consultation

3. Quelle est la saison pendant laquelle il y a le plus de personnes qui consultent pour ce problème ?

- Hiver Autres saisons

4. Voici des étiologies possibles lors d'un phénomène de Raynaud, classez-les de 1 à 5 par ordre de fréquence (1 = plus fréquente, 5 = moins fréquente) :

3. ● origine professionnelle (syndrome vibratoire, syndrome du marteau hypothénar,...)
1. ● origine iatrogène (dérivés de l'ergot de seigle, sumatriptan...)
4. ● origine toxique telle que le tabac
5. ● autres (connectivite, syndrome du canal carpien...)
2. ● maladie de Raynaud, sans étiologie

5. Est-il arrivé qu'un phénomène de Raynaud nécessite un arrêt de travail ?

- Oui Non

6. Face à un phénomène de Raynaud dirigez-vous vos patients vers un laboratoire afin de pratiquer des examens complémentaires (capillaroscopie unguéale, débimétrie doppler laser (ddl), pléthysmographie, ...)?

- Oui Non Cela dépend de la gravité

7. Quel traitement prescrivez-vous face à un phénomène de Raynaud sans gravité ?

- Vasodilatateur artériel (buflomédil, dihydroergocryptine, Ginkgo biloba dans la spécialité Tanakan®, ...)
 Inhibiteur calcique (nifédipine)
 α -bloquant (prazosine)
 Pas de médicaments, mais des conseils hygiéno-diététiques

8. Les traitements cités ci-dessus présentent des effets indésirables (céphalées, hypotension, flush,...) lorsque vous les citez aux patients y en a-t-il qui refusent le traitement ?

- Oui Non

9. Adressez-vous les patients à des spécialistes de la pathologie vasculaire ?

- Non Oui, selon les cas Oui, à chaque fois

10. Commentaire libre :

Médecin remplaçant : Oui Non

Ville d'exercice : NANCY

Merci pour votre participation

Annexe 4 : Questionnaire du médecin 4

1. Est-ce que le phénomène de Raynaud est courant parmi vos patients ?
- Moins d'un cas par mois
 - Un cas par mois
 - 1 à 5 cas par mois
 - Plus de 5 cas par mois
2. Les patients viennent-ils uniquement pour cela ou abordent-ils ce sujet en fin d'une consultation ?
- Uniquement pour cela
 - Ils abordent le sujet en fin d'une consultation
3. Quelle est la saison pendant laquelle il y a le plus de personnes qui consultent pour ce problème ?
- Hiver
 - Autres saisons
4. Voici des étiologies possibles lors d'un phénomène de Raynaud, classez-les de 1 à 5 par ordre de fréquence (1 = plus fréquente, 5 = moins fréquente) :
- 5 ● origine professionnelle (syndrome vibratoire, syndrome du marteau hypothénar,...)
 - 4 ● origine iatrogène (dérivés de l'ergot de seigle, sumatriptan...)
 - 3 ● origine toxique telle que le tabac
 - 2 ● autres (connectivite, syndrome du canal carpien...)
 - 1 ● maladie de Raynaud, sans étiologie
5. Est-il arrivé qu'un phénomène de Raynaud nécessite un arrêt de travail ?
- Oui
 - Non
6. Face à un phénomène de Raynaud dirigez-vous vos patients vers un laboratoire afin de pratiquer des examens complémentaires (capillaroscopie unguéale, débitimétrie doppler laser (ddl), pléthysmographie, ...) ?
- Oui
 - Non
 - Cela dépend de la gravité
7. Quel traitement prescrivez-vous face à un phénomène de Raynaud sans gravité ?
- Vasodilatateur artériel (buflomédil, dihydroergocryptine, Ginkgo biloba dans la spécialité Tanakan®, ...)
 - Inhibiteur calcique (nifédipine)
 - α -bloquant (prazosine)
 - Pas de médicaments, mais des conseils hygiéno-diététiques
8. Les traitements cités ci-dessus présentent des effets indésirables (céphalées, hypotension, flush,...) lorsque vous les citez aux patients y en a-t-ils qui refusent le traitement ?
- Oui
 - Non
9. Adressez-vous les patients à des spécialistes de la pathologie vasculaire ?
- Non
 - Oui, selon les cas
 - Oui, à chaque fois
10. Commentaire libre :
- Médecin remplaçant : Oui Non
Ville d'exercice : NANCY

Merci pour votre participation

Annexe 5 : Questionnaire du médecin 5

1. Est-ce que le phénomène de Raynaud est courant parmi vos patients ?
- Moins d'un cas par mois
 - Un cas par mois
 - 1 à 5 cas par mois
 - Plus de 5 cas par mois
2. Les patients viennent-ils uniquement pour cela ou abordent-ils ce sujet en fin d'une consultation ?
- Uniquement pour cela
 - Ils abordent le sujet en fin d'une consultation
3. Quelle est la saison pendant laquelle il y a le plus de personnes qui consultent pour ce problème ?
- Hiver
 - Autres saisons
4. Voici des étiologies possibles lors d'un phénomène de Raynaud, classez-les de 1 à 5 par ordre de fréquence (1 = plus fréquente, 5 = moins fréquente) :
- 5. ● origine professionnelle (syndrome vibratoire, syndrome du marteau hypothénar,...)
 - 2. ● origine iatrogène (dérivés de l'ergot de seigle, sumatriptan...)
 - 1. ● origine toxique telle que le tabac
 - 3. ● autres (connectivite, syndrome du canal carpien...)
 - 4. ● maladie de Raynaud, sans étiologie
5. Est-il arrivé qu'un phénomène de Raynaud nécessite un arrêt de travail ?
- Oui
 - Non
6. Face à un phénomène de Raynaud dirigez-vous vos patients vers un laboratoire afin de pratiquer des examens complémentaires (capillaroscopie unguéale, débitmétrie doppler laser (ddl), pléthysmographie, ...) ?
- Oui
 - Non
 - Cela dépend de la gravité
7. Quel traitement prescrivez-vous face à un phénomène de Raynaud sans gravité ?
- Vasodilatateur artériel (buflomédil, dihydroergocryptine, Ginkgo biloba dans la spécialité Tanakan®, ...)
 - Inhibiteur calcique (nifédipine)
 - α -bloquant (prazosine)
 - Pas de médicaments, mais des conseils hygiéno-diététiques
8. Les traitements cités ci-dessus présentent des effets indésirables (céphalées, hypotension, flush,...) lorsque vous les citez aux patients y en a-t-ils qui refusent le traitement ?
- Oui
 - Non
9. Adressez-vous les patients à des spécialistes de la pathologie vasculaire ?
- Non
 - Oui, selon les cas
 - Oui, à chaque fois
10. Commentaire libre : *soho difficile à appréhender*
- Médecin remplaçant : Oui Non
- Ville d'exercice : *Vauvillle*

Merci pour votre participation

Annexe 6 : Questionnaire du médecin 6

1. Est-ce que le phénomène de Raynaud est courant parmi vos patients ?
- Moins d'un cas par mois
 - Un cas par mois
 - 1 à 5 cas par mois
 - Plus de 5 cas par mois
2. Les patients viennent-ils uniquement pour cela ou abordent-ils ce sujet en fin d'une consultation ?
- Uniquement pour cela
 - Ils abordent le sujet en fin d'une consultation
3. Quelle est la saison pendant laquelle il y a le plus de personnes qui consultent pour ce problème ?
- Hiver
 - Autres saisons
4. Voici des étiologies possibles lors d'un phénomène de Raynaud, classez-les de 1 à 5 par ordre de fréquence (1 = plus fréquente, 5 = moins fréquente) :
- 4. ● origine professionnelle (syndrome vibratoire, syndrome du marteau hypothénar,...)
 - 5. ● origine iatrogène (dérivés de l'ergot de seigle, sumatriptan...)
 - 3. ● origine toxique telle que le tabac
 - 4. ● autres (connectivite, syndrome du canal carpien...)
 - 2. ● maladie de Raynaud, sans étiologie
5. Est-il arrivé qu'un phénomène de Raynaud nécessite un arrêt de travail ?
- Oui
 - Non
6. Face à un phénomène de Raynaud dirigez-vous vos patients vers un laboratoire afin de pratiquer des examens complémentaires (capillaroscopie unguéale, débimétrie doppler laser (ddl), pléthysmographie, ...)?
- Oui
 - Non
 - Cela dépend de la gravité
7. Quel traitement prescrivez-vous face à un phénomène de Raynaud sans gravité ?
- Vasodilatateur artériel (buflomédil, dihydroergocryptine, Ginkgo biloba dans la spécialité Tanakan®, ...)
 - Inhibiteur calcique (nifédipine)
 - α- bloquant (prazosine)
 - Pas de médicaments, mais des conseils hygiéno-diététiques
8. Les traitements cités ci-dessus présentent des effets indésirables (céphalées, hypotension, flush,...) lorsque vous les citez aux patients y en a-t-ils qui refusent le traitement ?
- Oui
 - Non
9. Adressez-vous les patients à des spécialistes de la pathologie vasculaire ?
- Non
 - Oui, selon les cas
 - Oui, à chaque fois
10. Commentaire libre :

Médecin remplaçant : Oui Non
Ville d'exercice : Nancy

Merci pour votre participation

Annexe 7 : Questionnaire du médecin 7

1. Est-ce que le phénomène de Raynaud est courant parmi vos patients ?
- Moins d'un cas par mois
 - Un cas par mois
 - 1 à 5 cas par mois
 - Plus de 5 cas par mois
2. Les patients viennent-ils uniquement pour cela ou abordent-ils ce sujet en fin d'une consultation ?
- Uniquement pour cela
 - Ils abordent le sujet en fin d'une consultation
3. Quelle est la saison pendant laquelle il y a le plus de personnes qui consultent pour ce problème ?
- Hiver
 - Autres saisons
4. Voici des étiologies possibles lors d'un phénomène de Raynaud, classez-les de 1 à 5 par ordre de fréquence (1 = plus fréquente, 5 = moins fréquente) :
- 3. ● origine professionnelle (syndrome vibratoire, syndrome du marteau hypothénar,...)
 - 4. ● origine iatrogène (dérivés de l'ergot de seigle, sumatriptan...)
 - 5. ● origine toxique telle que le tabac
 - 1. ● autres (connectivite, syndrome du canal carpien...)
 - 2. ● maladie de Raynaud, sans étiologie
5. Est-il arrivé qu'un phénomène de Raynaud nécessite un arrêt de travail ?
- Oui
 - Non
6. Face à un phénomène de Raynaud dirigez-vous vos patients vers un laboratoire afin de pratiquer des examens complémentaires (capillaroscopie unguéale, débitmétrie doppler laser (ddl), pléthysmographie, ...) ?
- Oui
 - Non
 - Cela dépend de la gravité
7. Quel traitement prescrivez-vous face à un phénomène de Raynaud sans gravité ?
- Vasodilatateur artériel (buflomédil, dihydroergocryptine, Ginkgo biloba dans la spécialité Tanakan®, ...)
 - Inhibiteur calcique (nifédipine)
 - α- bloquant (prazosine)
 - Pas de médicaments, mais des conseils hygiéno-diététiques
8. Les traitements cités ci-dessus présentent des effets indésirables (céphalées, hypotension, flush,...) lorsque vous les citez aux patients y en a-t-ils qui refusent le traitement ?
- Oui
 - Non
9. Adressez-vous les patients à des spécialistes de la pathologie vasculaire ?
- Non
 - Oui, selon les cas
 - Oui, à chaque fois
10. Commentaire libre :

Médecin remplaçant : Oui Non

Ville d'exercice : Dardennes

Merci pour votre participation

Annexe 8 : Questionnaire du médecin 8

1. Est-ce que le phénomène de Raynaud est courant parmi vos patients ?
- Moins d'un cas par mois
 - Un cas par mois
 - 1 à 5 cas par mois
 - Plus de 5 cas par mois
2. Les patients viennent-ils uniquement pour cela ou abordent-ils ce sujet en fin d'une consultation ?
- Uniquement pour cela
 - Ils abordent le sujet en fin d'une consultation
3. Quelle est la saison pendant laquelle il y a le plus de personnes qui consultent pour ce problème ?
- Hiver
 - Autres saisons
4. Voici des étiologies possibles lors d'un phénomène de Raynaud, classez-les de 1 à 5 par ordre de fréquence (1 = plus fréquente, 5 = moins fréquente) :
- 5 ● origine professionnelle (syndrome vibratoire, syndrome du marteau hypothénar,...)
 - 4 ● origine iatrogène (dérivés de l'ergot de seigle, sumatriptan...)
 - 2 ● origine toxique telle que le tabac
 - 3 ● autres (connectivite, syndrome du canal carpien...)
 - 1 ● maladie de Raynaud, sans étiologie
5. Est-il arrivé qu'un phénomène de Raynaud nécessite un arrêt de travail ?
- Oui
 - Non
6. Face à un phénomène de Raynaud dirigez-vous vos patients vers un laboratoire afin de pratiquer des examens complémentaires (capillaroscopie unguéale, débitmétrie doppler laser (ddl), pléthysmographie, ...)?
- Oui
 - Non
 - Cela dépend de la gravité
7. Quel traitement prescrivez-vous face à un phénomène de Raynaud sans gravité ?
- Vasodilatateur artériel (buflomédil, dihydroergocryptine, Ginkgo biloba dans la spécialité Tanakan®, ...)
 - Inhibiteur calcique (nifédipine)
 - α - bloquant (prazosine)
 - Pas de médicaments, mais des conseils hygiéno-diététiques
8. Les traitements cités ci-dessus présentent des effets indésirables (céphalées, hypotension, flush,...) lorsque vous les citez aux patients y en a-t-ils qui refusent le traitement ?
- Oui
 - Non
9. Adressez-vous les patients à des spécialistes de la pathologie vasculaire ?
- Non
 - Oui, selon les cas
 - Oui, à chaque fois
10. Commentaire libre :
- Médecin remplaçant : Oui Non
Ville d'exercice : Lanouvelle devant Nancy

Merci pour votre participation

Annexe 9 : Questionnaire du médecin 9

1. Est-ce que le phénomène de Raynaud est courant parmi vos patients ?
- Moins d'un cas par mois
 - Un cas par mois
 - 1 à 5 cas par mois
 - Plus de 5 cas par mois
2. Les patients viennent-ils uniquement pour cela ou abordent-ils ce sujet en fin d'une consultation ?
- Uniquement pour cela
 - Ils abordent le sujet en fin d'une consultation
3. Quelle est la saison pendant laquelle il y a le plus de personnes qui consultent pour ce problème ?
- Hiver
 - Autres saisons
4. Voici des étiologies possibles lors d'un phénomène de Raynaud, classez-les de 1 à 5 par ordre de fréquence (1 = plus fréquente, 5 = moins fréquente) :
- 3. ● origine professionnelle (syndrome vibratoire, syndrome du marteau hypothénar,...)
 - 2. ● origine iatrogène (dérivés de l'ergot de seigle, sumatriptan...)
 - 4. ● origine toxique telle que le tabac
 - 5. ● autres (connectivite, syndrome du canal carpien...)
 - 1. ● maladie de Raynaud, sans étiologie
5. Est-il arrivé qu'un phénomène de Raynaud nécessite un arrêt de travail ?
- Oui
 - Non
6. Face à un phénomène de Raynaud dirigez-vous vos patients vers un laboratoire afin de pratiquer des examens complémentaires (capillaroscopie unguéale, débitimétrie doppler laser (ddl), pléthysmographie, ...) ?
- Oui
 - Non
 - Cela dépend de la gravité
7. Quel traitement prescrivez-vous face à un phénomène de Raynaud sans gravité ?
- Vasodilatateur artériel (buflomédil, dihydroergocryptine, Ginkgo biloba dans la spécialité Tanakan®, ...)
 - Inhibiteur calcique (nifédipine)
 - α - bloquant (prazosine)
 - Pas de médicaments, mais des conseils hygiéno-diététiques
8. Les traitements cités ci-dessus présentent des effets indésirables (céphalées, hypotension, flush,...) lorsque vous les citez aux patients y en a-t-ils qui refusent le traitement ?
- Oui
 - Non
9. Adressez-vous les patients à des spécialistes de la pathologie vasculaire ?
- Non
 - Oui, selon les cas
 - Oui, à chaque fois
10. Commentaire libre :
- Médecin remplaçant : Oui Non
Ville d'exercice : Vandœuvre

Merci pour votre participation

Annexe 11 : Questionnaire du médecin 11

1. Est-ce que le phénomène de Raynaud est courant parmi vos patients ?
- Moins d'un cas par mois
 - Un cas par mois
 - 1 à 5 cas par mois
 - Plus de 5 cas par mois
2. Les patients viennent-ils uniquement pour cela ou abordent-ils ce sujet en fin d'une consultation ?
- Uniquement pour cela
 - Ils abordent le sujet en fin d'une consultation
3. Quelle est la saison pendant laquelle il y a le plus de personnes qui consultent pour ce problème ?
- Hiver
 - Autres saisons
4. Voici des étiologies possibles lors d'un phénomène de Raynaud, classez-les de 1 à 5 par ordre de fréquence (1 = plus fréquente, 5 = moins fréquente) :
- 1. ● origine professionnelle (syndrome vibratoire, syndrome du marteau hypothénar,...)
 - 5. ● origine iatrogène (dérivés de l'ergot de seigle, sumatriptan...)
 - 5. ● origine toxique telle que le tabac
 - 2. ● autres (connectivite, syndrome du canal carpien...)
 - 4. ● maladie de Raynaud, sans étiologie
5. Est-il arrivé qu'un phénomène de Raynaud nécessite un arrêt de travail ?
- Oui
 - Non
6. Face à un phénomène de Raynaud dirigez-vous vos patients vers un laboratoire afin de pratiquer des examens complémentaires (capillaroscopie unguéale, débimétrie doppler laser (ddl), pléthysmographie, ...)?
- Oui
 - Non
 - Cela dépend de la gravité
7. Quel traitement prescrivez-vous face à un phénomène de Raynaud sans gravité ?
- Vasodilatateur artériel (buflomédil, dihydroergocryptine, Ginkgo biloba dans la spécialité Tanakan®, ...)
 - Inhibiteur calcique (nifédipine)
 - α- bloquant (prazosine)
 - Pas de médicaments, mais des conseils hygiéno-diététiques
8. Les traitements cités ci-dessus présentent des effets indésirables (céphalées, hypotension, flush,...) lorsque vous les citez aux patients y en a-t-ils qui refusent le traitement ?
- Oui
 - Non
9. Adressez-vous les patients à des spécialistes de la pathologie vasculaire ?
- Non
 - Oui, selon les cas
 - Oui, à chaque fois
10. Commentaire libre :
- Médecin remplaçant : Oui Non
Ville d'exercice : Hyères

Merci pour votre participation

Annexe 12 : Questionnaire du médecin 12

1. Est-ce que le phénomène de Raynaud est courant parmi vos patients ?

- Moins d'un cas par mois
 Un cas par mois
 1 à 5 cas par mois
 Plus de 5 cas par mois

2. Les patients viennent-ils uniquement pour cela ou abordent-ils ce sujet en fin d'une consultation ?

- Uniquement pour cela
 Ils abordent le sujet en fin d'une consultation

3. Quelle est la saison pendant laquelle il y a le plus de personnes qui consultent pour ce problème ?

- Hiver Autres saisons

4. Voici des étiologies possibles lors d'un phénomène de Raynaud, classez-les de 1 à 5 par ordre de fréquence (1 = plus fréquente, 5 = moins fréquente) :

5. ● origine professionnelle (syndrome vibratoire, syndrome du marteau hypothénar,...)
2. ● origine iatrogène (dérivés de l'ergot de seigle, sumatriptan...)
3. ● origine toxique telle que le tabac
4. ● autres (connectivite, syndrome du canal carpien...)
1. ● maladie de Raynaud, sans étiologie

5. Est-il arrivé qu'un phénomène de Raynaud nécessite un arrêt de travail ?

- Oui Non

6. Face à un phénomène de Raynaud dirigez-vous vos patients vers un laboratoire afin de pratiquer des examens complémentaires (capillaroscopie unguéale, débimétrie doppler laser (ddl), pléthysmographie, ...)?

- Oui Non Cela dépend de la gravité

7. Quel traitement prescrivez-vous face à un phénomène de Raynaud sans gravité ?

- Vasodilatateur artériel (buflomédil, dihydroergocryptine, Ginkgo biloba dans la spécialité Tanakan®, ...)
 Inhibiteur calcique (nifédipine)
 α -bloquant (prazosine)
 Pas de médicaments, mais des conseils hygiéno-diététiques

8. Les traitements cités ci-dessus présentent des effets indésirables (céphalées, hypotension, flush,...) lorsque vous les citez aux patients y en a-t-ils qui refusent le traitement ?

- Oui Non

9. Adressez-vous les patients à des spécialistes de la pathologie vasculaire ?

- Non Oui, selon les cas Oui, à chaque fois

10. Commentaire libre :

Médecin remplaçant : Oui Non

Ville d'exercice : Louvainville deval Nancy.

Merci pour votre participation

Annexe 13 : Questionnaire du médecin 13

1. Est-ce que le phénomène de Raynaud est courant parmi vos patients ?
 Moins d'un cas par mois
 Un cas par mois
 1 à 5 cas par mois
 Plus de 5 cas par mois
2. Les patients viennent-ils uniquement pour cela ou abordent-ils ce sujet en fin d'une consultation ?
 Uniquement pour cela
 Ils abordent le sujet en fin d'une consultation
3. Quelle est la saison pendant laquelle il y a le plus de personnes qui consultent pour ce problème ?
 Hiver Autres saisons
4. Voici des étiologies possibles lors d'un phénomène de Raynaud, classez-les de 1 à 5 par ordre de fréquence (1 = plus fréquente, 5 = moins fréquente) :
- origine professionnelle (syndrome vibratoire, syndrome du marteau hypothénar,...)
 - origine iatrogène (dérivés de l'ergot de seigle, sumatriptan...)
 - origine toxique telle que le tabac
 - autres (connectivite, syndrome du canal carpien...)
 - maladie de Raynaud, sans étiologie
5. Est-il arrivé qu'un phénomène de Raynaud nécessite un arrêt de travail ?
 Oui Non
6. Face à un phénomène de Raynaud dirigez-vous vos patients vers un laboratoire afin de pratiquer des examens complémentaires (capillaroscopie unguéale, débimétrie doppler laser (ddl), pléthysmographie, ...)?
 Oui Non Cela dépend de la gravité
7. Quel traitement prescrivez-vous face à un phénomène de Raynaud sans gravité ?
 Vasodilatateur artériel (buflomédil, dihydroergocryptine, Ginkgo biloba dans la spécialité Tanakan®, ...)
 Inhibiteur calcique (nifédipine)
 α -bloquant (prazosine)
 Pas de médicaments, mais des conseils hygiéno-diététiques
8. Les traitements cités ci-dessus présentent des effets indésirables (céphalées, hypotension, flush,...) lorsque vous les citez aux patients y en a-t-ils qui refusent le traitement ?
 Oui Non
9. Adressez-vous les patients à des spécialistes de la pathologie vasculaire ?
 Non Oui, selon les cas Oui, à chaque fois

10. Commentaire libre :

Médecin remplaçant : Oui Non

Ville d'exercice : NANCY

Merci pour votre participation

Annexe 14 : Questionnaire du médecin 14

1. Est-ce que le phénomène de Raynaud est courant parmi vos patients ?
 Moins d'un cas par mois
 Un cas par mois
 1 à 5 cas par mois
 Plus de 5 cas par mois
2. Les patients viennent-ils uniquement pour cela ou abordent-ils ce sujet en fin d'une consultation ?
 Uniquement pour cela
 Ils abordent le sujet en fin d'une consultation
3. Quelle est la saison pendant laquelle il y a le plus de personnes qui consultent pour ce problème ?
 Hiver Autres saisons
4. Voici des étiologies possibles lors d'un phénomène de Raynaud, classez-les de 1 à 5 par ordre de fréquence (1 = plus fréquente, 5 = moins fréquente) :
- 5 ● origine professionnelle (syndrome vibratoire, syndrome du marteau hypothénar,...)
 - 2 ● origine iatrogène (dérivés de l'ergot de seigle, sumatriptan...)
 - 3 ● origine toxique telle que le tabac
 - 4 ● autres (connectivite, syndrome du canal carpien...)
 - 1 ● maladie de Raynaud, sans étiologie
5. Est-il arrivé qu'un phénomène de Raynaud nécessite un arrêt de travail ?
 Oui Non
6. Face à un phénomène de Raynaud dirigez-vous vos patients vers un laboratoire afin de pratiquer des examens complémentaires (capillaroscopie unguéale, débimétrie doppler laser (ddl), pléthysmographie, ...) ?
 Oui Non Cela dépend de la gravité
7. Quel traitement prescrivez-vous face à un phénomène de Raynaud sans gravité ?
 Vasodilatateur artériel (buflomédil, dihydroergocryptine, Ginkgo biloba dans la spécialité Tanakan®, ...)
 Inhibiteur calcique (nifédipine)
 α- bloquant (prazosine)
 Pas de médicaments, mais des conseils hygiéno-diététiques
8. Les traitements cités ci-dessus présentent des effets indésirables (céphalées, hypotension, flush,...) lorsque vous les citez aux patients y en a-t-ils qui refusent le traitement ?
 Oui Non
9. Adressez-vous les patients à des spécialistes de la pathologie vasculaire ?
 Non Oui, selon les cas Oui, à chaque fois
10. Commentaire libre :

Médecin remplaçant : Oui Non
Ville d'exercice : Vandœuvre

Merci pour votre participation

BIBLIOGRAPHIE

- 1) ALLAIN P. : « Les médicaments », CdM Editions, troisième édition, Bouchemaine, 2000, 103-106
- 2) ARINSOY T., DERICI U., YUKSEL A., REIS K.A., SINDEL S. : « Cyclosporine-a treatment and a rare complication : Raynaud's phenomenon », Journal of Clinical Practice, 2005, **59**(7), 863-864
- 3) AROORI S., SPENCE R. : « Carpal tunnel syndrome », The Ulster Medical Journal, 2008, **77**(1), 6-17
- 4) AUBRY F., LAZARETH I., PRIOLLET P. : « Le laser doppler dans les acrosyndromes », Sang thrombose vaisseaux, 1995, **7**(10), 685-690
- 5) BART PA., WAEBER B. : « Le phénomène de Raynaud : mieux comprendre pour mieux traiter », Revue médicale suisse, 2006, **2**(48), 93-96
- 6) BELIN N. : « Conseils aux patients », Le moniteur des pharmacies, cahier II du n°2620, 2006, 14-15
- 7) BELIN N., MAUREL A. : « Que sont les phénomènes de Raynaud ? », Le moniteur des pharmacies, cahier II du n°2620, 2006, 7-9
- 8) BERTHIER J. : « Evaluation de la médecine thermale : les indications dans les maladies cardioartérielles », La Presse thermale et climatique, 2004, **141**, 53-56
- 9) BOCCALON H. : « Guide pratique des maladies vasculaires : artères, veines, microcirculation, lymphatiques », Paris, Le médecin généraliste, La Gazette médicale, 1997, 261-264
- 10) BOCCALON H. : « Guide pratique des maladies vasculaires : artères, veines, microcirculation, lymphatiques », Paris, Le médecin généraliste, La Gazette médicale, 1997, 275-293
- 11) BOCCALON H. : « Guide pratique des maladies vasculaires : artères, veines, microcirculation, lymphatiques », Paris, Le médecin généraliste, La Gazette médicale, 1997, 280-285
- 12) BOULET J. : « Dictionnaire de l'homéopathie », Editions Privat, Toulouse, 2007, 357
- 13) CABANE J. : « Critères de classification des sclérodermies », La Presse Médicale, 2006, **35**(12), 1916-1922
- 14) CACOUB P., DE LACROIX I., TAZI Z., PIETTE JC., GODEAU P. : « Les artériopathies iatrogènes médicamenteuses », Revue de médecine interne, 1995, **16**(11), 827-832

- 15) CACOUB P., LIMAL N., PIETTE J-C. : « Artériopathies iatrogènes et toxiques », EMC, Elsevier SAS, Paris, Angéiologie, 2006, 19-1560
- 16) CARPENTIER H. : « Définition et épidémiologie des acrosyndromes vasculaires », La Revue du praticien, 1998, **48**(15), 1641-1646
- 17) CARPENTIER PH. : « Phénomène de Raynaud : orientation diagnostique », La revue du praticien, 2005, **55**(1), 103-107
- 18) CHERKAS L.F., WILLIAMS F.M.K., CARTER L., HOWELL K., BLACK G.M., SPECTOR T.D., MACGREGOR A.J. : « Heritability of Raynaud's phenomenon and vascular responsiveness to cold : a study of adult female twins », Arthritis Rheumatism, 2007, **57**(3), 524-528
- 19) COFFMAN J., RASMUSSEN H. : « Effects of β -adrenoreceptor-blocking drugs in patients with Raynaud's phenomenon », Circulation, 1985, **72**(3), 466-470
- 20) CORCIA P., GUENNOC A-M., BARTHEZ M-A., COURTIVON B., TOFFOL B., LAULAN J. : « Le syndrome du défilé thoraco-brachial : une complication post-opératoire inhabituelle », Revue Neurologique, Paris, 2006, **162**(2), 240-242
- 21) DE ANGELIS R., SILVERI F., BUGATTI L., FILOSA G. : « Raynaud's phenomenon after combined adjuvant chemotherapy for breast cancer », Chemotherapy, 2003, **49**(5), 267-268
- 22) DEBELLE C. : « Traitement de la migraine par les dérivés de l'ergot de seigle et le sumatriptan », thèse, Diplôme d'Etat de docteur en pharmacie, Nancy, 1996, (26), 33-73
- 23) DE MERE S. : « Le phénomène de Raynaud favorisé par le tabac chez l'homme et l'alcool chez la femme », Tabac actualité, 1999, (1), 7
- 24) DEVULDER B. : « Méthodes d'exploration de la microcirculation », Médecine vasculaire, Masson, Paris, 2004, 81-84
- 25) DEVULDER B. : « Médecine vasculaire », Masson, Paris, 2003, 278-279
- 26) DOROSZ PH. : « Guide pratique des médicaments. Dorosz », Maloine, Paris, 27^{ème} édition, 2007
- 27) DUPEYRON J.P. : « Interactions médicamenteuses et ordonnances : pièges à éviter », Pro-Officina, 2006, **1**, 41-43
- 28) FABRY R., MONNET P., SCHMIDT J., BAGUET C. : « Carbothérapie et phénomène de Raynaud : un essai clinique randomisé en double insu, mené à Royat », VASA, 2005, **34**(2), 93-100
- 29) FRIES R., SHARIAT K., WILMOWSKY H., BOHM M. : « Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy », Circulation, 2005, **112**(19), 2980-2985

- 30) GAUCHER C., CHABANNE J-M. : « Traité d'homéopathie », 2003, Masson, Paris, 508-509
- 31) GAYRAUD M. : « Raynaud's phenomenon », *Joint Bone Spine*, 2007, **74**(1), e1-e8
- 32) GUILMOT J-L., DIOT E. : « Prostanoides », *Médecine vasculaire*, Masson, Paris, 2003, 429-432
- 33) GUILMOT J-L., DIOT E., DEQUIN P-F. : « Les prostaglandines et la microcirculation », *Microcirculation clinique*, Masson, Paris, 1996, 210-214
- 34) GUILMOT J-L., DIOT E., LASFARGUES G., BOISSIER C. : « Phénomène de Raynaud et connectivites », *La Revue du praticien*, 1998, **48**(15), 1647-1652
- 35) HADRI L., L'KASSMI H., MASKANI M., ZAHRI L. : « Le traitement de la maladie de Raynaud. Mise au point », *Médecine du Maghreb*, 1998, (68), 31-32
- 36) HATRON P-Y, FRIMAT P., HACHULLA E. : « Phénomène de Raynaud d'origine professionnelle », *La Revue du praticien*, 1998, **48**(15), 1653-1658
- 37) HORSTING P.P., MEUFFELS D.E., RUTGERS P.H. : « The hypothenar hammer syndrome », *European Journal of Vascular & Endovascular Surgery Extra*, **5**(5), 2003, 69-72
- 38) HUSSON M.C. : « Phénomène de Raynaud dû aux médicaments », *Mini dossier du CNHIM*, 2003, (4), 1-4
- 39) IORIO R., IMMACOLATA SPAGNUOLO M., SEPE A., ZOCCALI S., ALESSIO M., VEGNENTE A. : « Severe Raynaud's phenomenon with chronic hepatitis C disease treated with interferon », *The Pediatric Infectious disease Journal*, 2003, **22**(2), 195-196
- 40) JUGE S., LAUBY V., MALLARET M., MUSIEDLAK G., STANKE F., BESSARD G. : « Les interactions entre les dérivés de l'ergot de seigle et les macrolides sont toujours d'actualité : les méfaits de l'automédication », *Revue de médecine interne*, 1995, **16**(4), 295
- 41) KRUIT W.H.J., EGGERMONT A.M.M., STOTER G. : « Interferon- α induced Raynaud's syndrome », *Annals of Oncology*, 2000, **11**(11), 1501-1502
- 42) LASFARGUES G. : « Effets vasculaires et neurologiques des vibrations transmises au système main-bras », *Institut de Médecine de travail du Val de Loire, Etudes et enquêtes*, 1990, 249-256
- 43) LIOZON E., DELAIRE L., LACROIX P., LABROUSSE F., LY K., FAUCHAIS AL., LOUSTAUD-RATTI V., VIDAL J., LIOZON F., VIDAL E. : « Syndrome de Raynaud compliqué de gangrène digitale au cours d'un traitement par l'interféron alpha », *Revue de médecine interne*, 1997, **18**(4), 316-319
- 44) MARIE I. : « Phénomène de Raynaud - Orientation diagnostique », *La Revue du praticien*, 2007, **57**(15), 1710-1712

- 45) MICHEL J-B. : « Rôle du monoxyde d'azote endothélial dans la régulation du tonus artériel », La Revue du praticien, 1997, **47**(20), 2251-2256
- 46) MOURAD JJ., PRIOLLET P. : « Physiopathologie du phénomène de Raynaud : données actuelles », Revue de médecine interne, 1997, **18**(8), 611-617
- 47) MOURAD J-J., PRIOLLET P. : « Acrosyndrome vasculaire », Akos, 1998, **2**(510), 1-170
- 48) MOUTHON L. : « Sclérodémie systémique : de la physiopathologie au traitement », Revue de médecine interne, 2007, **28**(4), 266-272
- 49) MUIR AH., ROBB R., MCLAREN M., DALY F., BELCH JJ. : « The use of Ginkgo biloba in Raynaud's disease: a double-blind placebo-controlled trial. », Vascular Medicine, 2002, **7**(4), 265-267
- 50) OLLIER C. : « La phytothérapie contre les troubles circulatoires », Le moniteur des pharmacies, cahier formation n°2678, 2007
- 51) OSTERMANN G., WITCHITZ S. : « Les bêta-bloquants de la pharmacologie à la prescription », Editions médicales SPECIA, 1986, (5623), 91-96
- 52) PINET F. : « A quoi sert le système endothéline ? », Médecine/science, 2004, **20**(3), 339-345
- 53) PISTORIUS M.A., PLANCHON B., SCHOTT J.J., LEMAREC H. : « Aspects héréditaires et génétiques de la maladie de Raynaud », Journal des maladies vasculaires, 2006, **31**(1), 10-15
- 54) PRIOLLET P. : « Phénomènes de Raynaud : enquête diagnostique et traitement », La Revue du praticien, 1998, **48**(15), 1659-64
- 55) RAMOS-CASALS M., BRITO-ZERON P., NARDI N., CLAVER G., RISCO G., PARRAGA F-D., FERNANDEZ S., JULIA M., FONT J. : « Successful treatment of severe Raynaud's phenomenon with bosentan in four patients with systemic sclerosis », Rheumatology, 2004, **43**(11), 1454-1455
- 56) RAYNAUD J. : « Prescription et conseil en phytothérapie », Ed. médicales internationales, Lyon, 2005, 69-71
- 57) RAYNAUD J. : « Prescription et conseil en phytothérapie », Ed. médicales internationales, 2005, 106-109
- 58) RENY J-L., CABANE J. : « La maladie de Buerger ou thromboangéite oblitérante », Revue de médecine interne, 1998, **19**(1), 34-43
- 59) RICHARD D. : « Comment traiter les phénomènes de Raynaud ? », Le moniteur des pharmacies, cahier II du n°2620, 2006, 10-13
- 60) SCHAPIRA D., MENAHEM A., HADAD N. : « Interferon-induced Raynaud's Syndrome », Seminars in Arthritis and Rheumatism, 2002, **32**(3), 157-162

- 61) SCHMIDT C., LAMBERT M. : « Vasodilatateurs artériels », Médecine vasculaire, Masson, Paris, 2003, 421-426
- 62) SERVETTAZ A., AGARD C., TAMBY M., GUILPAIN P., GUILLEVIN L., MOUTHON L. : « Physiopathologie de la sclérodémie systémique : état des lieux sur une affection aux multiples facettes », Presse Médicale, 2006, **35**(12), 1903-1915
- 63) SHARMA A., SUNIL S., RUSTOM R., BONE J., HAMMAD A., BAKRAN A., SELLS R. : « Cyclosporin A-related Raynaud's phenomenon in a renal transplant recipient », Transplant International, 2002, **15**(9-10), 517-518
- 64) SPRYNGER M. : « Le phénomène de Raynaud », Revue médicale de Liège, 2004, **59**(6), 378-379
- 65) SUTER L.G., MURABITO J.M., FELSON D.T., FRAENKEL L. : « The incidence and natural history of Raynaud's phenomenon in the community », Arthritis and Rheumatism, 2005, **52**(4), 1259-1263
- 66) SUTER L., MURABITO J., FELSON D., FRAENKEL L. : « Smoking, alcohol consumption, and Raynaud's phenomenon in middle age », The American Journal of Medicine, 2007, **120**(3), 264-271
- 67) TURCOT A. : « Le syndrome vibratoire une maladie sournoise », Le médecin du Québec, 2005, **40**(4), 95-99
- 68) URCAM POITOU-CHARENTES : « Les interactions médicamenteuses entre les dérivés de l'ergot de seigle et les macrolides », Les cahiers de la santé, 2004, (15), 1-4
- 69) VAN BORTEL L. : « Inhibiteurs calciques », Microcirculation clinique, Masson, Paris, 1996, 202-207
- 70) VANHOOTEGHEM O., RICHERT B., DE LA BRASSINNE M. : « Raynaud phenomenon after treatment of verruca vulgaris of the sole with intralesional injection of bleomycin », Pediatric dermatology, 2001, **18**(3), 249-251
- 71) VAYSSAIRAT M., CARPENTIER P-H. : « Microcirculation clinique », Masson, Paris, 1996, 3-9
- 72) VAYSSAIRAT M., CARPENTIER P-H. : « Microcirculation clinique », Masson, Paris, 1996, 121-129
- 73) VERBEUREN T., VANHOUTTE P. : « Vasomotricité et environnement thermique : physiopathologie des acrosyndromes vasculaires », La Revue du praticien, 1998, **48**(15), 1642
- 74) VIDAL[®] 2005, Le Dictionnaire, Editeur du Vidal, Issy-les-Moulineaux
- 75) WEBER J-C. : « Acrosyndromes algiques : syndrome de Raynaud et apparentés », 2007, Module optionnel de médecine interne, Faculté de médecine de Nancy, 2007, 12 pages

76) ZENONE T., DURIEU I., NAGNOUNG F., CASTELL P., LEVRAT R. : « Phénomène de Raynaud avec microangiopathie organique et traitement prolongé par bromocriptine », Revue de médecine interne, 1996, **17**(11), 948-950

Sites internet :

77) <http://www.med.univ-rennes1.fr/resped/s/semio/semioacro/acrosyndromes.htm>, consulté le 22/09/08

78) http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/raynaud/ray_what.html, consulté le 08/07/08

79) <http://www.e-plastic.fr/anatomievx/pg012.html>, consulté le 22/09/08

80) <http://www.poitou-charentes.assurance-maladie.fr/Interactions-medicamenteuses-entre-un-derive-de-l-11660.0.html>, consulté le 22/09/08

81) www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Buerger-FRfrPub10414v01.pdf, Juin 2008, Encyclopédie Orphanet Grand Public, consulté le 10/08/08

82) http://www.medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/raynaud_maurice.htm, consulté le 2/09/08

83) www.theriaque.org/infomedicaments, consulté le 22/09/08

84) http://cemv.vascular-e-learning.net/efv/MicroCirculation/mc_capillaro/index.htm, consulté le 22/09/08

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : jeudi 9 juillet 2009

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par Isabelle Petit

Sujet : Phénomène de Raynaud : maladie ou syndrome ?
Questionnaire auprès de médecins généralistes de Nancy.

Jury :

Président : Professeur Labrude P.

Juges : Professeur Labrude P.
Docteur Eid A.
Docteur Didier C.

Vu,

Nancy, le 14 mai 2009

Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse

M. Labrude P.

M. Labrude P.



Vu et approuvé,

Nancy, le 25 MAI 2009

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,



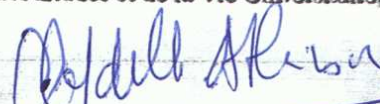


Chantal FINANCE

Vu,

Nancy, le 28.05.09

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Pour le Président
et par Délégation,
La Vice-Présidente du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire,

Chantal FINANCE

N° d'enregistrement : 3294

N° d'identification :

TITRE

**Phénomène de Raynaud : maladie ou syndrome ?
Questionnaire auprès de médecins généralistes de Nancy.**

Thèse soutenue le jeudi 9 juillet 2009

Par Isabelle PETIT

RESUME

Le phénomène de Raynaud ne représente pas un risque majeur de santé. Cependant il est à l'origine d'une gêne parfois invalidante dans la vie professionnelle ou sociale, touchant 5 à 11% des femmes et 2 à 5% des hommes. Il se définit comme un acrosyndrome se manifestant par des crises évoluant en 3 phases : syncopale, d'asphyxie et hyperhémique. Le froid est le principal responsable du déclenchement de ces crises. Il s'agit d'une réaction de protection de l'organisme qui cherche à préserver ses organes vitaux au chaud en limitant le flux sanguin aux extrémités.

Il est important par le diagnostic de différencier la maladie de Raynaud, pour laquelle il n'y a aucune étiologie, du syndrome où l'étiologie est à rechercher. Parmi ces étiologies, il y en a une pour laquelle le rôle du pharmacien est très important, il s'agit de l'iatrogénie. Le pharmacien dispose actuellement d'un outil intéressant, le dossier pharmaceutique, qui est une aide dans l'identification des interactions médicamenteuses.

Quant aux traitements, ils passent avant tout par des mesures de protection vis-à-vis du froid. Un traitement vasodilatateur peut être proposé ; les plus utilisés sont les vasodilatateurs artériels et la nifédipine, plus efficace mais présentant beaucoup plus d'effets secondaires.

L'enquête menée dans cette thèse a montré le caractère courant de cette affection dans notre région et a permis de confirmer les données trouvées dans la littérature.

MOTS CLES : Maladie et syndrome de Raynaud - Acrosyndrome vasculaire – Microcirculation – Froid - Syndrome vibratoire – Sclérodermie - Dérivés de l'ergot de seigle – Macrolide - Capillaroscopie

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Monsieur P. LABRUDE	Laboratoire de physiologie, orthopédie, maintien à domicile	Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

3 – Médicament

5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement

4 – Alimentation – Nutrition

6 – Pratique professionnelle