

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 26 mai 2016  
Par Mme Charline VANDENBERGHE**

---

**APPROCHE PHYSIOPATHOLOGIQUE POUR  
UNE PRISE EN CHARGE OPTIMALE DU  
PHENOMENE DE RAYNAUD**

---

**Membres du jury :**

**Président :** M. Bernard GRESSIER,  
Professeur de Pharmacologie à la Faculté des Sciences  
Pharmaceutiques et Biologiques de Lille,  
Praticien Hospitalier à Armentières.

**Assesseur :** M. Nicolas K. KAMBIA,  
Maître de Conférences en Pharmacologie à la Faculté des  
Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

**Membre extérieur :** M. Eric MOREAU,  
Pharmacien,  
Directeur Qualité à Saint-Amand-Les-Eaux.

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 26 mai 2016  
Par Mme Charline VANDENBERGHE**

---

**APPROCHE PHYSIOPATHOLOGIQUE POUR  
UNE PRISE EN CHARGE OPTIMALE DU  
PHENOMENE DE RAYNAUD**

---

**Membres du jury :**

**Président :** M. Bernard GRESSIER,  
Professeur de Pharmacologie à la Faculté des Sciences  
Pharmaceutiques et Biologiques de Lille,  
Praticien Hospitalier à Armentières.

**Assesseur :** M. Nicolas K. KAMBIA,  
Maître de Conférences en Pharmacologie à la Faculté des  
Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

**Membre extérieur :** M. Eric MOREAU,  
Pharmacien,  
Directeur Qualité à Saint-Amand-Les-Eaux.



**Université Lille 2 – Droit et Santé**

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric KERCKHOVE Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Damien CUNY Professeur Benoit DEPREZ Professeur Murielle GARCIN Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

**Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques**

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

**Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers**

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

## Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

## Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie

M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

***Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

*À la mémoire d'Isabelle BOUTIGNON, pharmacien.*

## **Remerciements**

**A Monsieur le Professeur Gressier,**

*Pour m'avoir fait l'honneur de présider cette soutenance de thèse.*

**A mon conseiller de thèse, Monsieur Nicolas Kambia,**

*Pour la qualité de votre accompagnement, la pertinence de vos conseils, votre disponibilité et votre grande flexibilité. Veuillez accepter l'expression de ma profonde gratitude.*

**A Monsieur Eric Moreau,**

*Pour ta présence et tes conseils lors des différentes étapes de ma vie professionnelle. C'est avec une grande reconnaissance et un profond respect que je te compte parmi les membres du jury.*

**A Monsieur le Professeur Hatron,**

*Pour le temps que vous m'avez accordé et vos précieux conseils dans les premières étapes de ce projet.*

**A mes parents et ma famille,**

*Pour votre aide dans l'aboutissement de cette thèse mais également votre soutien et votre amour. Veuillez trouver ici le témoignage de mon affection et de ma reconnaissance.*

**A Adrien,**

*Pour ton sourire et tes encouragements au quotidien ainsi que pour ton soutien et ton réconfort dans les moments plus difficiles.*

**A mes amis : Elodie, Marion, Céline, Isabelle et tous les autres,**

*Pour tous les bons moments passés ensemble et pour tous ceux à venir...*

<b>Remerciements</b> .....	<b>8</b>
<b>Abréviations</b> .....	<b>11</b>
<b>PARTIE 1: PHYSIOPATHOLOGIE DU PHENOMENE DE RAYNAUD</b> .....	<b>13</b>
<b>I. Présentation</b> .....	<b>14</b>
A. Description clinique.....	14
B. Historique.....	16
C. Epidémiologie .....	17
D. Diagnostic .....	18
<b>II. La réponse vasculaire induite par le froid</b> .....	<b>19</b>
A. La microcirculation sanguine cutanée .....	19
B. Le tonus vasculaire .....	24
C. Le système nerveux autonome .....	25
1. <i>Le système nerveux sympathique</i> .....	26
2. <i>Les adrénorécepteurs</i> .....	27
3. <i>Réponse sympathique induite par le froid</i> .....	29
D. La régulation endothéliale .....	32
1. <i>Vasomotricité endothélium-dépendante</i> .....	32
2. <i>Le monoxyde d'azote</i> .....	33
3. <i>La prostaglandine PGI2</i> .....	36
4. <i>L'endothéline -1</i> .....	37
E. Exposition locale au froid .....	40
<b>III. Dysfonctionnements impliqués dans le Phénomène de Raynaud</b> .....	<b>41</b>
A. Observation du phénomène .....	41
B. Dysfonctionnement du système nerveux.....	43
1. <i>Rôle des récepteurs <math>\alpha</math>2-AR</i> .....	43
2. <i>Anomalie de la régulation ROCK</i> .....	44
3. <i>Implication de stimuli neurologiques centraux</i> .....	45
4. <i>Le peptide relié au gène calcitonine</i> .....	45
C. Dysfonctionnement des fonctions endothéliales.....	47
1. <i>Déséquilibre de la vasodilatation endothélium-dépendante</i> .....	47
2. <i>Diminution du NO</i> .....	48
3. <i>Augmentation de l'endothéline</i> .....	49
4. <i>Augmentation de l'angiotensine II</i> .....	50
D. Altérations vasculaires dans le cas de la sclérodermie systémique.....	52
E. Autres dysfonctionnements .....	53

<b>PARTIE 2:    PRISE EN CHARGE DU PHENOMENE DE RAYNAUD .....</b>	<b>57</b>
<b>I.     <b>Prise en charge pharmacologique.....</b></b>	<b>58</b>
A. Stratégie thérapeutique.....	58
B. Action sur le tonus musculaire lisse : Inhibiteurs calciques .....	62
C. Action sur le système nerveux .....	66
1. <i>Antagonistes des récepteurs adrénergiques</i> .....	66
2. <i>Toxine botulique A</i> .....	68
3. <i>Action sur le système sérotoninergique</i> .....	70
4. <i>Inhibiteurs de la voie Rho-kinase</i> .....	73
5. <i>Peptide relié au gène calcitonine</i> .....	74
D. Action sur la régulation endothéliale.....	76
1. <i>Prostaglandines et analogues</i> .....	76
2. <i>Antagonistes des récepteurs à l'endothéline</i> .....	80
3. <i>Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5</i> .....	84
4. <i>Statines</i> .....	88
5. <i>Dérivés nitrés</i> .....	90
6. <i>Stimulateurs de la guanylate cyclase soluble</i> .....	92
7. <i>Système rénine-angiotensine</i> .....	93
E. Prise en charge homéopathique .....	96
F. Interactions médicamenteuses.....	96
<b>II.     <b>Prise en charge chirurgicale .....</b></b>	<b>99</b>
<b>III.    <b>Médecines alternatives et complémentaires .....</b></b>	<b>102</b>
<b>IV.    <b>Conseils hygiéno-diététiques et rôle du pharmacien .....</b></b>	<b>107</b>
A. Gestion d'un vasospasme des extrémités.....	107
B. Contre-indications médicamenteuses .....	108
C. Contre-indications professionnelles.....	109
D. Protection contre le froid .....	110
E. Gestion du stress et de l'anxiété .....	114
F. Arrêt des stimulants .....	115
G. Conseils nutritionnels.....	116
H. Observance du traitement et éducation thérapeutique du patient.....	117
<b>Conclusion ... ..</b>	<b>118</b>
<b>Annexe .....</b>	<b>120</b>
<b>Tables des illustrations.....</b>	<b>121</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>123</b>

## Abréviations

AAV	ICa
Anastomose artério-veineuse	Inhibiteurs calciques
AMM	ISRS
Autorisation de mise sur le marché	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
AMPC	IV
Adénosine monophosphate cyclique	Voie intraveineuse
AR	NA
Adrénorécepteur	Noradrénaline
ARAI	NO
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	Monoxyde d'azote
ATP	PDE-5
Adénosine triphosphate	Phosphodiesterase cGMP-spécifique de type 5
Big-ET	PGE1
Big-endothéline	Prostaglandine E1 ou Alprostadil
BTX A	PGI2
Toxine botulique A	Prostaglandine I2 ou Prostacycline
Ca <sup>2+</sup>	PKA
Calcium	Protéine-kinase A
CGRP	PKG
Peptide relié au gène calcitonine	Protéine kinase G
DASH	PTK
Disabilities of the arm, shoulder and hand	Protéine tyrosine kinase
ECA	RCS
Enzyme de conversion de l'angiotensine	Raynaud's condition score
eNOS	RCT
NO synthase endothéliale	Essai contrôlé randomisé en double aveugle
ET-1	ROCK
Endothéline -1	RhoA/Rho-kinase
ETA et ETB	RP
Récepteurs à l'endothéline	Phénomène de Raynaud
EUSTAR	ScS
The European Scleroderma Trials and Research group	Sclérodémie systémique
EVA	SHAQ
Echelle visuelle analogique	Questionnaire de santé pour la sclérodémie systémique
GABA	SNA
Acide $\gamma$ -aminobutyrique	Système nerveux autonome
GCs	SNC
Guanylate cyclase soluble	Système nerveux central
GMPc	TXA2
Guanosine monophosphate cyclique	Thromboxane A2
GTP	VMS
Guanosine triphosphate	Vitesse maximale systolique

## ***Introduction***

Le Phénomène de Raynaud (RP) est un acrosyndrome vasculaire fréquent qui se manifeste par un vasospasme, associé à un changement de couleur de la peau des extrémités. Il fait souvent suite à une exposition à des conditions climatiques froides ou à un stress émotionnel.

On distingue deux formes de RP. La forme primaire, idiopathique, est la plus fréquente (environ 80% des RP). Elle est bénigne et ne représente généralement qu'une gêne fonctionnelle et esthétique. Sa prise en charge consiste, le plus souvent, en une modification du mode de vie et à la mise en place de mesures préventives permettant d'éviter le déclenchement des vasospasmes.

Le RP secondaire peut être associé à une pathologie oblitérante de la macro ou microcirculation souvent auto-immune ou à l'administration de certains médicaments. Dans les cas graves de RP, celui-ci peut mener à une ischémie des extrémités, voire une ulcération superficielle ou une nécrose des tissus profonds avec des risques de gangrène et d'amputation. Une prise en charge pharmacologique adaptée est alors nécessaire et s'ajoute à la modification du mode de vie.

La physiopathologie du RP est complexe et multifactorielle. Plus de 150 ans après la découverte de la maladie, sa physiopathologie n'est pas encore totalement maîtrisée. De nombreux mécanismes sont impliqués et leurs rôles varient en fonction de l'étiologie du RP. Le déséquilibre entre une forte vasoconstriction et une vasodilatation plus faible est au cœur de la physiopathologie. Il se caractérise par des interactions complexes entre le tonus vasculaire, la stimulation neuronale, le système endothélial et certains médiateurs solubles.

Confucius, philosophe chinois du VI<sup>ème</sup> siècle avant J-C, a dit « Je ne cherche pas à connaître les réponses, je cherche à comprendre les questions ». Plusieurs siècles plus tard, l'approche de Confucius est encore pertinente. Cette thèse est d'ailleurs construite sur sa méthode.

En effet, dans une première partie, une étude physiopathologique permet de comprendre les différentes problématiques mises en jeu dans le RP. Puis, fondée sur cette analyse, la deuxième partie permet de mieux appréhender les options thérapeutiques existantes et de proposer une stratégie thérapeutique optimale adaptée à chaque patient.

**PARTIE 1:   PHYSIOPATHOLOGIE DU PHENOMENE  
                  DE RAYNAUD**

# I. Présentation

## A. Description clinique [1]–[4]

### 1. Définition et symptômes

Le Phénomène de Raynaud (RP) est un acrosyndrome vasculaire paroxystique. Il se caractérise par un épisode de vasospasme des artères digitales provoquant un arrêt du flux sanguin vers les extrémités. Il touche principalement les mains mais aussi les pieds et parfois le nez, les oreilles, les mamelons et la langue. A la différence d'une simple vasoconstriction, le vasospasme implique une réponse excessive vasoconstrictrice qui peut conduire à l'oblitération de la lumière vasculaire.

Ce phénomène est déclenché principalement lors d'une exposition au froid, une variation de température ou des conditions d'humidité importantes. Il peut être également déclenché lors d'une situation de stress émotionnel.

Le vasospasme se présente généralement en trois phases :

1. La phase syncopale ou « blanche » est une phase d'ischémie qui se caractérise par l'apparition d'une pâleur remontant des extrémités à la racine d'un ou plusieurs doigts avec une limite nette (aspect de doigts morts). Ce changement brutal de coloration s'accompagne de troubles de sensibilité et d'une sensation d'engourdissement.
2. La phase asphyxique ou « bleue » est plus inconstante. Elle apparaît lorsque le phénomène perdure. Les extrémités bleuissent et la sensation d'engourdissement s'accroît. La sensibilité peut alors disparaître quasi complètement (sensation de doigts morts).
3. La phase d'hyperhémie ou « rouge » se traduit par des extrémités qui deviennent rouges avec une sensation de brûlure et de picotement avant de retrouver progressivement une coloration normale.

Le RP peut présenter les trois phases ou être incomplet. La phase blanche est présente dans la quasi-totalité des cas. La durée de chaque phase est variable, pouvant aller de quelques secondes à plusieurs dizaines de minutes. Dans un environnement chaud, la crise se résoudra en 15-20 minutes.

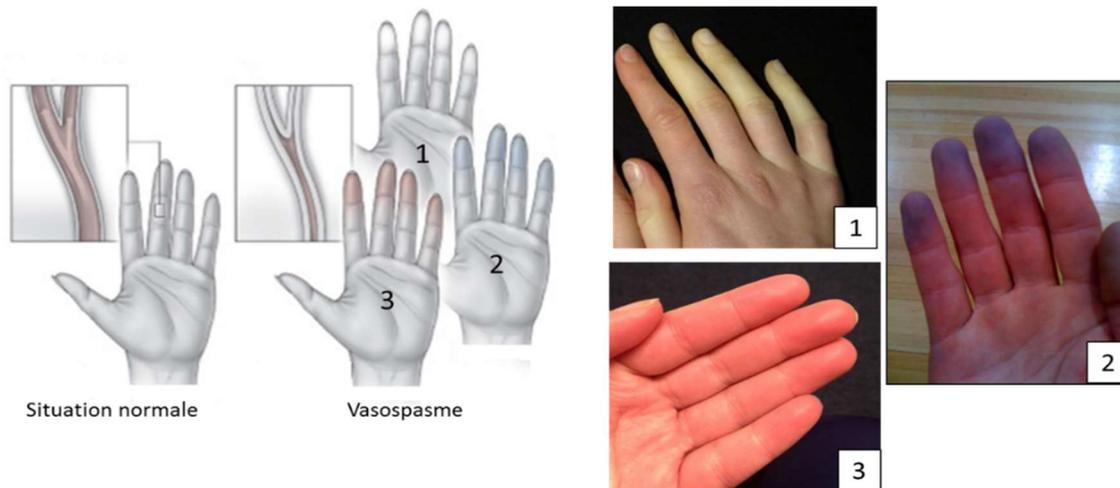


Figure 1 : Phases syncopale (1), asphyxique (2) et d'hyperhémie (3) d'un vasospasme - Figure adaptée de [5]–[8]

## 2. Phénomène de Raynaud primaire versus secondaire

Le RP est le plus souvent idiopathique, on parle alors de Phénomène de Raynaud primaire (RP primaire), ou anciennement appelé « Maladie de Raynaud ». Cependant, le RP peut parfois révéler des affections systémiques ou vasculaires, on parle alors de Phénomène de Raynaud secondaire (RP secondaire), anciennement nommé « Syndrome de Raynaud ».

Le RP primaire représente un peu plus de 80% des cas. Son expression et son évolution sont bénignes. Il se caractérise par une vasoconstriction artérielle excessive sans lésion organique. Les patients atteints du RP primaire souffrent de légers épisodes qui s'améliorent généralement avec l'âge. Outre le préjudice esthétique, le RP primaire peut être gênant dans certaines situations de la vie quotidienne.

Le RP secondaire apparaît suite à certaines maladies (cf. Tableau 1 : Etiologies d'un RP secondaire). Il peut également être déclenché par des facteurs physiques comme le travail avec des outils vibrants, ou par des facteurs chimiques à travers des substances comme le chlorure de polyvinyle ou certains médicaments.

Tableau 1 : Etiologies d'un RP secondaire[9]

Connectivités	Sclérodémie, syndrome de Gougerot, polyarthrite rhumatoïde, lupus systémique, syndrome de Sharp, dermatomyosite
Vascularites	Maladie de Horton, maladie de Takayasu, vascularites nécrosantes, cryoglobulinémie
Hémopathies	Syndromes myéloprolifératifs, gammopathies monoclonales
Hypertension pulmonaire	
Thrombophilie	Syndrome des antiphospholipides, thrombophilie constitutionnelle
Endocrinopathies	Thyroïdite, acromégalie, anorexie mentale
Artériopathies	Athérome, embolies, maladie de Léo-Buerger
Médicaments	Bêta-bloquants, interféron, dérivés de l'ergot de seigle, bléomycine, ciclosporine, amphétamines, œstrogénostatifs
Causes professionnelles	Maladie des vibrations, syndrome du marteau, intoxications

Les patients atteints de RP secondaire font l'expérience d'épisodes ischémiques plus fréquents et plus intenses pouvant conduire à des complications telles que des ulcérations ou des nécroses digitales.



Figure 2 : Ulcération et nécrose digitales chez des patients atteints de RP secondaire à une sclérodémie systémique [10]

## B. Historique [11]–[15]

Le 25 février 1862, Maurice-Auguste-Gabriel Raynaud (1834-1881) obtient son doctorat en médecine à Paris avec sa thèse « De l'asphyxie locale et de la gangrène symétrique des extrémités ». Dans cette thèse, il décrit pour la première fois une maladie chronique se manifestant par des épisodes durant lesquels les extrémités tels que les mains, les pieds et parfois le nez et les oreilles deviennent blanches, suite à une constriction des vaisseaux sanguins. Le stress étant l'un des stimuli, Maurice Raynaud a initialement attribué la survenue des crises à des mécanismes centraux.

En 1911, en Italie, le professeur Giovanni Loriga (1861-1950) décrit les mêmes spasmes vasculaires survenant chez des travailleurs utilisant des outils pneumatiques. En 1918, le lien entre les symptômes et l'exposition aux vibrations d'outils est posé. En effet, le Docteur Alice Hamilton, pionnière de la médecine du travail aux Etats-Unis, réalise une étude sur les symptômes observés chez les sculpteurs et les personnes travaillant dans les carrières à Bedford (Indiana-USA). Elle découvre également le lien entre la recrudescence de ces symptômes et les températures particulièrement froides en hiver 1918. Cette maladie est alors connue sous plusieurs noms : syndrome des vibrations du système main-bras, phénomène de Raynaud d'origine professionnel, syndrome du doigt mort, trouble vasospastique d'origine traumatique, maladie des mains blanches...

A la fin des années 1920, Lewis suggère pour la première fois l'implication d'une anomalie périphérique appelée « *local fault* » en montrant que le phénomène pouvait toujours survenir après sympathectomie.

En 1932, Allen EC et Brown GE décrivent les caractéristiques du RP ainsi que la première distinction entre la forme primitive et la forme secondaire. Leur travail met en évidence la différence entre la nécrose digitale non réversible, liée à une thrombose artérielle et le RP, lié à un vasospasme artériel réversible.

### **C. Epidémiologie [1], [16], [17]**

Le RP est le plus fréquent des acrosyndromes vasculaires. Sa prévalence varie de 0.5 à 20% en fonction de la population étudiée. Elle est augmentée :

- Chez la femme (le RP est deux fois plus fréquent que chez l'homme),
- Dans les régions où le climat est particulièrement froid,
- Chez les patients avec des antécédents familiaux de RP : un quart des patients ont un ou plusieurs parents du premier degré également atteints,
- Chez les patients travaillant dans un environnement professionnel générateur de stress.

Le RP primaire débute le plus souvent entre la deuxième et la troisième décennie avec un âge médian de 14 ans et avec moins d'un tiers des cas qui débutent après 40 ans. Les patients atteints de RP primaire peuvent voir leurs crises disparaître en vieillissant, avec un taux d'extinction de 3% par an.

L'âge médian pour le RP secondaire est d'environ 30 ans et varie en fonction de la maladie associée.

## **D. Diagnostic [1], [9], [11], [18]–[24]**

### 1. Examen clinique

L'examen clinique est déterminant. Il permet d'orienter le diagnostic vers la forme primaire ou secondaire. Il s'établit notamment sur la base d'un interrogatoire rigoureux et repose sur plusieurs critères :

- L'âge d'apparition et les antécédents familiaux,
- Le caractère bilatéral, la symétrie des crises et l'atteinte ou non des pouces,
- La présence d'une rémission estivale,
- L'examen clinique minutieux : recherche de troubles trophiques même mineurs ou cicatrisés, perception des pouls radiaux et ulnaires et mesure de la tension artérielle aux deux bras et manœuvre d'Allen (détection d'une obstruction artérielle),
- Les médicaments pris par le patient et ses conditions de travail (exposition aux produits chimiques, exposition des mains aux vibrations, stress...).

Un RP apparu chez une patiente jeune avec une manifestation clinique symétrique sans atteinte des pouces ni trouble trophique et une rémission estivale permet d'orienter le diagnostic vers un RP primaire. Un RP unilatéral évoque plutôt une cause locale ou professionnelle.

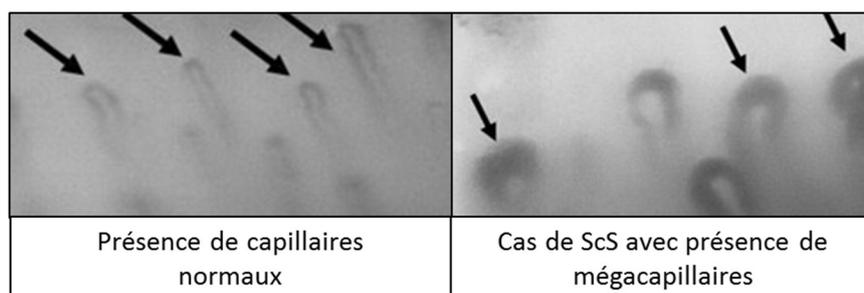
En cas de doute sur le caractère secondaire du RP, l'investigation doit se poursuivre par la prescription d'examens complémentaires réfléchis et ciblés.

### 2. Examens complémentaires

Lorsqu'il existe des arguments cliniques permettant de suspecter un RP secondaire, plusieurs examens de première intention peuvent être réalisés :

- La capillaroscopie sous-unguéale est l'élément clé du diagnostic différentiel en cas de RP bilatéral. Elle offre l'avantage d'être simple, non invasive, peu coûteuse et relativement reproductible. Elle a pour objectif de mettre en évidence une microangiopathie dite organique.

Elle consiste en l'examen des capillaires cutanés au niveau du lit des ongles. Des capillaires normaux apparaissent comme des boucles ordonnées et délicates, tandis que les capillaires de patients atteints d'une maladie sous-jacente sont souvent déformés et anormaux d'un point de vue anatomique. Dans le cas de la sclérodémie systémique (ScS), on observe par exemple une raréfaction vasculaire avec des dilatations particulières dénommées mégacapillaires. Cet examen peut cependant être difficile à interpréter chez les patients de peau sombre ou chez les travailleurs manuels.



*Figure 3 : Capillaroscopie sous-unguéale permettant le diagnostic différentiel d'un RP secondaire - Figure adaptée de [25]*

- Un bilan sanguin comprenant la recherche d'anticorps antinucléaires a un intérêt en présence de contexte clinique évocateur. En cas de soupçon justifié, il faut poursuivre l'investigation par la mesure d'auto-anticorps plus spécifiques.
- Un écho-doppler digital peut être utile dans la recherche étiologique, notamment quand l'examen clinique, la capillaroscopie et le bilan sanguin sont insuffisants pour poser un diagnostic étiologique précoce.

## II. La réponse vasculaire induite par le froid

### A. La microcirculation sanguine cutanée [26], [27]

Le système cardio-vasculaire est un circuit fermé dans lequel le cœur joue un rôle de pompe. Le cœur éjecte de façon cyclique le sang dans de larges artères élastiques qui distribuent le sang et régulent la pression pulsatile et le flux sanguin.

La distribution s'organise vers les différents organes par de larges artères musculaires puis par de plus petites artères et artérioles. Une fois le sang distribué aux organes, le système veineux retourne le sang vers le cœur par l'intermédiaire de veinules, de petites veines puis grosses veines.

Le système artériel a la particularité d'avoir une pression haute et un faible volume. A l'inverse, le réseau veineux est un véritable réservoir à capacité variable qui permet d'ajuster le volume sanguin.

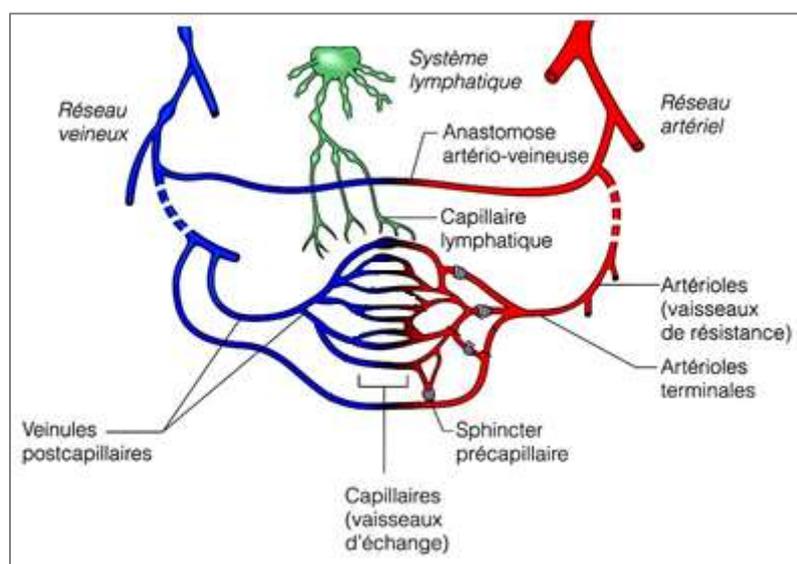


Figure 4 : Distribution sanguine vasculaire [28]

La microcirculation cutanée remplit quatre fonctions majeures :

- La nutrition des cellules du derme, de l'hypoderme, de l'épiderme et des annexes cutanées,
- Le maintien de la pression artérielle par un tonus vasoconstricteur,
- La tolérance par la peau de longues périodes d'ischémie causées par le poids du corps,
- Une réactivité vasomotrice nécessaire à la thermorégulation.

## 1. Les vaisseaux sanguins [29]

### a. Les artérioles

Les artérioles du derme ont une lumière ronde avec un diamètre entre 20 et 30  $\mu\text{m}$ . Leur paroi très mince comprend :

- L'intima, constituée d'une couche de cellules endothéliales reposant sur une assise conjonctive élastique,
- La média, comprenant deux épaisses couches de fibres musculaires lisses,
- L'adventice, une tunique externe constituée principalement de fibres de collagène.

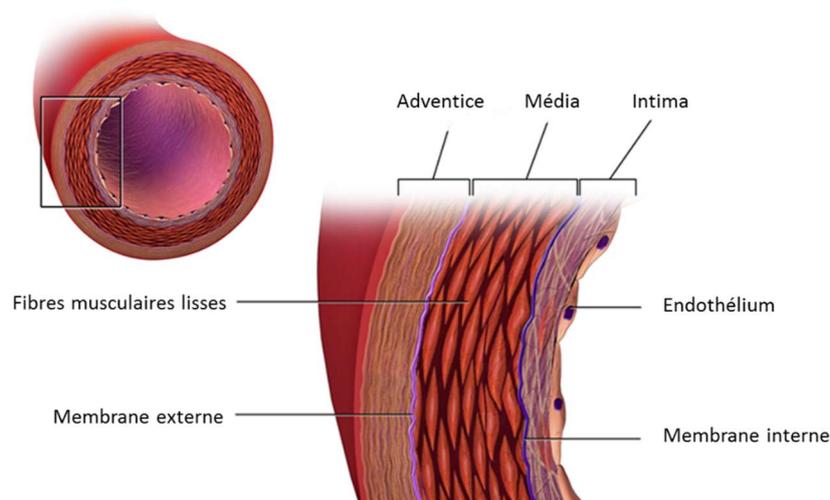


Figure 5 : Structure d'une artériole - Figure adaptée de [30]

Les afférences des fibres nerveuses aboutissent à la limite de la média et de l'adventice en formant un réseau périvasculaire. C'est la stimulation de ce réseau qui va permettre la vasomotricité de l'ensemble de la tunique musculaire. Le diamètre est alors régulé par de rapides contractions et dilatations des fibres musculaires lisses permettant de varier le calibre de la lumière.

Les artérioles jouent un rôle déterminant dans la régulation du flux sanguin. En effet, le flux sanguin dépend à la fois de la force positive de la pression sanguine mais aussi de la résistance négative infligée par le diamètre des vaisseaux sanguins.

### *b. Les capillaires*

Les vaisseaux capillaires ont un diamètre de 5 à 8  $\mu\text{m}$  et une longueur moyenne de 0,5 à 1 mm. Ils sont situés dans les tissus entre les cellules et suivent progressivement les artérioles.

Les capillaires dermiques sont constitués d'une couche unique de cellules endothéliales contenant des complexes actine-myosine qui peuvent se contracter à la suite de divers stimuli. Cet endothélium est entouré d'une couche externe discontinue de péricytes assurant la stabilité de la structure, puis d'une membrane basale.

Les capillaires, avec les artérioles et les veinules forment un réseau complexe appelé « lit capillaire », lieu privilégié des échanges entre le sang et les cellules.

### *c. Les veinules*

Les veinules post-capillaires ont un diamètre compris entre 8 et 30  $\mu\text{m}$ . Leur structure est proche de celle des artérioles, mais avec une lumière plus large et une paroi musculaire plus fine. La transition entre capillaire et veinule se traduit par l'apparition de cellules musculaires lisses dans la paroi. La veinule est riche en fibres conjonctives et élastiques, d'où son grand potentiel de distensibilité.

### *d. Les anastomoses artério-veineuses*

Le lit capillaire contient des anastomoses artério-veineuses (AAVs) ou shunts artério-veineux. Une AAV est un court-circuit permettant au sang de passer directement de l'artériole à la veinule sans emprunter le circuit capillaire grâce à un système de sphincters pré-capillaires. Elles ne contribuent donc pas au flux sanguin nutritionnel.

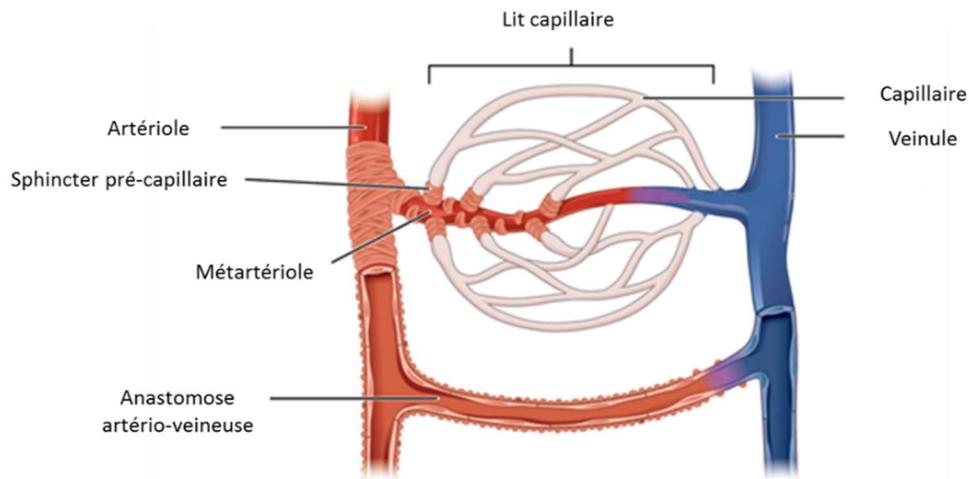


Figure 6 : Lit capillaire et anastomose artérioveineuse - Figure adaptée de [31]

Les peaux glabres (dénuées de pilosité) sont très riches en AAVs. Elles sont particulièrement abondantes au niveau du nez, des oreilles, de la paume des mains, des doigts et de la plante des pieds. Dans les doigts, les structures des AAVs sont très hétérogènes avec des connexions directes ou des systèmes plus complexes.

Les AAVs jouent un rôle important dans la thermorégulation. Elles permettent l'augmentation rapide du débit sanguin cutané et donc une déperdition importante en calories au niveau de la surface cutanée. Lorsque le corps a besoin de préserver sa chaleur, la majorité des AAVs restent fermées.

## 2. Réseaux anastomotiques cutanés

Dans la peau, le derme et l'hypoderme sont richement vascularisés par un réseau sanguin très structuré d'artérioles, de capillaires et de veinules. A l'inverse, l'épiderme n'est pas vascularisé.

La microcirculation cutanée est composée de différents réseaux anastomotiques allant de l'hypoderme jusqu'aux papilles dermiques.

Dans l'hypoderme profond, on trouve le réseau hypodermique où les artères forment un premier réseau anastomotique parallèle à la surface cutanée. De celui-ci partent des branches perpendiculaires qui traversent l'hypoderme et se réunissent dans la partie profonde du derme pour former le réseau du derme réticulaire, parallèle au premier réseau. Du derme réticulaire partent perpendiculairement des artérioles dites "artérioles en candélabre" qui rejoignent un troisième réseau à la jonction derme papillaire-derme réticulaire. De ce réseau partent des boucles capillaires qui gagnent les papilles dermiques.

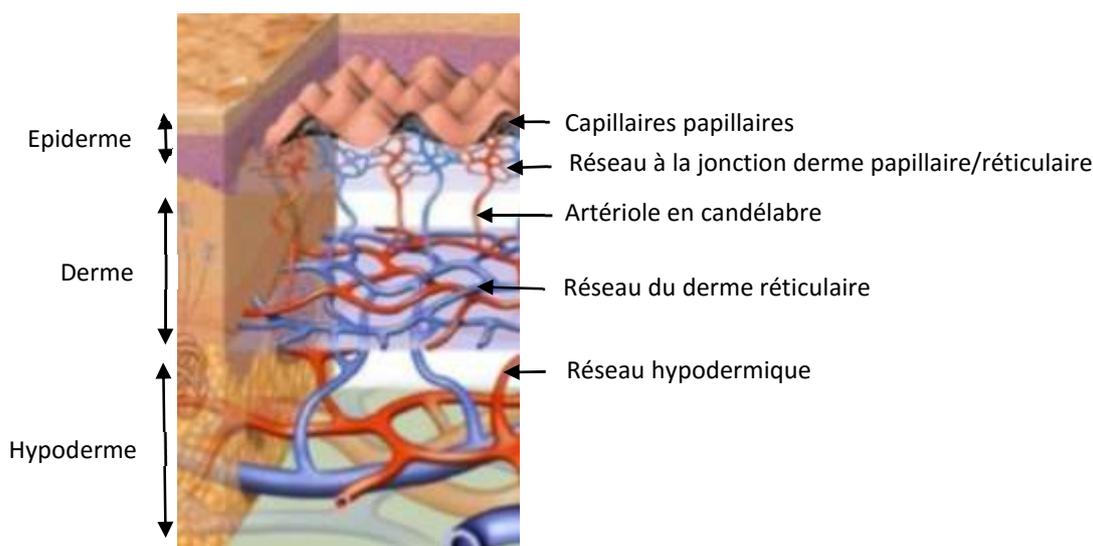


Figure 7 : Réseaux anastomotiques cutanés - Figure adaptée de [32]

## B. Le tonus vasculaire [33]

Le tonus vasculaire est déterminé par l'état contractile des cellules musculaires lisses de la paroi des vaisseaux. Un des principaux facteurs conditionnant le degré de contraction et de relaxation des cellules musculaires lisses est la concentration de calcium ( $Ca^{2+}$ ) libre cytoplasmique. Celle-ci résulte d'un équilibre entre les sorties de calcium vers le milieu extracellulaire ou le réticulum sarcoplasmique, et les entrées de calcium à partir du milieu extracellulaire ou des compartiments calciques intracellulaires.

Lors de l'élévation de la concentration de calcium cytoplasmique, la kinase de la myosine LC20 (MLCK : *Myosin Light Chain Kinase*) est activée par la formation d'un complexe calcium-calmoduline. Cette kinase va phosphoryler les chaînes légères de la myosine LC20 permettant la formation de ponts acto-myosine. Cette interaction actine-myosine entraîne une contraction musculaire. Ce phénomène est réversible par une activité phosphatase spécifique (MLCP : *Myosin Light Chain Phosphatase*).

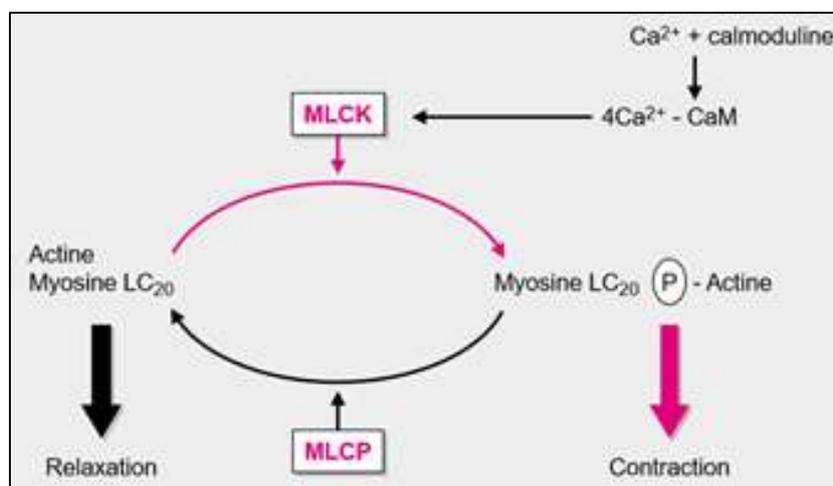


Figure 8 : Régulation de la contraction musculaire par l'interaction actine-myosine [33]

### C. Le système nerveux autonome

La fonction principale du système nerveux périphérique est de faire circuler l'information entre le Système Nerveux Central (SNC) et les organes. Il est formé de ganglions et de nerfs à l'extérieur du cerveau et de la moelle épinière. Il comprend le système nerveux somatique et le système nerveux autonome.

Le Système Nerveux Autonome (SNA) correspond à la partie du système nerveux qui régule certaines fonctions automatiques de l'organisme comme les fibres musculaires lisses, la digestion, la respiration, les muscles cardiaques ou certaines glandes.

La partie efférente du SNA est divisée en deux composantes : le système nerveux sympathique (ou orthosympathique) et le système nerveux parasympathique. L'innervation des vaisseaux sanguins (à l'exception du pénis et du clitoris) est exclusivement sympathique. Elle fournit une activité constrictrice, particulièrement aux niveaux des extrémités du corps.

## 1. Le système nerveux sympathique

La prédominance du système sympathique dans les vaisseaux sanguins contribue à un faible flux sanguin de base, même dans un environnement avec des températures neutres. Afin de maintenir la pression sanguine dans les limites physiologiques, le système cardiovasculaire est composé de récepteurs de pression appelés barorécepteurs localisés dans les artères centrales. Une diminution de la pression artérielle est immédiatement perçue par les barorécepteurs qui vont alors engendrer une augmentation de la fréquence et de la force du cœur, la clôture des robinets artériels et mobiliser le réservoir veineux pour apporter plus de sang dans le cœur. Le signal des barorécepteurs active les fibres nerveuses sympathiques qui innervent le cœur et les vaisseaux.

Les neurones pré-ganglionnaires sympathiques sont situés dans la moelle épinière. Ils pénètrent dans les ganglions paravertébraux qui forment une colonne continue appelée « chaîne sympathique ». Ils sont le siège de la convergence synaptique entre neurones pré et post-ganglionnaires. Les axones des neurones post-ganglionnaires se distribuent ensuite dans les structures périphériques et alimentent, entre autres, les fibres nerveuses présentes dans les artères, les veines et les vaisseaux lymphatiques.

L'activation du système nerveux sympathique résulte de la libération de neurotransmetteurs issus de vésicules de stockage dans les varicosités nerveuses terminales. Les neurones pré-ganglionnaires sympathiques présents dans la moelle épinière sont cholinergiques. Le neurotransmetteur, l'acétylcholine, active les récepteurs nicotiniques.

Les neurones post-ganglionnaires sympathiques utilisent, eux, la noradrénaline (NA) (également appelée norépinephrine) comme neurotransmetteur. La noradrénaline est libérée par dépolarisation de la fibre nerveuse et va exciter l'activité sympathique en stimulant des récepteurs adrénergiques, les adrénorécepteurs, à la surface des cellules.

## 2. Les adrénorécepteurs [34]–[36]

Il existe plusieurs types d'adrénorécepteurs (AR) :

- Les  $\beta$ -AR sont prédominants dans le cœur,
- Les  $\alpha_1$ -AR et  $\alpha_2$ -AR sont les principaux adrénorécepteurs dans les vaisseaux sanguins.

Classiquement, les  $\alpha_1$ -AR sont post-synaptiques et présents dans les fibres musculaires lisses vasculaires. Leur activation déclenche une vasoconstriction. Les  $\alpha_2$ -AR sont, eux, pré-synaptiques. Ils jouent un rôle de régulateur et permettent, lors de leur stimulation, de diminuer la libération de noradrénaline.

Cependant, dans certains vaisseaux sanguins comme les vaisseaux sanguins cutanés des extrémités, des récepteurs  $\alpha_2$ -AR post-synaptiques sont observés dans les fibres musculaires lisses avec une activité vasoconstrictrice plus importante que celle des  $\alpha_1$ -AR. Il apparaît donc que, dans les vaisseaux sanguins des extrémités, les deux types de récepteurs post-synaptiques  $\alpha_1$ -AR et  $\alpha_2$ -AR jouent un rôle dans la vasoconstriction avec une prédominance des  $\alpha_2$ -AR post-synaptiques au niveau des régions les plus sensibles des extrémités.

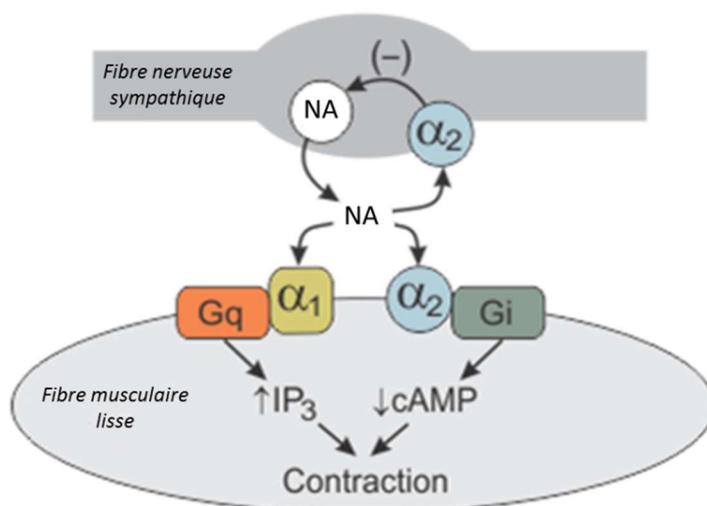


Figure 9 : Mécanisme d'action des adrénorécepteurs - Figure adaptée de [34]

Les récepteurs  $\alpha_1$ -AR sont liés aux protéines Gq qui activent la contraction des fibres musculaires lisses à travers la voie de transduction du signal de l'inositol triphosphate (IP3). Les récepteurs  $\alpha_2$ -AR sont eux liés à des protéines Gi qui vont diminuer les concentrations d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) intracellulaire.

Les deux voies amènent à une augmentation de calcium intracellulaire produisant une contraction des fibres musculaires lisses.

En condition de repos, ce sont majoritairement les récepteurs  $\alpha$ 1-AR qui régulent le flux sanguin des extrémités. Mais l'activité constrictrice des récepteurs  $\alpha$ 2-AR augmente particulièrement des artères proximales aux artères distales (région thermosensible) avec une activité puissante dans les petites artères digitales.

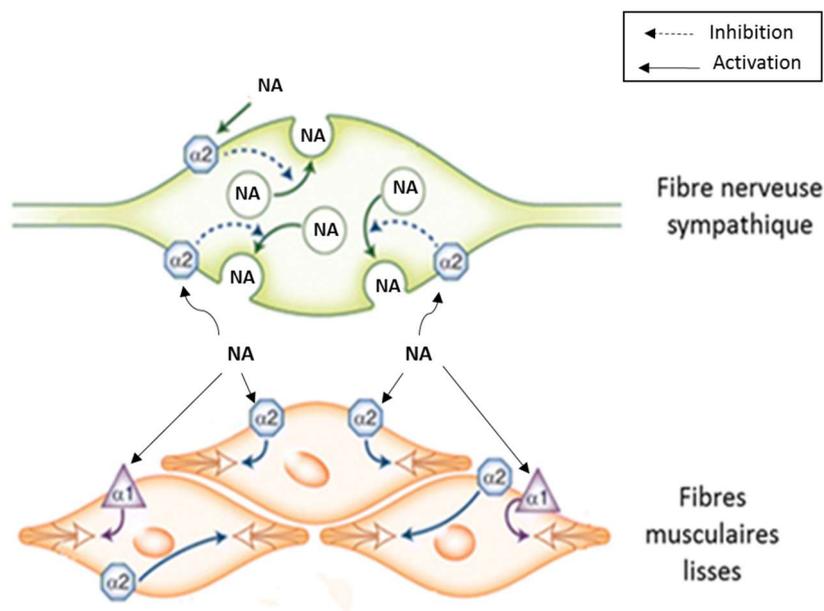


Figure 10 : Mécanisme de vasoconstriction des fibres musculaires lisses par le système nerveux sympathique - Figure adaptée de [27]

Les  $\alpha$ 2-AR comprennent deux sous-types présents dans les fibres musculaires lisses :

- Les  $\alpha$ 2a-AR qui sont actifs à la fois lors de températures chaudes et froides. Leur activité n'est pas modulée par les changements de température.
- Les  $\alpha$ 2c-AR qui sont impliqués dans la réponse au froid et aux changements de température.

Les fibres musculaires lisses des AAVs sont particulièrement riches en récepteurs  $\alpha$ 2-AR. A température neutre, les AAVs créent des cycles de vasodilatation et vasoconstriction environ deux à trois fois par minute, régulés par le système adrénergique. Cette vasomotricité cyclique est située à différentes localisations comme les mains et les pieds.

### 3. Réponse sympathique induite par le froid

La vasoconstriction induite par le froid dans la circulation cutanée est une réponse physiologique protectrice et rapide qui agit en réduisant la perte de chaleur du corps. Cette vasoconstriction est suivie par une récupération se traduisant par une vasodilatation, essentielle à la préservation des tissus touchés par le froid.

#### a. Voie RhoA/Rho-kinase [37], [38]

La principale réponse cutanée au froid est localisée au niveau des récepteurs  $\alpha_2$ c-AR post-synaptiques des fibres musculaires lisses des AAVs. Lors d'une exposition au froid, on observe une augmentation de l'activité vasoconstrictrice de ces récepteurs au niveau des AAVs suite à la stimulation par la noradrénaline. Ce surplus d'activité s'explique par une augmentation du nombre de récepteurs  $\alpha_2$ c-AR au niveau de la membrane cellulaire.

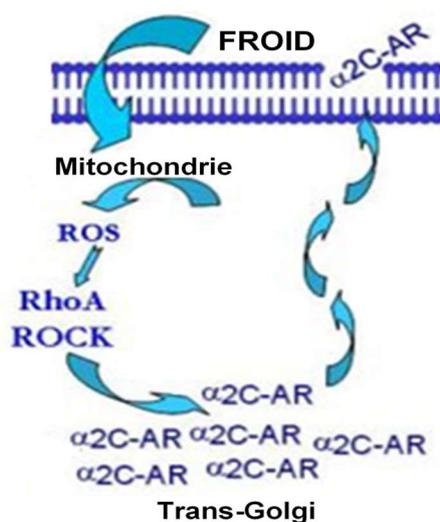


Figure 11 : Translocation des récepteurs  $\alpha_2$ c-AR à la surface des cellules par la voie RhoA/Rho-kinase - Figure adaptée de [39]

En effet, lors d'un refroidissement modéré, la vasoconstriction est médiée par une signalisation d'oxydo-réduction dans les cellules musculaires lisses, initiée par une rapide génération mitochondriale de dérivés réactifs de l'oxygène ou *Reactive Oxygen Species* (ROS). Ces intermédiaires vont activer le signal RhoA/Rho-kinase (ROCK) qui va promouvoir la translocation des récepteurs  $\alpha_2$ c-AR depuis l'appareil de Golgi dans le cytosol vers la surface des cellules. Les récepteurs sont alors plus accessibles

à la noradrénaline qui déclenche une vasoconstriction. Cette voie augmente également la sensibilité au calcium des cellules musculaires lisses.

La GTPase RhoA et sa cible Rho-kinase interviennent également dans la régulation de l'adhésion cellulaire, la migration et la prolifération à travers le contrôle de l'ensemble de l'actine du cytosquelette et de la contraction des cellules.

Bien que cette activité vasoconstrictrice ait un impact important sur la régulation du flux par les AAVs lors de l'exposition au froid, elle n'impacte pas le flux sanguin nutritionnel au niveau des extrémités.

#### *b. Les canaux thermo -TRP [40]–[46]*

Les canaux TRP (*Transient Receptor Potential*) sont des canaux ioniques particulièrement impliqués dans la transmission d'informations du monde extérieur vers le domaine cellulaire. Les thermo -TRP, une sous famille de ces canaux, sont exprimés dans les neurones sensoriels et ont la particularité d'être thermosensibles. Ils jouent également un rôle prépondérant dans des processus reliés à la douleur.

Parmi eux, deux canaux sont activés par le froid :

- Le TRPM8 (*Transient Receptor Potential cation channel, subfamily M, member 8*) est présent dans les membranes plasmiques et intracellulaires. Son activité s'étend de 8°C (nociceptif) à 25°C (modéré).
- Le TRPA1 (*Transient Receptor Potential cation channel, subfamily A, member 1*) est actif à des températures  $\leq 17^\circ\text{C}$  (nociceptif).

Le TRPM8 agit comme un thermostat permettant de maintenir la température de la peau, notamment contre le froid. Il est l'un des principaux thermosenseurs à l'origine du message nerveux créé en réponse au froid.

L'implication du TRPA1 comme capteur primaire de froid est encore controversée. Cependant, une étude récente indique que le TRPA1 joue un rôle dans l'orchestration de la réponse vasculaire lors de l'exposition au froid. Il détecte une variation de température et induit la phase de vasoconstriction initiale.

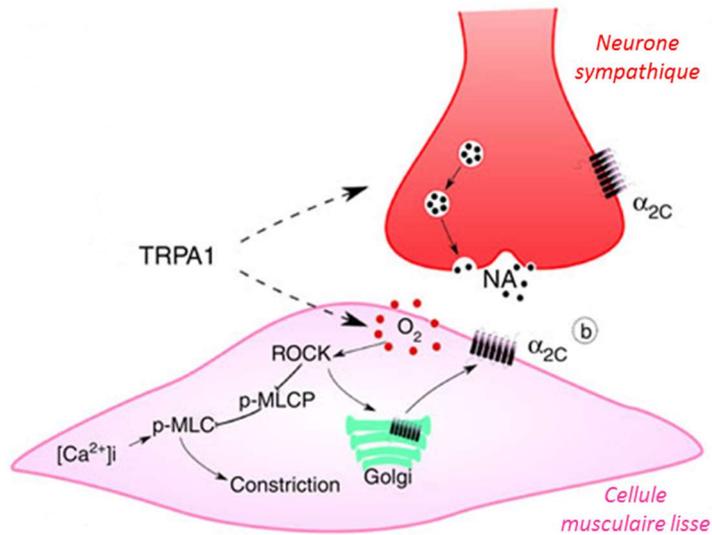


Figure 12 : Mécanismes de constriction induits par le TRPA1 - Figure adaptée de [41]

L'activation du TRPA1 par le froid fait intervenir le TRPM8 et engendre la libération de l'anion superoxyde ( $O_2^-$ ), qui, par la voie RhoA/Rho-kinase va augmenter le nombre de récepteurs  $\alpha_2c$ -AR et déclencher la vasoconstriction.

De plus, le TRPA1 est localisé dans les neurones sensoriels exprimant le neuropeptide CGRP et la substance P, de puissants vasodilatateurs. Il va stimuler la libération de ces neuropeptides. L'action conjuguée de ces neuropeptides avec l'activation du NO endothélial (cf. La régulation endothéliale) permettrait une vasodilatation et la récupération d'un flux sanguin normal après la vasoconstriction [14], [47].

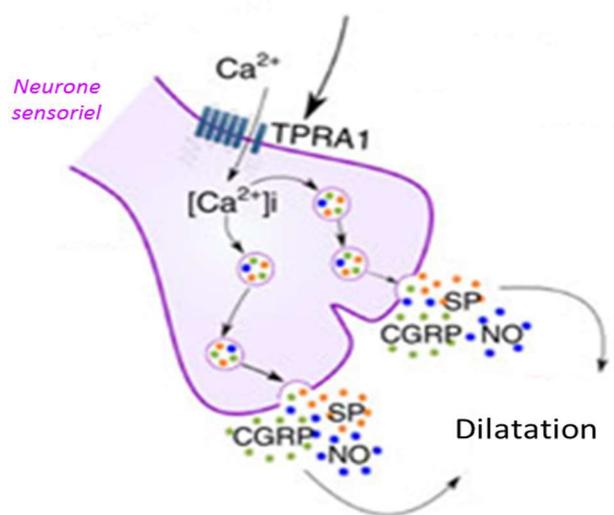


Figure 13 : Mécanisme de dilatation induit par le TRPA1 - Figure adaptée de [41]

## D. La régulation endothéliale [14], [47]

### 1. Vasomotricité endothélium-dépendante

L'endothélium est une couche de cellules présente sur l'ensemble du système cardiovasculaire. Au niveau artériel, l'endothélium joue un rôle clef dans la synthèse et la libération de molécules agissant sur les cellules musculaires lisses et sur les plaquettes. Il exerce une action puissante protectrice sur le système vasculaire par ses actions anti-thrombotique, fibrinolytique, anti-inflammatoire et dilatatrice.

Les principaux vasodilatateurs sont le monoxyde d'azote (NO), les prostaglandines PGI<sub>2</sub> (prostacycline) et PGE<sub>2</sub> et le facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium (EDHF). Les vasoconstricteurs majeurs sont l'endothéline -1, l'angiotensine II, la tyrosine kinase, la noradrénaline, les radicaux libres dérivés de l'oxygène, la NADPH oxydase, les prostaglandines H<sub>2</sub> et F<sub>2</sub> $\alpha$ , le thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) et la sérotonine.

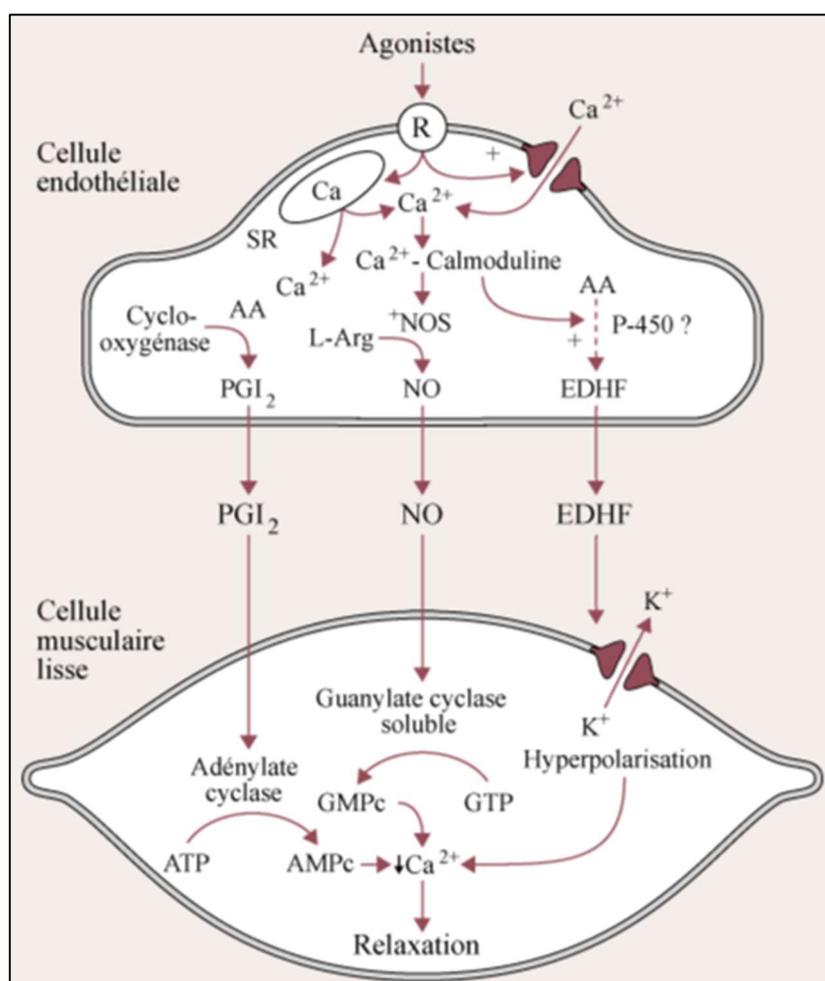


Figure 14 : Mécanisme de vasodilatation endothélium-dépendante [48]

L'endothélium répond à de nombreux stimuli et notamment à l'action physique induite par le flux sanguin sur la surface endothéliale. Cette réponse se caractérise par une augmentation de la production de dilatateurs endothéliaux provoquant ainsi une dilation endothélium-dépendante qui permet une augmentation du flux sanguin dans certains organes.

Une exposition au froid provoque une augmentation de l'activité vasoconstrictrice des récepteurs  $\alpha_2$ -AR post-synaptiques au niveau des AAVs. Cette vasoconstriction provoque une diminution importante du flux sanguin cutané et donc une diminution de la vasodilatation endothéliale-dépendante.

## 2. Le monoxyde d'azote [49]–[54]

### *a. Propriétés*

Le monoxyde d'azote (NO), endogène comme exogène, agit comme un puissant vasodilatateur. C'est un radical gazeux simple, hydrosoluble et liposoluble, qui peut se lier facilement de façon covalente à de nombreuses cibles moléculaires. Le NO diffuse rapidement dans un rayon d'une centaine de micromètres pour y activer ses cibles moléculaires. La demi-vie très brève du NO, ainsi que sa grande diffusibilité à travers les membranes cellulaires permettent la régulation d'effets transitoires et labiles.

Au-delà de ses effets fonctionnels sur la vasomotricité, le NO a également un effet antiprolifératif sur les cellules musculaires et un effet antiagrégant plaquettaire dans le sang. De plus, le NO endothélial inhibe l'adhésion et la transmigration des monocytes circulants et de ce fait leur activation en macrophages.

### *b. Synthèse*

Le NO peut être synthétisé en réponse à des stimuli humoraux (hormones, autacoïdes, médiateurs plaquettaires ou substances coagulantes) ou à des stimuli physiques comme les forces de cisaillement.

La synthèse du NO se caractérise par l'oxydation du groupement guanidine de la L-arginine en présence d'oxygène. Ce processus consomme des électrons et induit la formation de NO et de L-citrulline (cf. Figure 16). Cette réaction est sous le contrôle d'enzymes appelées NO synthases (NOS). On connaît trois isoformes de NOS correspondant aux trois grands sites de production de NO : la NO synthase neuronale, la NO synthase endothéliale et la NO synthase inductible macrophagique.

La NO synthase endothéliale (eNOS) possède un site de myristilation permettant l'accrochage d'une chaîne d'acide gras. Cette addition permet son association constante avec la membrane, ce qui facilite, par proximité, la diffusion du NO vers le sang circulant et les cellules musculaires lisses. L'association à la membrane se fait préférentiellement au niveau des cavéoles. Les cavéoles sont des replis de la membrane plasmique enrichis en cholestérol et d'une protéine spécifique appelée cavéoline. La cavéoline joue un rôle important dans la régulation de l'activité de la NO synthase endothéliale.

La eNOS est régulée essentiellement au niveau de son activité et peu au niveau transcriptionnel. La première voie de régulation est celle du calcium qui se fait principalement par l'activation des peptides vasoactifs ainsi que par les forces de cisaillement. Le calcium, mobilisé dans la cellule endothéliale, se fixe sur la calmoduline et l'ensemble calcium-calmoduline déplace la cavéoline de son site de liaison répresseur d'eNOS, permettant son activation.

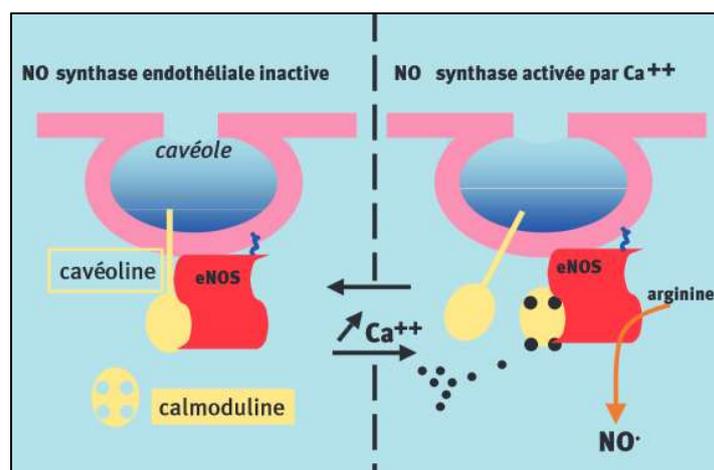


Figure 15 : Activation de la NO synthase endothéliale (eNOS) par le calcium [49]

Le second système de régulation agit à plus long terme via la phosphorylation de l'enzyme par les protéines-kinases. Deux systèmes de protéines kinases semblent jouer un rôle prépondérant : la voie PI-3 kinase/Akt et la protéine-kinase A (PKA) activée par l'AMPc.

### c. Mécanisme d'action

La cible majeure du NO est la guanylate cyclase soluble (GCs) qui convertit la guanosine triphosphate (GTP) en guanosine monophosphate cyclique (GMPc). Le GMPc est le principal second messager intracellulaire de NO dans le système cardiovasculaire. Ses concentrations intracellulaires dépendent de sa production par les guanylates cyclases mais aussi de son catabolisme par les phosphodiéstérases. La principale cible du GMPc dans la cellule musculaire lisse est la protéine kinase G (PKG). Cette kinase va phosphoryler plusieurs cibles moléculaires à l'intérieur et aboutir à la relaxation cellulaire.

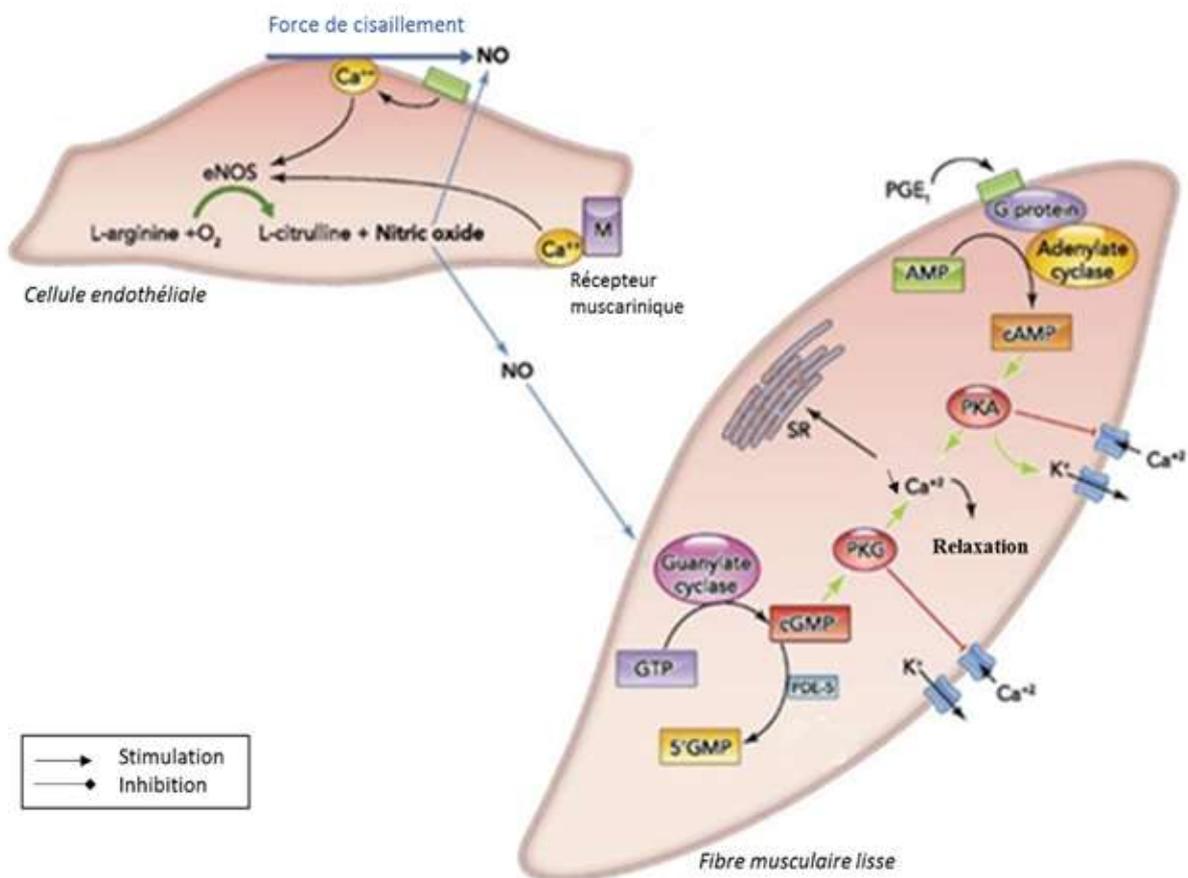


Figure 16 : Rôle du NO dans la vasodilatation - Figure adaptée de [55]

L'effet vasodilatateur de NO fonctionne comme une modulation du tonus constricteur. En l'absence de NO, l'activité de la voie de la constriction adrénérique est au maximum. En revanche, en présence de NO, la voie de la constriction est inhibée proportionnellement à la quantité de GMPc produite dans la cellule cible musculaire lisse.

Bien que le taux d'AMPc soit plus élevé que celui du GMPc dans la cellule musculaire lisse, le GMPc a une plus forte affinité que l'AMPc pour la kinase G. L'AMPc a également un effet relaxant sur la cellule musculaire par cette voie.

#### *d. Impact du froid sur le NO*

L'exposition de la peau à un froid local provoque une vasoconstriction. Au niveau endothélial, une partie importante des effets vasoconstricteurs seraient induits par une inhibition du système NO. Une diminution de la synthèse de la eNOS ainsi que des processus en aval pourraient être impliqués.

### 3. La prostaglandine PGI<sub>2</sub> [56]

#### *a. Propriétés et synthèse*

La prostaglandine PGI<sub>2</sub> ou prostacycline est un vasodilatateur sécrété par l'endothélium vasculaire. Elle est synthétisée au niveau de l'endothélium par une cyclo-oxygénase et une PGI<sub>2</sub> synthase. Sa synthèse peut être induite par les forces de cisaillement de façon directe, via l'activation de la cyclo-oxygénase, ou indirecte via l'augmentation de la concentration calcique intra-cytoplasmique.

Les effets de la PGI<sub>2</sub> sont intimement liés à ceux du NO : la PGI<sub>2</sub> facilite la libération endothéliale de NO qui, en retour, potentialise l'action de la PGI<sub>2</sub> au niveau musculaire lisse. Cependant, la contribution de la PGI<sub>2</sub> à la relaxation endothélium-dépendante est beaucoup moins importante que celle du NO.

## b. Mécanisme d'action

La PGI<sub>2</sub> se lie à des récepteurs spécifiques membranaires couplés à une protéine G appelés récepteurs IP. Cette liaison va stimuler l'adénylate cyclase et augmenter ainsi la concentration en AMPc dans la cellule. L'AMPc va diminuer la concentration de calcium intracellulaire en inhibant l'efflux de calcium des sites de stockage vers le cytoplasme. Cette diminution de calcium intracellulaire provoque une vasodilatation. Dans les cellules musculaires lisses, la PGI<sub>2</sub> va, en parallèle, déclencher une hyperpolarisation de la membrane cellulaire favorisant la relaxation musculaire.

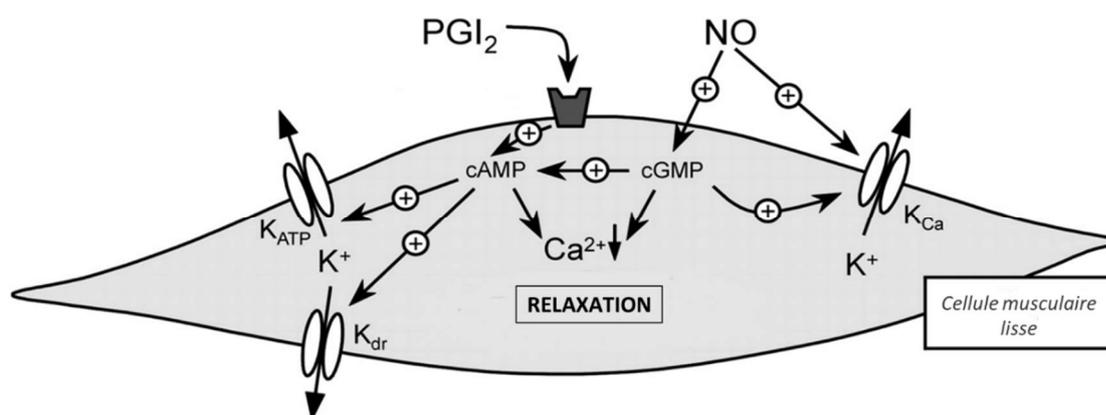


Figure 17 : Action vasodilatatrice de la PGI<sub>2</sub> sur la cellule musculaire lisse - Figure adaptée de [57]

## 4. L'endothéline -1 [58]–[60]

### a. Propriétés et synthèse

L'endothéline -1 (ET-1) est un peptide de 21 acides aminés considéré comme le vasoconstricteur endogène le plus puissant connu à ce jour. C'est également un stimulant de la prolifération cellulaire, de la fibrose et de l'inflammation.

L'ET-1 n'étant pas stockée dans la cellule endothéliale, son action dépend de l'activation ou de la répression de la transcription de son gène. Différents stimuli comme l'hypoxie, le stress, l'angiotensine II ou certains facteurs de croissance augmentent sa sécrétion. En revanche, le NO, la prostacycline ou le peptide natriurétique vont la diminuer.

La synthèse de l'ET-1 débute par une augmentation de l'acide ribonucléique messager (ARNm) codant pour la préproendothéline. Ce précurseur est ensuite clivé enzymatiquement pour générer un peptide biologiquement inactif, la big-endothéline (Big-ET). Cette big-endothéline est ensuite rapidement coupée par une enzyme de conversion (ECE) pour libérer l'ET-1 lors du phénomène d'exocytose.

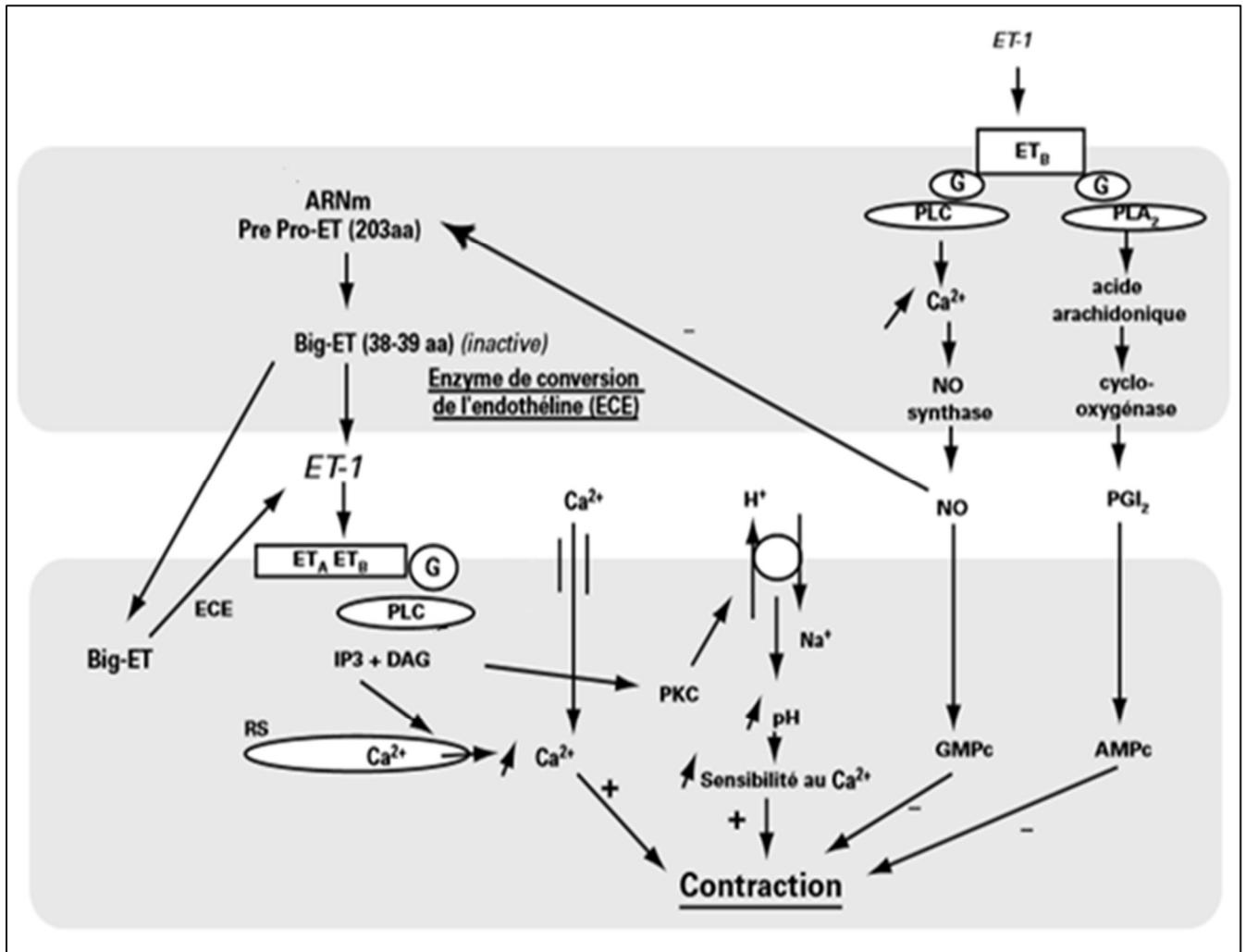


Figure 18 : Synthèse et mécanisme d'action de l'endothéline [58]

### b. Mécanisme d'action

L'ET-1 agit en activant deux récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G : l'ETA et ETB. La liaison de l'endothéline sur ces récepteurs est très faiblement réversible, ce qui peut expliquer en partie sa longue durée d'action.

La liaison de l'ET-1 aux récepteurs ETA et ETB des cellules musculaires lisses vasculaires (voie d'action paracrine) explique les effets vasoconstricteurs et mitogènes de l'ET-1. En effet, la fixation de l'ET-1 sur ses récepteurs active la phospholipase C avec, d'une part, la production d'inositol triphosphate (IP3) et la libération du calcium des réservoirs intracellulaires et, d'autre part, la production de diacylglycérol (DAG) et la stimulation de la protéine kinase C (PKC). Il s'ensuit une dépolarisation prolongée avec ouverture d'un canal calcique, responsable également des effets prolongés de l'endothéline.

La liaison de l'ET-1 à l'ETB endothélial (voie d'action autocrine) engendre un effet vasodilatateur transitoire par libération de NO et de PGI2.

Par ailleurs, l'ET-1 active la phospholipase A2 avec libération d'acide arachidonique et production de thromboxane et de certaines prostaglandines. Elle stimule également les échanges sodium-proton avec une acidification transitoire, puis une alcalinisation du milieu intracellulaire, conduisant à une augmentation de la sensibilité des protéines contractiles au calcium.

L'effet vasculaire final résulte de la balance entre l'effet vasoconstricteur direct via les récepteurs ETA /ETB des cellules musculaires lisses et la libération de vasodilatateurs modulée par l'ETB endothélial. C'est l'effet vasoconstricteur qui est prédominant. Cette réponse vasoconstrictrice est plus évidente au niveau des vaisseaux sanguins superficiels, notamment au niveau des artérioles nutritionnelles.

L'ET-1 augmente l'action d'autres substances vasoactives telles que l'angiotensine II, la noradrénaline et la sérotonine. Elle participe également à l'activation des leucocytes et des plaquettes. Lors d'une exposition au froid, on observe une élévation de la concentration sanguine d'ET-1 [61]–[64].

## E. Exposition locale au froid [52], [53], [65]–[67]

La réponse à une exposition locale au froid se compose d'une vasoconstriction initiale suivie d'une vasodilatation transitoire, puis d'une vasoconstriction prolongée :

- La vasoconstriction, causée par le système ROCK et la mobilisation des  $\alpha_2$ c-AR, constituerait la partie initiale de la vasoconstriction.
- L'origine de la vasodilatation transitoire n'est pas totalement connue. Elle impliquerait les nerfs sensibles au froid.
- La phase de vasoconstriction prolongée impliquerait à la fois l'activation des récepteurs adrénergiques ainsi que l'inhibition de la eNOS.

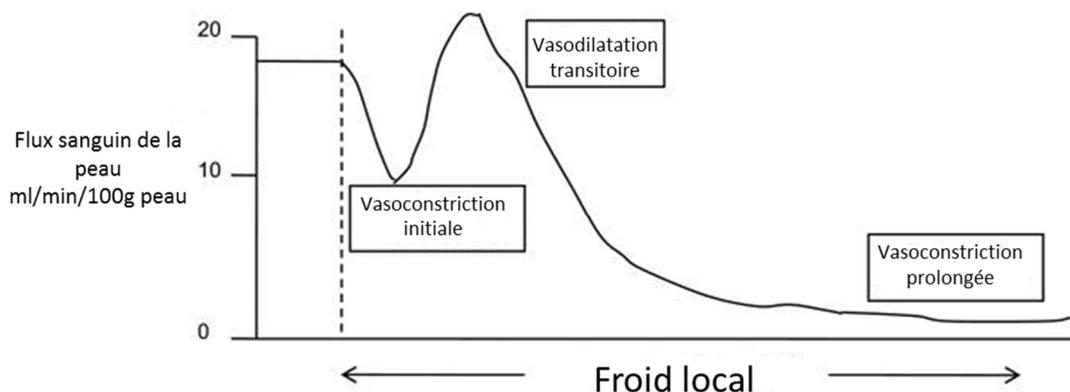


Figure 19 : Différentes phases de la réponse vasomotrice induite par le froid - Figure adaptée de [52]

Une exposition locale au froid peut directement amplifier voire initier la vasoconstriction en activant spécifiquement les  $\alpha_2$ c-AR au niveau des AAVs. La phase vasomotrice des AAVs est alors prolongée. En cas d'exposition locale importante, l'action directe du froid provoque une clôture soutenue des AAVs et la vasomotricité peut cesser brutalement. Lors d'une exposition locale prolongée au froid (5 à 10 min), la vasoconstriction peut être coupée transitoirement par des phases de vasodilatation, régulée essentiellement par l'ouverture d'AAVs.

Bien que le froid contribue à inhiber la formation et la libération de noradrénaline, des études montrent qu'une exposition locale au froid peut stimuler la libération de ce neurotransmetteur [68]–[70].

A la différence des récepteurs  $\alpha_2$ -AR, le froid local va inhiber la vasoconstriction créée par l'activation des  $\alpha_1$ -AR. Les  $\alpha_1$ -AR semblent toutefois avoir une activité augmentée au niveau cutané, ce qui leur confère une capacité supplémentaire pour résister à cette inhibition.

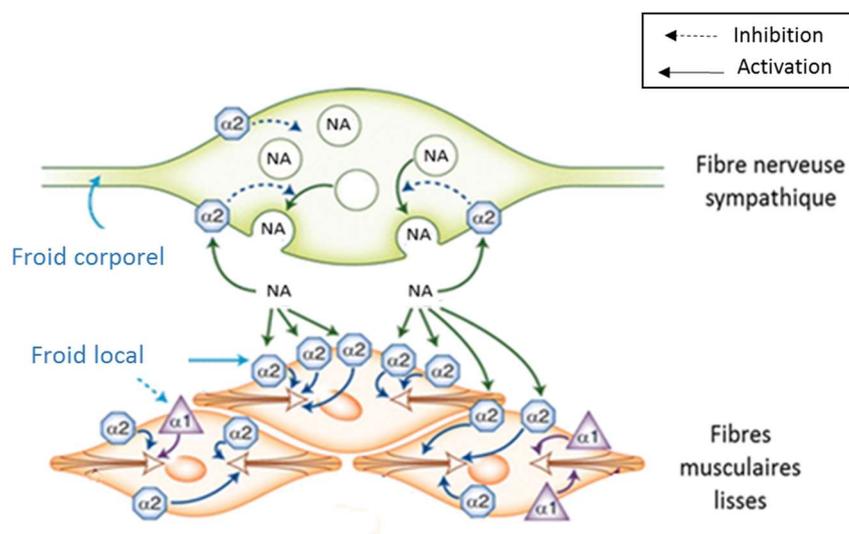


Figure 20 : Vasoconstriction sympathique induite par le froid - Figure adaptée de [27]

### III. Dysfonctionnements impliqués dans le Phénomène de Raynaud

#### A. Observation du phénomène [71]

Le RP affecte les régions de la peau qui ont la particularité d'être très riches en AAVs. Lors d'une exposition corporelle au froid, on observe une diminution marquée du flux sanguin digital au niveau des AAVs chez les patients avec un RP. Cette diminution est provoquée par une vasoconstriction digitale plus importante.

Le flux nutritionnel n'est normalement pas concerné par cette vasoconstriction. Cependant, un patient atteint de RP va voir son flux sanguin nutritionnel diminuer. Dans le cas d'un RP primaire, cette diminution est modérée et se caractérise par des arrêts intermittents du flux sanguin. Dans le cas d'un RP secondaire par contre, cette diminution est prononcée, allant jusqu'à des arrêts complets du flux sanguin.

Un vasospasme est déclenché par une diminution rapide et brutale de la température. Une baisse graduelle de la température ne déclenche qu'une légère constriction. Une

exposition locale au froid contribue à cette vasoconstriction et peut, à elle seule, déclencher un vasospasme chez les patients atteints de RP.

*Tableau 2 : Tableau récapitulatif comparant les réactions observées chez des patients atteints d'un RP et des personnes saines en fonction des conditions de température [72]–[74]*

Température	Personne saine	RP primaire	RP secondaire type ScS
Exposition corporelle au froid	Diminution du flux au niveau des AAVs	Diminution marquée du flux au niveau des AAVs	
	Vasoconstriction des artères digitales	Vasoconstriction marquée des artères digitales	
	Flux nutritionnel au niveau des capillaires constant	Diminution modérée du flux nutritionnel au niveau des capillaires : arrêt intermittent du flux sanguin	Diminution marquée du flux nutritionnel au niveau des capillaires : arrêt complet ou intermittent
Diminution graduelle de température de 35°C à 14°C	Légère constriction du diamètre des artères digitales		
Diminution rapide des températures de 35°C à 14°C	Légère constriction du diamètre des artères digitales	Grande sensibilité avec un vasospasme déclenché à une température moyenne de 19°C	
Froid localisé au niveau des mains et des doigts	Vasoconstriction	Sensibilité et vasoconstriction augmentée -> déclenchement d'un vasospasme	
Exposition brutale de la main à 10°C	Légère constriction chez 8.7% des sujets	Importante vasoconstriction chez 92.4% des sujets	

## B. Dysfonctionnement du système nerveux

### 1. Rôle des récepteurs $\alpha 2$ -AR [65]

Chez les patients atteints de RP, les récepteurs post-synaptiques  $\alpha 2$ -AR jouent un rôle important dans la régulation du flux sanguin, de par l'augmentation de leur activité. En effet, les antagonistes  $\alpha 2$ -AR ont montré de meilleurs résultats dans la prévention du vasospasme que les antagonistes  $\alpha 1$ -AR [75].

Ces observations s'expliquent par une expression augmentée des récepteurs  $\alpha 2$ -AR occasionnant à la fois une réponse accrue à la stimulation sympathique lors de l'exposition du corps au froid mais également l'amplification du phénomène lors d'une exposition locale au froid.

Alors que la vasoconstriction se localise principalement au niveau des AAVs chez le sujet sain, celle-ci s'étend anormalement vers les artères et artérioles digitales lors d'un RP. L'expansion de cette constriction sympathique, obtenue par l'augmentation des récepteurs  $\alpha 2$ -AR des fibres musculaires lisses, explique l'interruption du flux sanguin nutritionnel, lors de la phase d'ischémie (blanche) d'un vasospasme. L'extrême blancheur de la peau suggère que les veines cutanées sont également touchées par la vasoconstriction. Le phénomène est amplifié par une localisation des récepteurs  $\alpha 2$ -AR davantage au niveau des artères digitales que proximales.

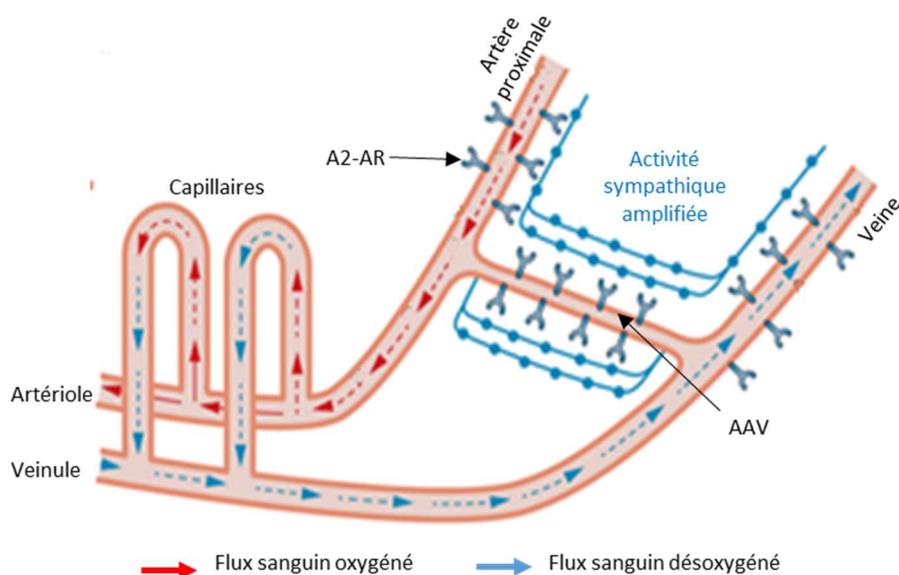


Figure 21 : Mécanisme de réponse au froid chez un patient atteint de RP - Figure adaptée de [76]

La phase asphyxique (bleue) qui suit parfois la phase d'ischémie lors d'un RP est la conséquence d'une vasodilatation précoce des veines cutanées alors que les AAVs restent dans un état de vasoconstriction forte. En effet, la neurotransmission sympathique peut être plus efficace au niveau des veines que des artères. Les artères ayant une pression élevée, les fibres nerveuses sont limitées à la circonférence externe du mur du vaisseau sanguin et la noradrénaline diffuse uniquement entre les cellules des fibres musculaires lisses pour réguler la contractilité vasculaire. En revanche, la pression veineuse étant plus faible, les fibres nerveuses sympathiques peuvent pénétrer le mur des vaisseaux et libérer la noradrénaline directement dans les fibres musculaires lisses. De plus, les fibres musculaires lisses des veines cutanées ont une activité marquée des récepteurs  $\alpha_2$ -AR. C'est le sang désoxygéné contenu dans un grand volume veineux, ainsi qu'un bas flux sanguin, qui crée une apparence cyanosée.

La dernière phase dite d'hyperhémie (rouge) s'explique par la dilatation retardée des AAVs provoquant un influx important de sang oxygéné dans le système veineux dilaté qui va remplacer le sang bleuté et conférer une couleur rouge à la peau.

## 2. Anomalie de la régulation ROCK [77]

Chez les patients ayant un RP, la vasodilatation transitoire est altérée et la vasoconstriction est prolongée et accentuée. Ceci est cohérent avec une anomalie de la régulation de ROCK.

Les ROS (*Reactive Oxygen Species*) contribuent à la vasoconstriction cutanée liée au froid en stimulant la mobilisation des  $\alpha_2$ -AR et en inhibant potentiellement l'action protectrice du NO. L'activité élevée du ROS pourrait jouer un rôle dans les épisodes de RP et dans les changements vasculaires survenant lors de RP secondaire et notamment de ScS.

### 3. Implication de stimuli neurologiques centraux [65], [78]–[80]

Le concept d'un réflexe sympathique vasoconstricteur exagéré lors d'une exposition au froid n'a pas pu être totalement démontré. Cependant, un épisode de RP peut survenir dans un contexte émotionnel donc un stimulus neurologique central peut s'ajouter à l'élément périphérique.

Plusieurs études suggèrent que les patients atteints de RP ont une mauvaise accoutumance à la réponse cardiovasculaire déclenchée par des stimuli stressants comme des sons violents, des sensations douloureuses ou encore un froid modéré. Ce manque d'accoutumance suggère que ces patients doivent constamment subir des réponses vasoconstrictrices cutanées aux nombreux stimuli stressants et désagréables de la vie quotidienne alors que chez les sujets normaux, de telles réponses sont atténuées par le processus d'accoutumance. Ces vasoconstrictions répétées contribuent très probablement au déclenchement du vasospasme, en particulier lorsque ce phénomène est combiné à d'autres anomalies de régulation locale des vaisseaux sanguins.

### 4. Le peptide relié au gène calcitonine [14], [65], [81]–[87]

#### *a. Propriétés et mécanisme d'action*

Le peptide relié au gène calcitonine (CGRP) est un neuropeptide de trente-sept acides aminés. C'est un puissant vasodilatateur artériel (dix fois plus puissant que la prostaglandine) avec une longue durée d'action. Il possède également une action tonicardiaque.

Le CGRP est synthétisé par le système nerveux central et périphérique et libéré par les fibres nerveuses afférentes. La microvascularisation cutanée est densément innervée par les nerfs contenant du CGRP, et particulièrement au niveau des doigts (rôle dans la nociception). Il existe deux populations distinctes de nerfs contenant du CGRP. Le nerf le plus commun (environ 75%) contient du CGRP et de la somatostatine. L'autre type contient du CGRP et de la substance P.

La vasodilatation systémique induite par le CGRP se fait avec une redistribution du flux sanguin au profit du territoire cutané des quatre membres, du cerveau et du territoire splanchnique. Les terminaisons nerveuses passent donc dans la couche de

muscles lisses vasculaires, permettant au CGRP d'être libéré plus profondément au niveau artériel et d'avoir un effet important sur la dilatation artériolaire et la microvascularisation. Une fois libéré par les terminaisons nerveuses, le CGRP peut provoquer une vasodilatation endothélium-dépendante mais également agir indépendamment de l'endothélium.

La vasodilatation endothélium-dépendante se traduit par l'interaction du CGRP avec des récepteurs spécifiques sur les cellules endothéliales. Cette interaction stimule la production de NO par la voie de l'AMPc/PKA (l'effet direct de la PKA sur eNOS n'est pas encore pleinement caractérisé). La diffusion de NO dans les cellules musculaires lisses adjacentes active la guanylate cyclase puis l'augmentation de GMPc conduisant à la vasodilatation.

L'action endothélium-indépendante se caractérise par l'activation des récepteurs spécifiques de CGRP sur les cellules musculaires lisses. Cette activation est couplée à la production d'AMPc intracellulaire par l'adénylate cyclase. L'AMPc stimule ensuite la PKA, qui, d'une part, ouvre les canaux potassiques (canaux K<sup>+</sup>) et, d'autre part, active les mécanismes de séquestration du calcium. Ceci conduit à la relaxation des fibres musculaires lisses.

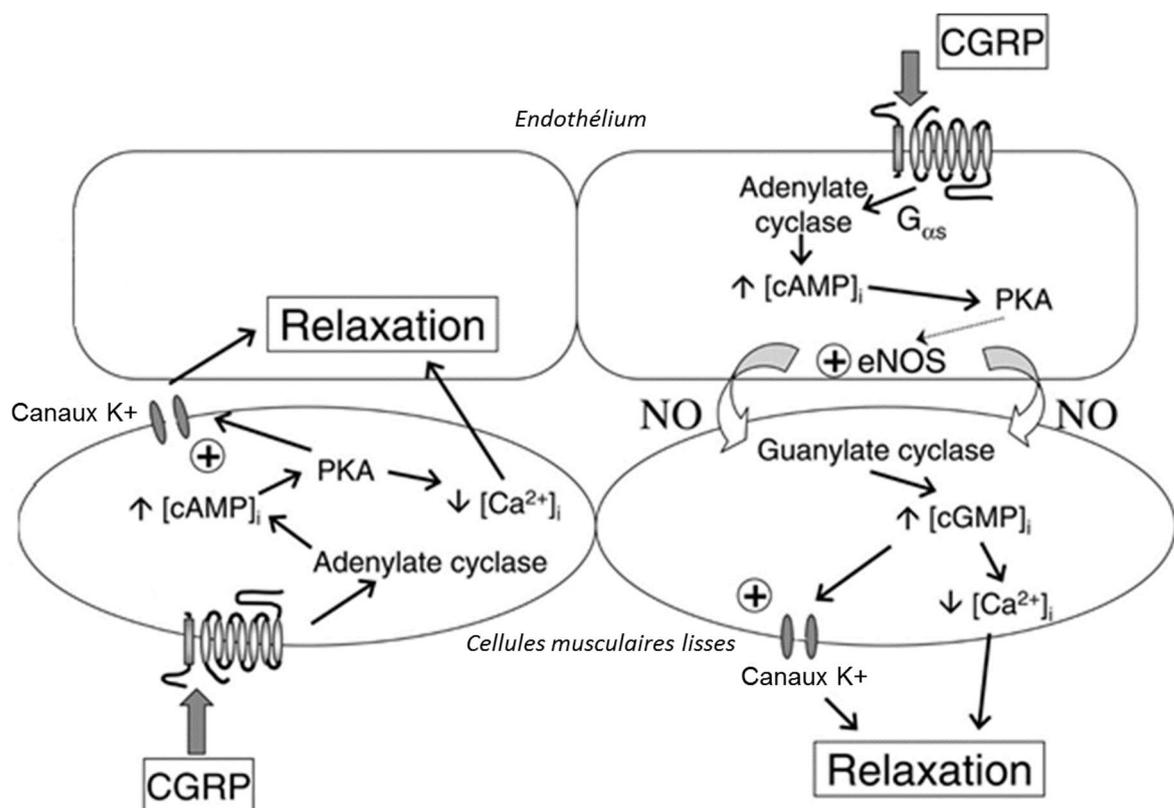


Figure 22 : Mécanisme de dilatation induit par le CGRP [88]

### *b. Implication dans le RP*

Les nerfs cutanés digitaux contenant du CGRP sont stimulés en réponse au froid et libèrent du CGRP permettant de lutter contre la vasoconstriction. Le CGRP est donc un contributeur majeur à la vasodilatation induite par le froid. De plus, l'ET-1, qui contribue à la constriction locale, activerait les nerfs sensoriels contenant du CGRP pour produire une vasodilatation.

Les patients souffrant d'un RP ont une libération diminuée de CGRP lors d'une exposition au froid. Ceci s'explique par une carence en CGRP dans les nerfs péri-vasculaires. Cette carence se confirme par une hypersensibilité au CGRP se traduisant par une augmentation prononcée du flux sanguin de la peau après administration systémique de CGRP. La carence de nerfs contenant du CGRP pourrait donc limiter la manifestation de la vasodilatation en cas d'exposition au froid et permettre un effet vasoconstricteur complet de l'ET-1.

De plus, des interactions peuvent se produire entre le système noradrénergique constricteur et le système sensoriel. La stimulation des récepteurs pré-synaptiques  $\alpha$ 2-AR situés sur les neurones sensoriels pourrait inhiber la libération du CGRP.

## **C. Dysfonctionnement des fonctions endothéliales**

### 1. Déséquilibre de la vasodilatation endothélium-dépendante [65]

Le dysfonctionnement de régulation du tonus vasomoteur peut être lié à un déséquilibre de sensibilité aux facteurs de relaxation ou de contraction. L'endothélium joue un rôle particulièrement important dans la circulation des extrémités. Un flux sanguin élevé expose les artères digitales proximales au niveau des AAVs à un stress qui va déclencher la vasodilatation endothéliale. Cette vasodilatation permet une dilatation des compartiments distaux de la circulation sanguine pour provoquer une augmentation du flux sanguin.

Dans le cas d'un patient atteint d'un RP, l'exposition au froid provoque la clôture des AAVs. La stimulation de l'endothélium est alors fortement diminuée, ce qui peut faire pencher la balance vers l'activité sympathique vasoconstrictrice.

Lors d'une crise de RP primaire, malgré la blancheur extrême observée, la vasodilatation endothéliale va permettre de maintenir le flux sanguin nutritionnel. En revanche, dans le cas d'un RP secondaire (notamment dans le cas de la ScS), bien que la dilatation endothéliale puisse dilater les artérioles nutritionnelles locales, la dilatation médiée par la réduction du flux sanguin ne va pas mener cette dilatation en amont des artères proximales, ce qui limite nettement la circulation sanguine. Cela provoque donc une profonde interruption du flux sanguin nutritionnel, pouvant occasionner une détérioration des tissus.

De plus, un déficit d'un ou plusieurs facteurs endothéliaux dilatateurs peut potentiellement augmenter l'influence des vasoconstricteurs et augmenter la probabilité d'apparition d'un vasospasme.

Bien que les études soient partagées quant à l'impact d'un RP sur la dilatation endothélium-dépendante, toutes les études ont pu démontrer une altération de la vasodilatation endothélium-dépendante dans le cas du RP secondaire type ScS. Cette altération arrive rapidement et s'amplifie au fur et à mesure que la maladie progresse. Cette diminution de l'activité dilatatrice de l'endothélium pourrait aller d'une dysfonction localisée dans l'endothélium à des changements pathologiques dans la paroi des vaisseaux sanguins comprenant des changements structurels qui limitent la vasodilatation.

## 2. Diminution du NO [14], [89]–[92]

Dans le RP, l'action vasodilatatrice du NO est diminuée. La synthèse de la eNOS semble altérée bien que l'on ne connaisse pas encore précisément les processus mis en jeu.

Dans le cas d'un RP secondaire, et particulièrement de la ScS, les altérations structurelles des vaisseaux contribuent à une fonction endothéliale altérée impactant la voie du NO. On observe notamment :

- Une réduction de l'activité de la eNOS avec notamment une réduction de l'ARNm codant pour la eNOS,
- *L'asymmetric dimethylarginine* (ADMA), un inhibiteur endogène de la eNOS, est augmenté,
- L'activité de la NO synthase inductible produisant du NO serait augmentée. Elle aurait alors un rôle délétère en formant du peroxy-nitrite, composé extrêmement réactif et toxique (cf. Autres dysfonctionnements).

Le NO est donc impliqué dans le phénomène d'amplification de la vasoconstriction lors d'un RP secondaire. Ceci va promouvoir des changements pathologiques dans le système vasculaire incluant des signaux thrombotiques et inflammatoires ainsi qu'un remodelage vasculaire. De même, l'expression des récepteurs  $\alpha$ 2-AR dans les fibres musculaires lisses cutanées va être amplifiée par le stress inflammatoire.

### 3. Augmentation de l'endothéline [65], [93]

L'ET-1 est libérée par l'endothélium lors de la réponse vasoconstrictrice liée à la noradrénaline et l'hypoxie locale. Cette libération contribuerait à prolonger le vasospasme chez les patients avec un RP. Des études montrent une augmentation de l'ET-1 circulant chez les patients atteints d'un RP en comparaison aux individus témoins [78], [94].

De plus, une corrélation significative est observée entre les niveaux plasmatiques d'ET-1 et la longueur de la crise dans le cas d'un RP secondaire (non observé chez un RP primaire). L'action vasoconstrictrice due à la libération d'ET-1 pourrait donc être accentuée dans le RP lorsque les fonctions endothéliales sont perturbées. Les taux les plus élevés d'ET-1 sont rapportés chez des patients à un stade avancé de RP secondaire.

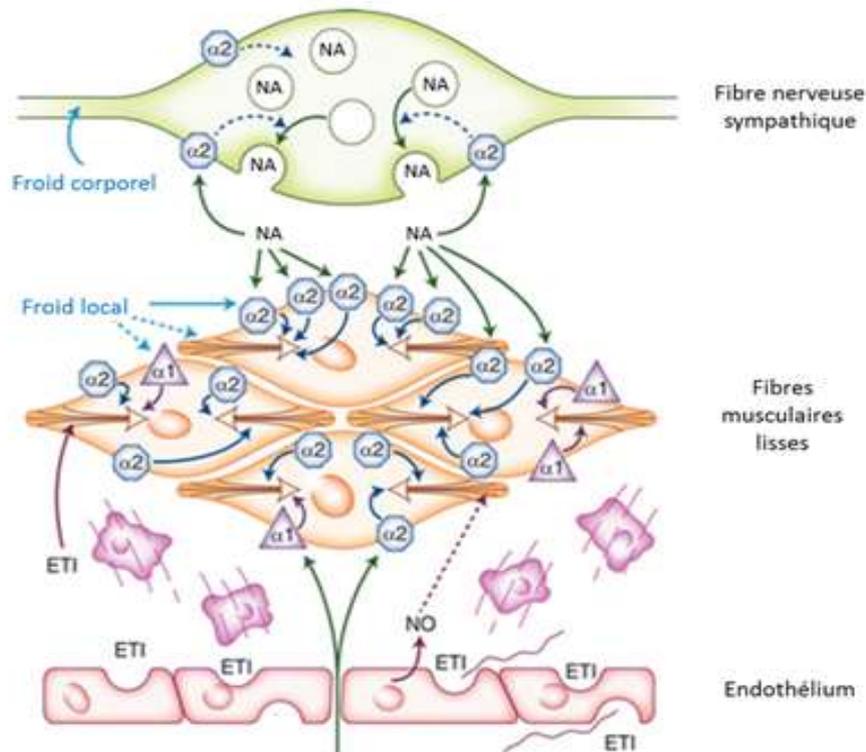


Figure 23 : Neurotransmission sympathique lors de l'exposition au froid chez un patient avec un RP secondaire - Figure adaptée de [27]

#### 4. Augmentation de l'angiotensine II [47], [95]

Le Système Rénine Angiotensine (SRA) joue un rôle majeur dans la régulation du tonus vasculaire de par son potentiel vasoconstricteur. Il intervient dans le stress oxydatif vasculaire et le remodelage.

L'angiotensine II est un octapeptide issu du clivage de l'angiotensine I par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Elle agit en se fixant sur ses récepteurs transmembranaires AT1 et AT2. Le récepteur AT2 est le plus rare. Il est responsable de vasodilatation, d'inhibition de croissance cellulaire et d'apoptose. En revanche, le récepteur AT1, très présent au niveau des cellules musculaires lisses, stimule la vasoconstriction des artérioles provoquant une augmentation des résistances périphériques et le maintien de la filtration glomérulaire.

La stimulation de l'AT1 par l'angiotensine II provoque :

- L'influx de calcium vers le cytosol à travers les canaux calciques. L'élévation de la concentration de calcium cytosolique active l'interaction actine-myosine en faveur de la contraction des cellules musculaires lisses.
- La production d'inositol-triphosphate (IP3) qui induit la libération des réserves de calcium intracellulaires par le biais des récepteurs à l'IP3.
- La production de diacylglycérol (DAG) qui active la protéine kinase C (PKC) et l'interaction actine-myosine en faveur de la contraction via la protéine CPI17 (*Protein kinase C-potentiated inhibitor protein*).
- La voie RhoA / Rho-kinase, qui active l'interaction actine-myosine en faveur de la contraction via le CPI17.

Chez les patients atteints de RP secondaire de type ScS, on observe des niveaux d'angiotensine II circulante augmentés.

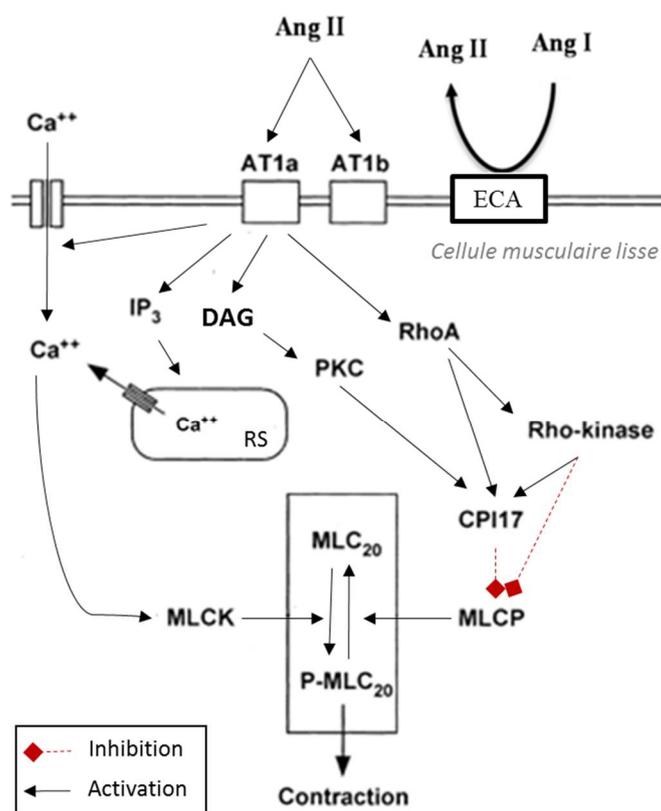


Figure 24 : Mécanisme d'action de l'angiotensine II sur la contraction des cellules musculaires lisses - Figure adaptée de [96]

## **D. Altérations vasculaires dans le cas de la sclérodermie systémique**

[14], [97], [98]

- Fibrose vasculaire

Les altérations microvasculaires sont bien décrites dans le RP secondaire type ScS, même si on n'en connaît pas encore précisément la cause. Une réaction auto-immune crée une inflammation chronique qui entraînerait une stimulation excessive des fibroblastes et la surproduction de facteurs pro-angiogéniques. Les fibroblastes, normalement impliqués dans la réparation tissulaire, constituent un élément important des tissus de soutien de la peau. Leur activation excessive aboutit à une production excessive de collagène qui s'accumule dans la peau et les différents organes. Il est responsable de la fibrose caractérisée par un épaissement et un durcissement de la peau et des organes internes.

Lorsque la fibrose se développe dans la paroi vasculaire, elle provoque une raideur vasculaire. On observe notamment des artères digitales altérées avec de sévères fibroses de l'intima, caractérisées notamment par une augmentation du dépôt de collagène et de fragments d'élastine. On observe également la présence de mégacapillaires ou à l'inverse une raréfaction microvasculaire. Cette raréfaction va supprimer les supports nutritionnels dans les tissus et précipiter des lésions cutanées.

L'ensemble de ces mécanismes va aboutir à une perturbation du flux vasculaire, y compris à température ambiante. Une exposition au froid peut alors aggraver le phénomène et aboutir à des lésions vasculaires irréversibles. En effet, lors d'une exposition au froid, la succession de périodes d'ischémie suivies de périodes de reperfusion contribue à une activation inflammatoire et à la destruction de systèmes vasculaires fragiles.

- Endothélium et interactions avec les constituants sanguins

L'endothélium intervient également dans la modulation de l'interaction entre les constituants sanguins, en particulier les plaquettes et la paroi vasculaire. En présence d'un endothélium sain, les plaquettes activées par différents stimuli libèrent de l'ATP (adénosine triphosphate), de l'ADP (adénosine diphosphate) et de la sérotonine qui vont, en association avec la thrombine, induire la synthèse endothéliale de substances anti-agrégantes et anti-adhérentes dont le NO et la PGI<sub>2</sub>. Le NO libéré entraîne une vasodilatation, dilatant le vaisseau sanguin et éliminant ainsi les micro-agrégats par la circulation.

Une perturbation de cette homéostasie conduit au concept de dysfonction endothéliale. En cas d'altération de l'intima, le rôle protecteur de l'endothélium est perdu localement. La thrombine stimule directement les plaquettes et la libération de thromboxane A2. Il en résulte une adhésion et une agrégation plaquettaire. La sérotonine et le thromboxane A2 provoquent également une constriction directe du muscle lisse vasculaire. Ces mécanismes contribuent à la phase vasculaire de l'hémostasie.

### **E. Autres dysfonctionnements**

- Augmentation de l'activité de la tyrosine kinase [77], [99], [100]

Lors de l'exposition au froid, la réponse contractile exagérée chez les patients avec un RP est associée à une activité augmentée de la voie de la protéine tyrosine kinase (PTK). En effet, on observe une augmentation de la phosphorylation de la PTK lors d'une vasoconstriction induite par le froid. Cette vasoconstriction est inversée par l'utilisation d'un inhibiteur de la PTK. Le signal de transduction de la PTK pourrait donc jouer un rôle important dans la médiation de la réaction de vasoconstriction induite par le froid. Cette hypothèse est supportée par le fait que le froid améliore l'effet contracteur de la protéine G qui active la voie de la PTK, et que cette voie est impliquée dans la médiation du vasospasme dans d'autres maladies vasculaires.

Les données suggèrent qu'en plus d'autres conditions spécifiques, un certain niveau de phosphorylation de la tyrosine serait nécessaire pour permettre une vasoconstriction. L'identité des protéines phosphorylées par la PTK reste encore inconnue.

- Influence de l'œstrogène [27], [65], [101]–[105]

Le RP est plus répandu chez la femme que chez l'homme. Cependant, aucune différence structurelle dans les vaisseaux cutanés entre les hommes et les femmes n'est observée. La sensibilité du système cutané féminin aux changements de température et l'amélioration du RP rapportée après la ménopause a conduit à l'étude de l'impact de l'œstrogène sur le RP.

Une activité sympathique plus forte est mise en évidence chez la femme pré-ménopausée. Ce phénomène est dû notamment à un effet facilitateur de l'œstrogène

sur la réponse à la stimulation des récepteurs  $\alpha_2c$ -AR et contribue à la vasoconstriction induite par le froid.

En parallèle, l'œstrogène augmente aussi l'expression endothéliale de la NO synthase eNOS, conduisant à une augmentation du NO.

L'effet à la fois vasoconstricteur et vasodilatateur de l'œstrogène contribue à la sensibilité accrue des femmes aux changements de température et au RP.

- Influence du stress oxydant [49], [50], [98], [106]–[108]

Le stress oxydant correspond à un déséquilibre en faveur de la génération d'espèces radicalaires activées (ou radicaux) versus les défenses antioxydantes de l'organisme. Ces espèces radicalaires très réactives peuvent être des espèces réactives oxygénées (ROS : *Reactive Oxygen Species*) ou des espèces réactives oxygénées et azotées oxydantes (RONS : *Reactive Oxygen Nitrogen Species*). La production de radicaux étant normale pour tous les organismes vivant en aérobie, la cellule dispose d'un système complexe de détoxification.

Au niveau vasculaire, les radicaux libres à faible concentration favorisent la vasodilatation. Ils jouent un rôle important dans la croissance, la migration, la sénescence ainsi que dans l'apoptose des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses. Il existe de nombreux radicaux jouant un rôle dans la physiologie vasculaire. Les plus importants sont :

- Le NO : Il est normalement produit au niveau endothélial par la eNOS. Cependant, dans les états inflammatoires, la NOS inductible (iNOS) peut être exprimée dans les macrophages et les cellules des fibres musculaires lisses et contribuer à la production de NO.
- L'anion superoxyde ( $O_2^-$ ) et le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) : La peroxydation des lipides membranaires par l'anion superoxyde entraîne la formation d'isoprostane, un puissant vasoconstricteur qui agit sur les récepteurs du thromboxane  $A_2$  des cellules musculaires lisses. En l'absence de NO immédiatement accessible, le superoxyde est rapidement dismuté en peroxyde d'hydrogène. A forte concentration, ces radicaux sont très toxiques et peuvent provoquer des dommages de l'ADN et même l'apoptose des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses. Ils inactivent le NO et la production de prostacycline

alors que la production de thromboxane vasoconstricteur n'est pas modifiée, favorisant ainsi la vasoconstriction.

- Le peroxy-nitrite ( $\text{ONOO}^-$ ) : L'association du superoxyde avec le NO peut former le très réactif peroxy-nitrite. Cette interaction réduit la biodisponibilité du NO endothélial et altère de ce fait son effet vasoprotecteur.

Les conditions de stress oxydatif altèrent également le fonctionnement de la GCs, ce qui diminue la formation de  $\text{GMPc}$ , un puissant vasodilatateur [109].

Les radicaux libres exercent donc des effets toxiques directs, en stimulant la formation de molécules d'adhésion cellulaire et de substances chimiotactiques, en activant les métallo-protéases et en perturbant l'équilibre endothélial au profit de la vasoconstriction. Le stress oxydant, impliqué dans plusieurs pathologies vasculaires, pourrait donc être impliqué dans le RP.

- Facteurs génétiques [65], [110], [111]

Une origine génétique du RP primaire a rapidement été suggérée, basée sur l'observation d'une agrégation familiale fréquente. En effet, plus d'un quart des patients atteints de RP primaire ont des antécédents familiaux identiques chez les parents de premier degré.

L'étude des grandes familles ainsi que des jumeaux monozygotes et dizygotes met en évidence une possible transmission génétique selon un mode autosomique dominant influencé par le sexe. Cependant, les régions génomiques impactées n'ont pas encore été totalement identifiées.

- Viscosité du sang et activation cellulaire [112]–[117]

De nombreux facteurs circulants sont impliqués dans le RP, et particulièrement dans le RP secondaire.

L'agrégation plaquettaire intravasculaire peut conduire à la libération de médiateurs mitogènes provoquant notamment la libération de thromboxane  $\text{A}_2$  et de sérotonine, de puissants vasoconstricteurs.

Les leucotriènes, facteurs chimiotactiques et les cytokines libérées par l'endothélium endommagé peuvent activer les leucocytes lorsque la prostacycline et le NO sont réduits. Les leucocytes activés ou anormaux forment alors des structures rigides qui peuvent nuire à la microcirculation sanguine en s'agrégeant les uns aux autres et en adhérant à la paroi vasculaire.

Enfin, les érythrocytes ont une déformabilité réduite en cas de RP sévère, ce qui pourrait ralentir le flux vasculaire.

- L'homocystéine [118]–[120]

Des études ont mis en évidence des taux plasmatiques plus élevés d'homocystéine chez les patients atteints de RP par rapport à un groupe témoin. L'homocystéine pourrait donc jouer un rôle dans le RP. Cependant, les processus mis en jeu sont à ce jour inconnus.

- L'Ultra Large Von Willebrand Factors [27]

L'endothélium libère d'autres protéines stockées telles que l'ULVWF (*Ultra Large Von Willebrand Factors*) qui va promouvoir l'hémostase et la thrombose. L'ULVWF est déployé par le flux sanguin. Il est clivé par une protéase présente à la surface des cellules endothéliales pour générer des fragments de VWF (*Von Willebrand Factors*) possédant un pouvoir thrombotique diminué. L'exocytose de l'ULVWF se réalise en parallèle de celle de l'ET-1.

Chez les personnes saines et les patients atteints d'un RP primaire, il y a une preuve minime de la libération d'ULVWF dans les vaisseaux sanguins et le taux de VWF circulant est normal. En revanche, chez les patients atteints de RP secondaire type ScS, on observe une exocytose importante d'ULVWF dans les vaisseaux sanguins superficiels de la peau avec, en parallèle, une diminution du stockage d'ULVWF dans l'endothélium associé. Le taux de VWF circulant est également augmenté. Ces observations sont proportionnelles à la progression de la maladie. En revanche, le taux de VWF n'est pas augmenté par une exposition au froid.

## **PARTIE 2: PRISE EN CHARGE DU PHENOMENE DE RAYNAUD**

## **I. Prise en charge pharmacologique [14], [47]**

### **A. Stratégie thérapeutique**

#### 1. Interprétation des études cliniques [121]–[125]

Le nombre de médicaments ayant l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans la prise en charge du RP est limité. Le choix de la stratégie thérapeutique repose donc également sur l'analyse des études cliniques disponibles. Cependant, la méthodologie de ces essais est complexe. De nombreux biais peuvent perturber l'interprétation des résultats :

- La faible prévalence du RP et les difficultés rencontrées dans le recrutement des patients,
- La multiplicité des maladies associées au RP secondaire,
- L'absence de critères objectifs simples : la plupart des essais repose sur l'auto-évaluation des patients sur les symptômes liés au vasospasme,
- L'influence des conditions climatiques et du mode de vie des patients,
- L'effet placebo (20 à 40%) pour les essais non contrôlés.

On observe en effet dans la littérature une forte présence d'essais ouverts de petite taille dont les résultats sont souvent positifs et, à l'inverse, une rareté des essais contrôlés randomisés en double aveugle (RCT) versus placebo.

Les principaux critères d'efficacité retrouvés dans les études sont :

- La fréquence, la sévérité et la durée des crises : Ces critères cliniques subjectifs sont souvent relevés par le patient. Une Echelle Visuelle Analogique (EVA) allant de 0 à 10 permet cette auto-évaluation.
- La mesure du flux sanguin périphérique à l'aide de différentes méthodes telles que l'échographie Doppler (mesure notamment de la vitesse maximale systolique VMS) ou l'angiographie par résonance magnétique à haute résolution.
- La température de la main et des doigts ainsi que le temps de récupération après un test de provocation au froid.

- Le *Raynaud's Condition Score* (RCS), une méthode validée permettant de mesurer la sévérité du RP : Il permet notamment de mesurer les différences entre les produits testés. Sur une échelle allant de 0 à 10, les symptômes du RP sont considérés comme acceptables par les patients lorsqu'ils sont inférieurs à 3,4 points. La différence minimale pertinente pour comparer des résultats est estimée à 1,4 points.
- Le questionnaire de santé HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) ou SHAQ dans le cas de la ScS : on l'utilise parfois pour mesurer le handicap global caractérisé par la gêne fonctionnelle ressentie par le patient. Cinq échelles visuelles analogiques permettent d'évaluer spécifiquement le RP, les ulcères digitaux, les troubles gastro-intestinaux, l'atteinte pulmonaire et la sévérité globale de la ScS du point de vue du patient.
- Le score de DASH (*Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand*), une méthode de cotation permettant d'évaluer les symptômes et l'incapacité occasionnée au niveau de la main, du bras et des épaules.
- La mesure de certains facteurs sanguins, particulièrement mesurés dans les cas de RP secondaires.

## 2. Objectifs de la prise en charge

Sur la base des mécanismes physiopathologiques décrits précédemment, la prise en charge thérapeutique doit diminuer les symptômes du RP et surtout empêcher l'apparition de complications. Pour ce faire, elle peut tendre vers une augmentation de la vasodilatation, une réduction la vasoconstriction ou encore une protection de l'endothélium.

A l'heure actuelle, de nombreuses cibles thérapeutiques sont identifiées et certains essais cliniques révèlent des résultats prometteurs. Cependant, aucun traitement n'est complètement efficace contre le RP et la prise en charge pharmacologique n'est pas totalement satisfaisante. Les traitements proposés n'apportent qu'une diminution des symptômes et des complications.

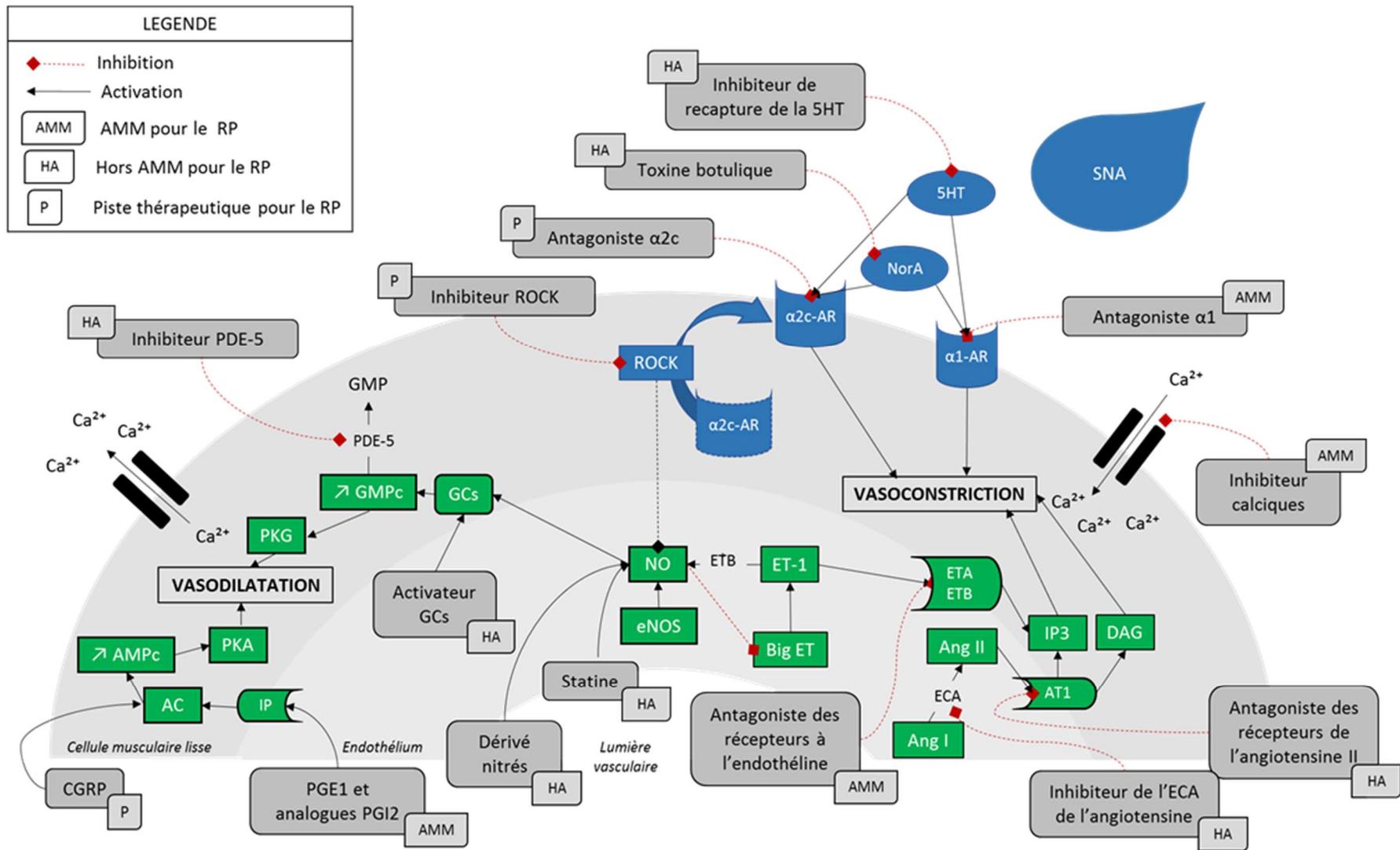


Figure 25 : Traitements pharmacologiques proposés agissant sur le tonus musculaire lisse, le système nerveux et la régulation endothéliale dans la prise en charge du RP - Figure adaptée de [14]

### 3. Stratégie thérapeutique personnalisée

Dans la prise en charge du RP primaire, une protection efficace contre le froid et la mise en place de certaines mesures conservatrices sont généralement suffisantes. Un traitement pharmacologique est indiqué chez les patients dont les symptômes ne sont pas soulagés par ces mesures ou lorsque le patient reste obligatoirement soumis à des conditions climatiques défavorables.

Le RP secondaire est en revanche plus souvent sévère avec des ischémies digitales et parfois des risques trophiques comme des ulcérations ou des nécroses. En plus du traitement de la maladie sous-jacente, une prise en charge pharmacologique adaptée du RP est donc souvent nécessaire.

Le choix de la stratégie thérapeutique n'est pas évident. Celle-ci doit être adaptée à chaque patient, en tenant compte :

- De l'étiologie du RP,
- Du type et de la sévérité des symptômes individuels,
- De la présence d'ischémie digitale, d'ulcères digitaux ou d'autres complications,
- Des effets secondaires liés au traitement,
- D'éventuels risques d'interaction médicamenteuse.

Il n'existe pas de guideline officielle décrivant la stratégie thérapeutique à adopter dans le RP. Certains algorithmes peuvent toutefois aider au développement d'une stratégie adéquate (cf. Figure 26).

Les inhibiteurs calciques sont utilisés en première intention. Si la réponse aux inhibiteurs calciques n'est pas suffisante, ils peuvent être associés à la trinitrine (dérivé nitré) en topique ou à un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (hors AMM). Les patients développant une ischémie digitale avec des ulcères digitaux graves nécessitent souvent une hospitalisation avec l'administration d'une prostacycline par voie intraveineuse (IV). Les patients atteints de ScS avec des récurrences d'ulcères digitaux peuvent être traités par le bosentan, un antagoniste des récepteurs à l'endothéline pour prévenir l'apparition de nouveaux ulcères.

Dans le cas de patients qui ne répondent pas ou qui ne tolèrent pas un inhibiteur calcique, on peut envisager l'utilisation d'un autre inhibiteur calcique ou d'autres substances vasodilatatrices comme traitement alternatif. Cependant, les données cliniques les concernant sont encore insuffisantes.

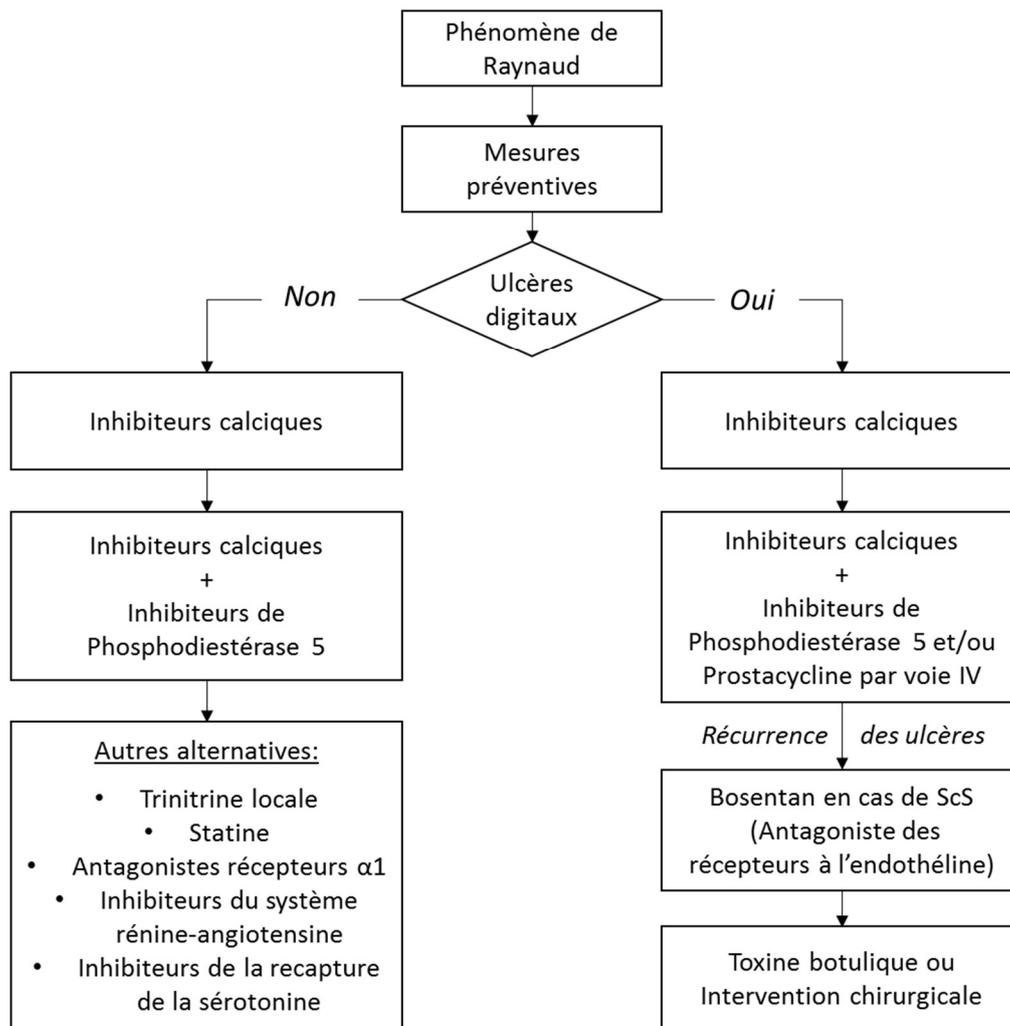


Figure 26 : Exemple d'algorithme sur la stratégie médicamenteuse du RP- Figure adaptée de [95], [125]–[128]

## B. Action sur le tonus musculaire lisse : Inhibiteurs calciques [1], [11], [33], [125], [129], [130]

### 1. Indication

Les inhibiteurs calciques (ICa) diminuent les résistances périphériques vasculaires et la consommation en oxygène du myocarde. Ils sont indiqués dans le traitement de différents troubles cardiaques. Il existe plusieurs types d'inhibiteurs calciques, classés selon leurs sites d'action.

Le groupe des dihydropyridines est utilisé dans plusieurs maladies liées aux spasmes des artères et notamment dans le RP. En effet, à la différence des autres groupes d'ICa, le groupe des dihydropyridines a un tropisme vasculaire important avec un effet vasodilatateur artériel plus puissant. Il a une action beaucoup moins marquée sur le

myocarde et n'a pas d'action sur le tissu de conduction. Les effets des dihydropyridines s'expriment principalement par une baisse de la pression artérielle sans modification du rythme cardiaque. De plus, l'action vasodilatatrice s'accompagne d'un puissant effet préventif et curatif des spasmes artériels.

Le chef de file des dihydropyridines est la nifédipine (ADALATE®). C'est le seul ICa ayant obtenu une AMM à ce jour dans le traitement du RP. La nifédipine est la substance la plus étudiée et le traitement médicamenteux standard du RP et de ses complications. D'autres molécules de ce groupe comme la nicardipine (LOXEN®), l'amlodipine (AMLOR®), la félodipine (FLODIL®) ou la nisoldipine (SULAR®) peuvent être également utilisées.

La dose de départ de la nifédipine est faible et peut être progressivement augmentée en fonction de la réponse du patient. Le dosage peut aller de 30 à 120 mg par jour. Il est préférable d'utiliser des préparations à libération prolongée afin d'éviter une baisse brutale de la tension artérielle.

## 2. Mécanisme d'action

Les ICa contribuent à diminuer la concentration de calcium libre cytoplasmique en se fixant sur les canaux calciques voltage-dépendants lents de type L, par liaison avec la sous-unité  $\alpha_1$ . Ces canaux sont majoritairement présents au niveau de l'appareil cardiovasculaire et représentent la voie principale d'entrée du calcium dans les cellules musculaires lisses vasculaires. Le flux calcique de ces canaux est essentiellement déterminé par le potentiel de membrane. Cependant, des messagers extracellulaires comme la noradrénaline, l'histamine, l'angiotensine II ou l'endothéline peuvent agir directement sur ces canaux et moduler la contractilité en augmentant leur probabilité d'ouverture à un potentiel donné.

Les ICa inhibent de façon sélective la fréquence d'ouverture de ces canaux. Cette inhibition provoque une réduction du relargage du calcium par le réticulum sarcoplasmique dans le cytosol. Au niveau des cellules musculaires lisses des artérioles, la diminution de l'activité des protéines contractiles aboutit à un effet vasodilatateur (cf. Le tonus vasculaire). Les dihydropyridines ont une grande affinité pour les canaux inactivés présents principalement sur les cellules musculaires lisses du fait de leur dépolarisation prolongée.

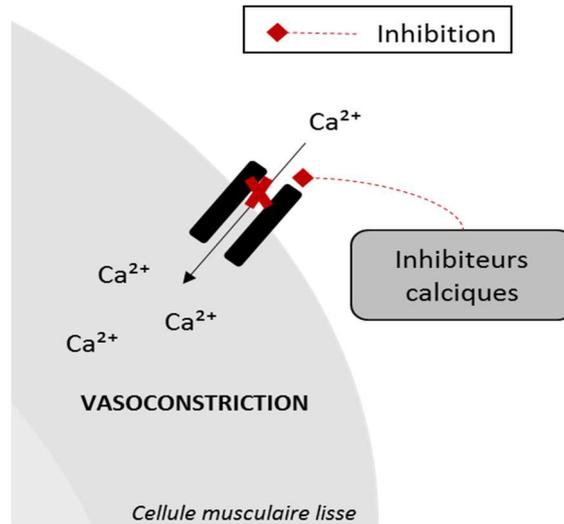


Figure 27 : Mécanisme d'action des inhibiteurs calciques - Figure adaptée de [14]

### 3. Balance bénéfice-risque

Deux méta-analyses ont été réalisées pour étudier l'efficacité des ICa dans le cas d'un RP primaire :

- Une première méta-analyse a été réalisée sur 18 essais randomisés contrôlés dans lesquels les ICa et la nifédipine seule sont comparés soit à un placebo, soit à un autre traitement [131]. La plupart des essais sont des essais croisés, introduisant un risque de biais. Cette analyse montre une amélioration de la fréquence et de la sévérité des crises. L'efficacité des ICa est cependant modérée (explicable par un dosage peu élevé observé lors des études) avec :
  - Une réduction du nombre de crises par semaine de - 2.8 (IC 95%, [-3.90, -1.70],  $p = 0.0007$ ),
  - Une réduction de l'EVA de la sévérité de -1.39 ([-2.20, -0.58],  $p < 0.00001$ ) soit une réduction de sévérité d'environ 33%,
  - L'utilisation de la nifédipine seule donne de meilleurs résultats avec une réduction des crises par semaine de -6.05 (IC 95%, [-11.19, -0.19],  $p = 0.04$ ).

- Une seconde revue plus récente a examiné sept essais contrôlés randomisés afin d'évaluer les effets de deux Ica : la nifédipine et la nicardipine [132]. Le traitement oral avec les Ica apparaît peu efficace dans la diminution de la fréquence des crises, avec une réduction des crises par personne et par semaine de 1,72 (IC 95%, [-2.84, -0.60], p = 0.03). De plus, le traitement est associé à plusieurs effets indésirables comprenant des céphalées, des rougeurs et des gonflements de la cheville. Notons cependant que les résultats de ces essais sont limités par des échantillons de petite taille et des données de qualité variable, notamment pour les mesures de résultats.

Dans le cas du RP secondaire, et particulièrement de patients atteints de ScS, une méta-analyse basée sur plusieurs petits essais cliniques comparant les Ica et la nifédipine seule versus placebo montre une amélioration significative de la fréquence et de la sévérité des crises [133]. De nouveau, la plupart des essais sont des essais croisés, introduisant un risque de biais. La réduction de la fréquence et de la sévérité des crises est considérée comme modérée à bonne lors de l'utilisation des Ica versus placebo avec une réduction des crises par semaine de -4.16 (IC 95%, [-7.86, -0.46], p = 0.03) et une diminution de l'EVA sur la sévérité de -0.69 (IC 95%, [-1.21, -0.17], p = 0.01). L'utilisation de la nifédipine seule, donne des résultats légèrement meilleurs, avec une réduction des crises par semaine de -5.11 (IC 95%, [-10.05, -0.17], p = 0.04).

D'autres dihydropyridines comme la nicardipine, l'amlodipine ou la félodipine ont été testées dans le RP, avec des résultats relativement similaires. Cependant, ces molécules font l'objet de beaucoup moins d'études que la nifédipine et n'ont pas l'AMM pour le RP [134]–[142].

Les Ica peuvent provoquer plusieurs effets secondaires dont une tachycardie, des œdèmes des membres inférieurs, des flushs, des céphalées, de l'hypotension orthostatique ainsi que des vertiges.

Dans le cas de RP primaire, la balance bénéfice-risque est diminuée par ces effets indésirables. Les dihydropyridines ne doivent donc être délivrés qu'en cas de RP sévère et gênant, ne répondant pas aux mesures préventives non médicamenteuses. Dans le cas du RP secondaire (et notamment dans les cas de ScS), les dihydropyridines sont recommandées en première intention avec une efficacité modérée. Chez les patients avec un CREST syndrome (une forme de ScS cutanée limitée), elles peuvent réduire le tonus du sphincter œsophagien inférieur et doivent donc être utilisées avec prudence.

## C. Action sur le système nerveux

### 1. Antagonistes des récepteurs adrénergiques

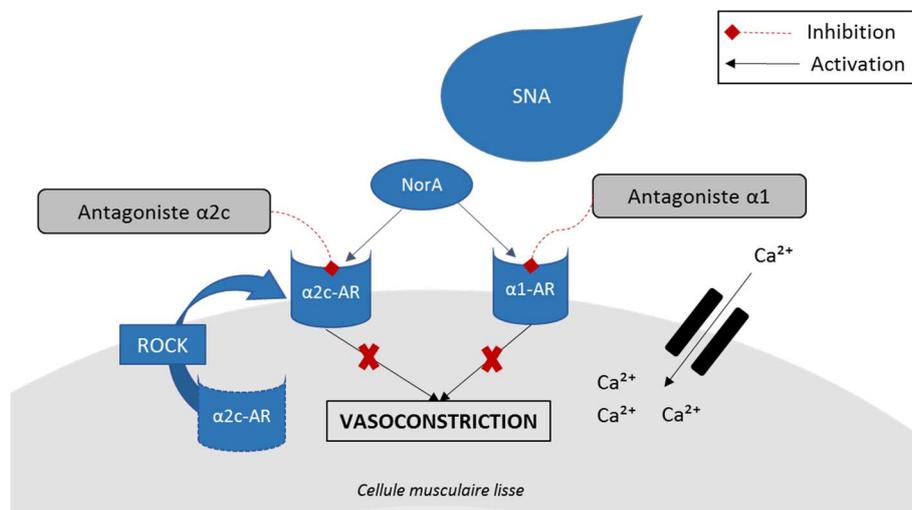


Figure 28 : Mécanisme d'action des antagonistes des récepteurs adrénergiques - Figure adaptée de [14]

#### a. Antagonistes des récepteurs α1-AR

Les récepteurs α-adrénergiques de type α1 jouent un rôle dans la réponse induite par le froid (cf. Les adrénorécepteurs). La prazosine (MINIPRESS®), un antagoniste sélectif des récepteurs α-1AR, dispose de l'AMM dans le traitement du RP associé à la ScS.

Une méta-analyse a inclus deux essais RCT croisés portant sur un total de 40 patients atteints de RP secondaire à une ScS [143]. Cette analyse a établi que la prazosine est modestement plus efficace qu'un placebo pour le traitement du RP associé à une ScS. Cette réponse s'accompagne cependant d'effets secondaires fréquents, notamment d'un risque d'hypotension orthostatique et de palpitations cardiaques.

Une étude RCT croisée a testé l'efficacité de la prazosine (1 mg, trois fois par jour) versus placebo chez 24 patients avec des RP primaires et secondaires [144]. Une amélioration modérée du nombre de crises par semaine est observée avec la prazosine par rapport au placebo (17.5 versus 28.7, p = 0.003). La durée moyenne des crises est également diminuée (21.9 min versus 29.9 min avec le placebo, p = 0.02). Aucune différence significative n'est observée en termes de sévérité des crises.

En raison de la faible tolérance et de l'existence d'autres traitements considérés comme plus efficaces, la prazosine n'est plus que rarement utilisée dans le RP. Elle reste cependant une alternative en cas de non réponse aux inhibiteurs calciques.

#### *b. Antagonistes des récepteurs $\alpha_2C$*

Des investigations plus récentes se sont orientées vers la piste des antagonistes sélectifs des récepteurs adrénergiques de type  $\alpha_2C$ -AR dans le traitement du RP (cf. Rôle des récepteurs  $\alpha_2$ -AR).

Une étude incluant 13 patients souffrant de RP secondaire à une ScS a testé l'action de l'OPC-28326, un antagoniste sélectif du récepteur  $\alpha_2C$ -AR, administré par voie orale (10 mg ou 40 mg) [145]. Après une exposition au froid, le temps de réchauffement digital est significativement plus court avec l'OPC-28326 40 mg qu'avec le placebo, avec 50% de récupération après 5.8 min versus 10.0 min pour le placebo ( $p = 0.02$ ) et 70% de récupération à 13.8 min versus 19.5 min pour le placebo ( $p = 0.01$ ). Pour l'OPC-28326 10 mg, une tendance positive est également observée mais celle-ci n'est pas significative. Aucune différence significative du flux sanguin digital n'a été observée. Les effets secondaires sont plus fréquents avec le dosage de 40 mg, mais aucun d'eux n'est sérieux, ni prolongé.

Récemment, un autre essai RCT (de phase IIa) a comparé l'ORM-12741, un antagoniste sélectif du récepteur  $\alpha_2C$ -AR à un placebo chez 12 patients atteints de RP secondaire à une ScS [146]. Aucune différence significative n'a été observée en termes de flux sanguin et de température cutanée suite à un test de provocation au froid. Ces résultats peuvent s'expliquer par une éventuelle inhibition non spécifique touchant également les récepteurs  $\alpha_2C$ -AR pré-synaptiques. Ces récepteurs jouent normalement un rôle de régulateur et leur inhibition occasionnerait une augmentation de l'activité sympathique et de la vasoconstriction.

D'autres études complémentaires doivent être réalisées pour mieux connaître la place des antagonistes sélectifs des récepteurs  $\alpha_2c$ -AR dans le traitement du RP.

## 2. Toxine botulique A

### a. Indication

Les toxines botuliques (ou botuliniques) sont des macroprotéines formées d'une chaîne lourde et d'une chaîne légère reliées par un pont disulfide thermolabile. Les toxines botuliques sont utilisées à des fins thérapeutiques en tant que neuromodulateurs locaux.

La toxine botulique A (BTX A) est une neurotoxine sécrétée par la bactérie *Clostridium botulinum*. Sa principale action est liée à la dénervation chimique musculaire, conduisant à une diminution localisée, voire une paralysie, de l'activité musculaire.

La BTX A, commercialisée sous forme de poudre pour solution injectable sous le nom de BOTOX® 50, 100 et 200 Unités Allergan, est réservée à l'usage hospitalier. Elle dispose de l'AMM dans plusieurs pathologies notamment neurologiques mais elle est également utilisée dans un certain nombre d'indications hors AMM. Parmi ces indications, la toxine botulique A intradermique peut être injectée chez les patients atteints de sévère ischémie ou d'ulcères digitaux.

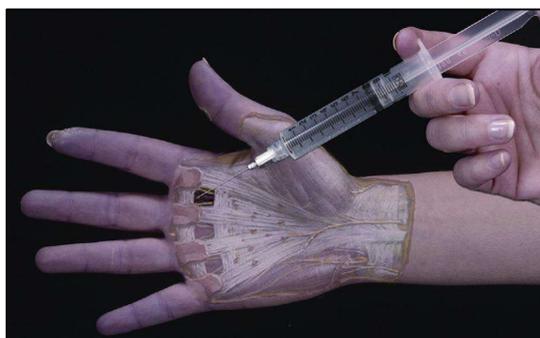


Figure 29 : Injection intradermique de toxine botulique dans le traitement du RP [147]

### b. Mécanisme d'action [148]–[151]

La toxine botulique A possède une forte affinité pour les terminaisons nerveuses périphériques où elle bloque l'exocytose des vésicules pré-synaptiques contenant l'acétylcholine ou d'autres neurotransmetteurs comme la noradrénaline, la dopamine, le CGRP, la sérotonine, la substance P, le glutamate, l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA) ou l'ATP.

En effet, la chaîne lourde de la neurotoxine reconnaît un récepteur de surface spécifique appelé SV2 (*Synaptic Vesicle 2*) au niveau du neurone pré-synaptique et pénètre le cytoplasme des terminaisons nerveuses périphériques par un phénomène d'endocytose. La neurotoxine forme ensuite un pore dans la membrane de la vésicule et le pont disulfure est rompu. La chaîne légère de la neurotoxine passe à travers ce pore dans le cytosol où elle va exercer une activité d'endopeptidase en clivant les protéines du groupe SNAREs (*Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor Attachment Receptors*) nécessaires à la régulation de l'exocytose des vésicules.

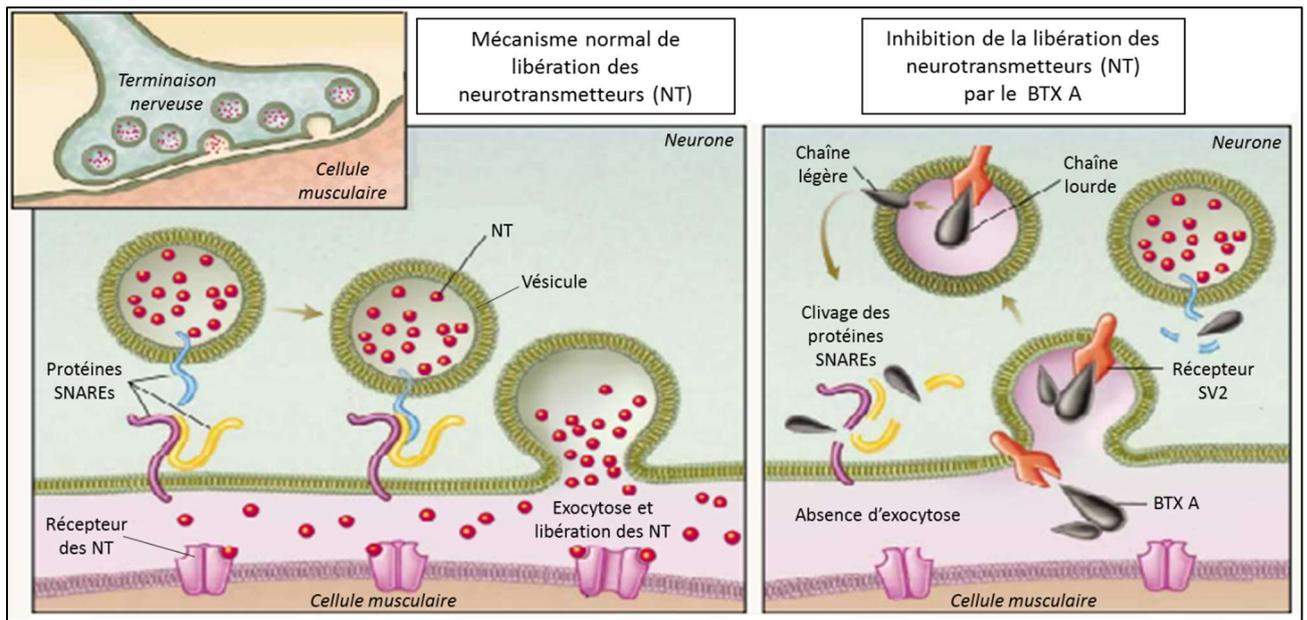


Figure 30 : Mécanisme d'action de la toxine botulique A - Figure adaptée de [152]

Il résulte de ce mécanisme une chimiodénervation et, au niveau vasculaire, une diminution du tonus des fibres musculaires lisses aboutissant à la diminution de la vasoconstriction. Le rétablissement complet de la conduction nerveuse intervient normalement en trois à quatre mois, lorsque les terminaisons nerveuses se régénèrent.

### *c. Balance bénéfice-risque*

A partir des années 2000, de nombreux essais ont été réalisés pour tester l'efficacité des injections intra-digitales de BTX A 50 et 100 unités dans le RP. Ces études mettent en évidence des améliorations au niveau :

- Des symptômes [153]–[155],
- De la guérison des ulcères [153], [156], [157],
- De la douleur [153]–[158],
- Du flux sanguin cutané et de la pression partielle en oxygène [156]–[159],
- De la température digitale [151], [155].

La BTX A est globalement bien tolérée. Les principaux effets indésirables sont une faiblesse musculaire transitoire de la main et des douleurs au point d'injection.

Une revue récente incluant 10 études (réalisées entre 2004 et 2014) et 128 patients présente les conclusions suivantes [160] :

- Une réduction de la douleur dans 74 à 100% des cas,
- La guérison des ulcères chez 75 à 100% des patients,
- Les injections ciblant le faisceau neurovasculaire au niveau ou légèrement en amont de la poulie A1 sont les plus couramment effectuées,
- L'effet indésirable le plus rencontré est une faiblesse musculaire temporaire de la main avec une incidence moyenne de 14.1%.

L'utilisation de la BTX A dans le RP présente donc des résultats très encourageants. Le mécanisme d'action, les indications, les contre-indications, le dosage, la technique d'injection et le suivi à long terme doivent cependant encore être précisés. De plus, son utilisation reste limitée par son coût et la nécessité de répéter le traitement.

### 3. Action sur le système sérotoninergique [65], [71], [161], [162]

La sérotonine, encore appelée 5-hydroxytryptamine (5-HT) est un neurotransmetteur du SNC et des plexus intramuraux du tube digestif, ainsi qu'un autacoïde libéré par les cellules entérochromaffines et les thrombocytes. Malgré des résultats d'études contrastés, la 5-HT pourrait jouer un rôle dans le vasospasme [162], [163]. La sérotonine activerait directement les récepteurs sérotoninergiques et les récepteurs

$\alpha$ -adrénergiques au niveau des fibres musculaires lisses et faciliterait également la libération de noradrénaline.

Deux classes thérapeutiques impliquées dans le système sérotoninergique sont testées sur le RP : les antagonistes des récepteurs sérotoninergiques et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

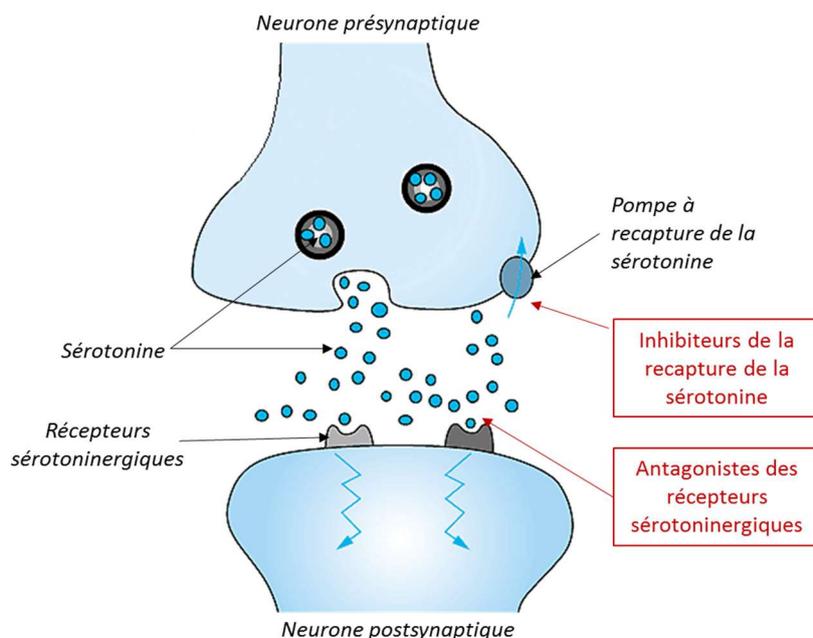


Figure 31 : Mécanisme d'action des classes thérapeutiques agissant sur le système sérotoninergique dans le cas du RP - Figure adaptée de [164]

#### a. Antagonistes des récepteurs sérotoninergiques

- Naftidrofuryl

Le naftidrofuryl (PRAXILENE<sup>®</sup>) est un vasodilatateur périphérique, antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2A</sub>. Il s'oppose également aux effets proagrégants plaquettaires de la sérotonine.

Dans les années 1980, plusieurs études ont montré que le naftidrofuryl améliore le flux sanguin digital chez les patients avec un RP [165]–[168]. En revanche, son efficacité clinique a mal été évaluée. Le naftidrofuryl a eu l'AMM en 1990 dans le traitement d'appoint du RP.

Les médicaments à base de naftidrofuryl ont fait l'objet d'une réévaluation de leur rapport bénéfice-risque en 2013 par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM). En raison de l'insuffisance de données et de la présence d'effets indésirables potentiellement graves, ceux-ci ne sont plus indiqués dans le traitement d'appoint du RP [169].

- Kétansérine

La kétansérine est un antagoniste puissant et sélectif des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2A</sub>. Elle possède également un effet antagoniste modéré sur les récepteurs adrénérgiques  $\alpha$ <sub>1</sub>-AR. Cette molécule n'est pas commercialisée en France.

Plusieurs études réalisées dans les années 1990 ont testé l'efficacité de la kétansérine dans le RP [170]–[174]. Bien que les résultats soient mitigés, des effets favorables sont observés sur le flux sanguin digital et les vasospasmes.

Une méta-analyse plus récente a inclus six essais randomisés contrôlés versus placebo avec 170 patients atteints de RP secondaire à la ScS [175]. La proportion d'amélioration globale est significativement meilleure dans le groupe sous kétansérine avec un odds ratio de 2.74 (IC 95%, [1.42 à 5.11]) mais la fréquence des crises est inchangée. Les effets indésirables ont été plus présents avec la kétansérine avec un odds ratio de 5.96 (IC 95%, [1.61, 22.06]).

En se basant sur ces données conflictuelles, la kétansérine ne semble pas apporter de bénéfice d'un point de vue clinique dans la prise en charge du RP secondaire à la ScS.

*b. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine*

Le chlorhydrate de fluoxétine (PROZAC®) est un psychotrope de type inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS). Il est utilisé entre autres dans le traitement de la dépression et des troubles obsessionnels compulsifs.

La fluoxétine agit dans le SNC en inhibant les pompes à recapture de la sérotonine dans le neurone pré-synaptique ce qui augmente la quantité de sérotonine dans la fente synaptique. De plus, l'action des ISRS pourrait jouer un rôle dans le phénomène de mauvaise accoutumance aux stimuli stressants chez les patients avec un RP (cf.

Implication de stimuli neurologiques centraux).

Dans un essai croisé randomisé incluant 53 patients atteints de RP primaire et secondaire, la fluoxétine (20 mg par jour) est comparée à un inhibiteur calcique (nifédipine, 40 mg par jour). La réponse est supérieure dans le groupe fluoxétine avec une baisse de la fréquence ( $p = 0.003$ ) et de la sévérité ( $p = 0.0002$ ) des crises et une facilité au réchauffement des extrémités chez des patients atteints de RP. Aucun effet indésirable significatif n'est observé pendant le traitement. Ce résultat doit être cependant analysé avec prudence dans la mesure où la nifédipine n'a eu aucun effet significatif sur la sévérité et la fréquence du RP.

Des cas de RP induits par la fluoxétine ou d'autres ISRS sont décrits dans la littérature [176], [177]. Bien que les variabilités individuelles du métabolisme ou des voies sérotoninergiques pourraient contribuer au phénomène, ces données contradictoires ne sont pas totalement expliquées. Des essais bien conçus contre placebo doivent être effectués pour évaluer le véritable rôle des ISRS dans la prise en charge du RP.

#### 4. Inhibiteurs de la voie Rho-kinase

L'implication de la voie RhoA/Rho-kinase (ROCK) dans la vasoconstriction induite par le froid fait des inhibiteurs de Rho-kinase une potentielle cible dans la prise en charge du RP (cf. Voie RhoA/Rho-kinase).

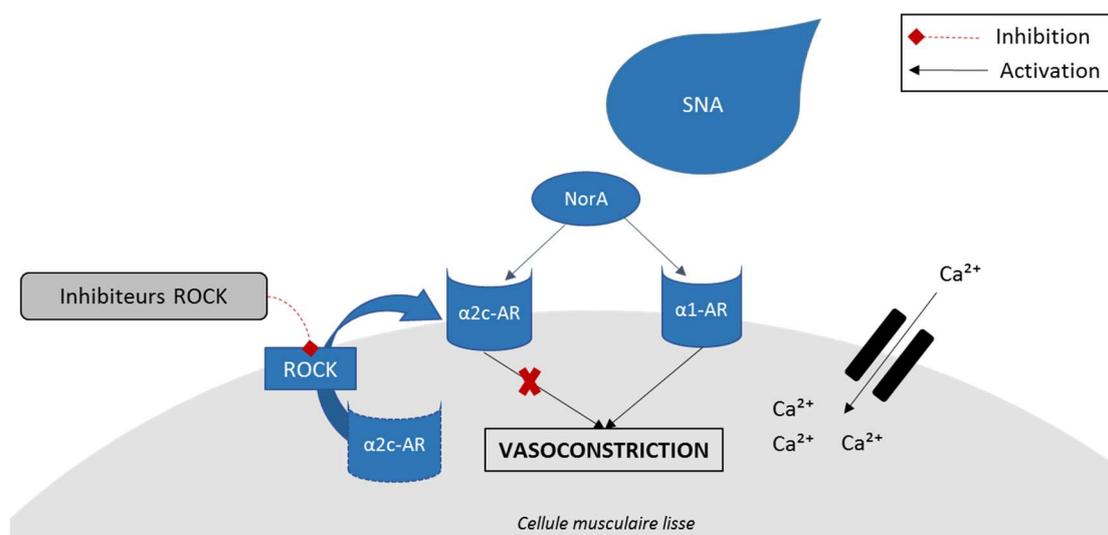


Figure 32 : Mécanisme d'action des inhibiteurs ROCK - Figure adaptée de [14]

Le fasudil, un inhibiteur de la voie ROCK est utilisé dans des contextes de dysfonctionnement vasculaire incluant les vasospasmes cérébraux, l'hypertension pulmonaire et l'angine de poitrine. Il n'est approuvé et commercialisé qu'en Chine et au Japon.

Un essai RCT croisé, réalisé sur 17 patients souffrant d'un RP secondaire à une ScS a évalué l'effet de l'administration du fasudil par voie orale (40 et 80 mg) versus placebo sur le flux sanguin et la température cutanée avant une exposition au froid [178]. Les deux doses de fasudil ne montrent pas d'effet significativement supérieur au placebo. Cependant, le choix du critère de jugement et la faible taille de l'échantillon pouvant fragiliser ces résultats, la réalisation d'études complémentaires est nécessaire pour conclure sur l'efficacité de l'inhibition de cette voie.

## 5. Peptide relié au gène calcitonine

Le peptide relié au gène calcitonine (CGRP), synthétisé par le système nerveux central et périphérique, est libéré par les fibres nerveuses afférentes. Il favorise la vasodilatation en activant des récepteurs spécifiques couplés à la voie de l'AMPc au niveau des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses (cf. Le peptide relié au gène calcitonine).

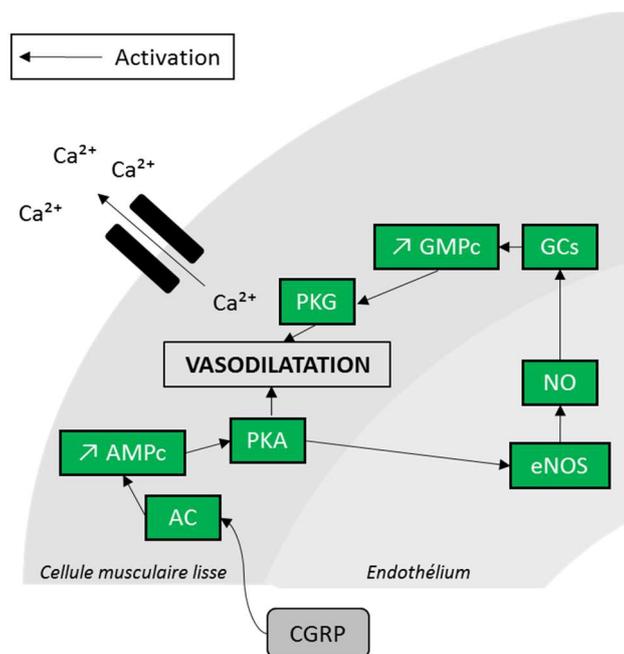


Figure 33 : Mécanisme d'action du CGRP - Figure adaptée de [14]

Plusieurs études ont été réalisées dans les années 1990 pour tester l'efficacité et la tolérance du CGRP dans le RP.

Une étude RCT croisée, réalisée sur six patients avec un RP primaire compare les effets de trois heures de perfusion intraveineuse de  $\alpha$ -CGRP humain avec une perfusion de prostacycline [179]. La dose de chaque agent est titrée jusqu'à 8 ng/kg/min ou jusqu'à une augmentation maximale de la fréquence cardiaque de 25 battements/min. Le CGRP provoque une augmentation de la microcirculation de la main tout au long de sa perfusion ( $p < 0.0001$ ), tandis que la prostacycline ne cause qu'une augmentation de courte durée. A la différence de la prostacycline, les résultats thermographiques montrent une amélioration significative du réchauffement de la main trois jours après la perfusion de CGRP ( $p < 0.002$ ). De plus, la perfusion de CGRP est mieux tolérée.

Une autre étude a été réalisée chez 10 patients avec un RP secondaire grave [180]. Le premier groupe a reçu du CGRP par voie intraveineuse (0,6 microgrammes/min, trois heures par jour, sur cinq jours) et le second a reçu du sérum physiologique. La circulation sanguine a significativement augmenté au niveau des deux mains avec le CGRP avec une médiane du flux sanguin versus référence en pourcentage de 179% ([100, 355],  $p < 0.05$ ). La température moyenne de la main a également augmenté avec le CGRP versus sérum physiologique (respectivement 2,8°C [1.5, 4.0] versus 1,0°C [-1.0, 2.5],  $p < 0.05$ ). A la différence des patients traités avec le sérum physiologique, quatre des cinq patients traités avec le CGRP ont observé une guérison de leurs ulcères.

L'administration intraveineuse de CGRP conduit donc à une vasodilatation périphérique et favorise la guérison des ulcères chez les patients souffrant de RP. Le CGRP intraveineux pourrait être une alternative à la prostacycline chez certains patients. Des études supplémentaires, plus récentes et portant sur une population plus importante, ainsi que la recherche de voies d'administration plus appropriées, doivent toutefois être envisagées.

## D. Action sur la régulation endothéliale

### 1. Prostaglandines et analogues [1], [33], [123], [181]

#### a. Indication

La prostacycline ou PGI<sub>2</sub> (prostaglandine I<sub>2</sub> ou époprosténol), les analogues de la prostacycline et l'alprostadil ou PGE<sub>1</sub> (prostaglandine E<sub>1</sub>) sont de puissants vasodilatateurs. Ils sont capables de diminuer les résistances vasculaires artérielles et d'augmenter le flux sanguin de la peau, des vaisseaux mésentériques et de la circulation coronaire. A forte dose, ils diminuent la pression artérielle. Ils ont également montré un effet antiprolifératif sur les cellules musculaires lisses des vaisseaux ainsi qu'un effet antiagrégant plaquettaire.

Ces prostaglandines se lient aux récepteurs membranaires IP et favorisent la vasodilatation par la voie de l'AMPc (cf. La prostaglandine PGI<sub>2</sub>).

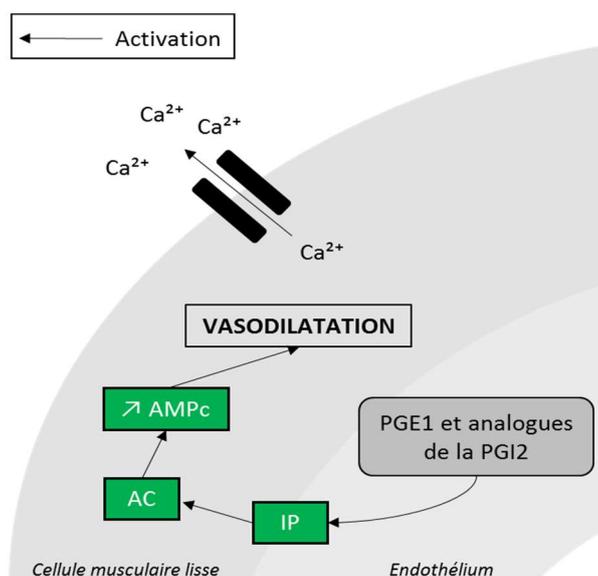


Figure 34 : Mécanisme d'action du PGE<sub>1</sub> et des analogues de la PGI<sub>2</sub> - Figure adaptée de [14]

L'iloprost (ILOMEDINE ®) est un analogue stable de la PGI<sub>2</sub>. Il est indiqué par voie intraveineuse (IV) et à l'AMM dans le RP sévère avec troubles trophiques évolutifs. Il est recommandé par le groupe de recherche européen sur la sclérodémie (EUSTAR, *The European Scleroderma Trials and Research group*) [182]. Il est notamment

prescrit dans les RP sévères lorsque les inhibiteurs calciques sont insuffisamment efficaces.

La posologie de l'iloprost IV utilisée en routine est de 0,5 à 2 ng/kg/min pendant six à huit heures par jour en cure de cinq jours minimum. La répétition des cures doit se faire de préférence à intervalles de six à douze semaines (et jamais moins de quatre semaines). La dose optimale est la dose maximale tolérée par le patient, en fonction de l'intensité des effets indésirables. Son utilisation nécessite un monitoring strict à l'hôpital.

#### *b. Balance bénéfice-risque*

- Voie intraveineuse

La PGI2 présente de nombreux effets indésirables limitant son emploi : fréquentes bouffées vasomotrices de la face, troubles gastro-intestinaux, céphalées, douleurs maxillaires, sécheresse buccale, sudation, rougeur au point d'injection, douleur, oppression thoracique et hypotension artérielle.

Son analogue, l'iloprost, est métabolisé de façon importante par le foie, mais sa stabilité chimique lui assure une demi-vie plasmatique plus grande que celle de la PGI2. Les effets indésirables de l'iloprost sont moins importants que ceux de la PGI2 mais constituent quand même le facteur limitant lors de la recherche des posologies thérapeutiques optimales. Les effets indésirables les plus fréquents sont des flushs, des céphalées et une légère diminution de la pression artérielle.

Plusieurs études ont été effectuées afin de déterminer le protocole le plus adapté pour l'iloprost IV [183]–[185]. Une étude ouverte randomisée incluant 51 patients montre que l'administration d'une dose faible d'iloprost de 0.5 ng/kg/min est aussi efficace qu'une dose plus forte de 2 ng/kg/min [183]. Un nouveau protocole thérapeutique, testé sur 30 patients atteints de RP secondaire à une ScS, a été comparé à d'autres protocoles thérapeutiques [184]. Ce protocole consiste en l'administration de doses progressivement augmentées d'iloprost IV allant de 0.5 à 2 ng/kg/min par perfusion de six heures par jour pendant 10 jours, répétées tous les trois mois pendant 18 mois. Il montre de meilleurs résultats cliniques ainsi qu'une qualité de vie augmentée.

L'efficacité de l'iloprost IV sur la fréquence et la sévérité du RP secondaire à une ScS et/ou sur la cicatrisation des ulcères digitaux a été démontrée sur plusieurs études [186]–[189].

- Une étude RCT incluant 131 patients compare l'utilisation de l'iloprost IV versus placebo, pendant cinq jours [186]. La fréquence des crises par semaine est diminuée de 39.1% avec l'iloprost et de 22.2% avec le placebo ( $p = 0.005$ ). Après trois semaines de traitement, la sévérité du RP est significativement inférieure dans le groupe traité par l'iloprost.
- Une étude réalisée sur 30 patients montre l'efficacité d'une thérapie à long-terme avec l'iloprost IV sur les ulcères ischémiques et le RP [189]. Les patients ont reçu de l'iloprost IV toutes les trois semaines après une perfusion initiale de cinq jours consécutifs pendant plusieurs mois (médiane de trois ans). A l'issue de l'observation, une guérison complète des ulcères digitaux est observée chez 90% des patients. Une diminution significative de l'EVA du RP de 10 à 5 est également rapportée ( $p < 0.001$ ).

Une autre prostaglandine, l'alprostadil (PROSTINE ®), montre également des résultats significatifs sur la fréquence, la sévérité et la guérison des ulcères dans le RP secondaire [190], [191]. Une étude a comparé l'iloprost IV à l'alprostadil IV chez 21 patients atteints de RP secondaire [192]. Les bénéfices observés sont relativement les mêmes pour les deux groupes, sans différence significative d'un point de vue clinique ou au niveau des marqueurs circulants. Cependant, l'alprostadil n'a pas l'AMM dans le cadre du RP.

- Voie orale

La forme orale présente moins d'effets indésirables que la voie IV. Cependant, les études réalisées pour tester l'efficacité des analogues de la PGI<sub>2</sub> sous forme orale (iloprost et cicaprost) ne montrent pas de résultats suffisamment satisfaisants dans le traitement du RP [193]–[197].

Une étude pharmacocinétique ouverte de phase I a récemment testé le tréprostinil diéthanolamine, un analogue de la PGI<sub>2</sub> sous une forme à libération prolongée (de 2 à 4 mg, deux fois par jour selon la tolérance) chez 19 patients atteints de RP secondaire à une ScS [198]. L'administration de tréprostinil diéthanolamine, bien absorbée par les patients, est associée à une augmentation de la perfusion ( $p = 0.015$ ) et de la température cutanée ( $p = 0.013$ ). Sous couvert de la réalisation d'autres

études, le tréprostinil diéthanolamine pourrait donc offrir une nouvelle piste thérapeutique dans le traitement du RP et de la ScS.

- Voie pulmonaire

L'iloprost peut être utilisé par inhalation dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. L'efficacité et la tolérance de l'iloprost inhalé sur le RP ont été testées dans une petite étude ouverte incluant 20 patients atteints de RP primaire et RP secondaire à une ScS [199]. L'iloprost est inhalé six fois par jour pour une dose journalière de 30 à 60 µg pendant deux cycles de cinq jours consécutifs séparés par cinq semaines. Aucune amélioration significative n'est observée chez les patients atteints de RP primaire. En revanche, chez les patients atteints de RP secondaire, des améliorations significatives de la fréquence (EVA de  $51.0 \pm 10.4$  mm en début de traitement versus  $19.8 \pm 6.8$  mm en fin de traitement,  $p \leq 0.05$ ) et de la sévérité (EVA de  $54.1 \pm 11.6$  mm en début de traitement versus  $19.0 \pm 6.4$  mm en fin de traitement,  $p \leq 0.05$ ) sont rapportées. Cependant, on observe un haut degré de variabilité et le nombre de patients souffrant de RP secondaire étant allé jusqu'au bout du traitement est faible ( $n = 4$ ), ce qui ne permet pas d'arriver à de solides conclusions.

- Voie topique

Une étude réalisée chez 24 patients atteints de RP secondaire à une ScS a testé l'administration transdermique de PGE1 éthyl ester sous forme de patch pendant 14 jours [200]. Un effet significatif est observé sur le flux sanguin nutritionnel des capillaires de la peau (augmentation de  $0.35 \pm 0.14$  mm/s à  $0.47 \pm 0.11$  mm/s,  $p < 0.05$ ) et sur la fréquence des crises par semaine (diminution de  $20.3 \pm 16.8$  à  $18.2 \pm 14.0$ ,  $p < 0.05$ ).

Récemment, des études pilotes suggèrent un effet bénéfique de l'administration topique digitale du tréprostinil par voie sous-cutanée (iontophorèse) chez les patients ayant une ScS [201]–[205]. L'iontophorèse cutanée de tréprostinil serait relativement bien tolérée et augmenterait significativement le flux sanguin cutané chez les personnes saines ( $p = 0.006$ ) et les patients sclérodermiques ( $p = 0.023$ ) [202]. D'autres études doivent être réalisées dans cette direction.

## 2. Antagonistes des récepteurs à l'endothéline [1], [206]

### a. Indication

Le bosentan (TRACLEER<sup>®</sup>) est un antagoniste mixte des récepteurs à l'endothéline administré par voie orale. Il a obtenu l'AMM en 2007 dans la prévention de l'apparition de nouveaux ulcères chez les patients souffrant de ScS et d'ulcères digitaux évolutifs.

Le bosentan est soumis à prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en pneumologie, cardiologie, rhumatologie, dermatologie ou médecine interne. Sa délivrance est réservée aux pharmacies à usage intérieur. Une surveillance particulière est requise pendant toute la durée du traitement. Celui-ci est initié à la posologie de 62,5 mg deux fois par jour (matin et soir au cours des repas) pendant quatre semaines puis la posologie est ensuite augmentée jusqu'à la posologie d'entretien de 125 mg deux fois par jour.

### b. Mécanisme d'action

Le bosentan est un antagoniste des récepteurs de type A et B de l'endothéline -1. Il a une affinité environ 50 fois plus importante pour les récepteurs de type A que pour ceux de type B (cf. L'endothéline -1).

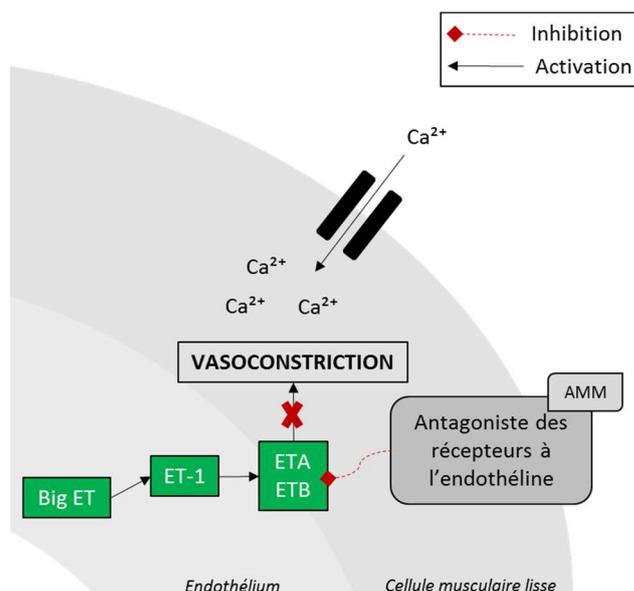


Figure 35 : Mécanisme d'action des antagonistes aux récepteurs à l'endothéline -  
Figure adaptée de [14]

### c. Balance bénéfice-risque

Dans les années 2000, de nombreuses études ont été publiées sur l'effet du bosentan sur les ulcères digitaux relatifs à un RP secondaire. Le principal fait qui se dégage de ces essais est l'efficacité du bosentan sur la prévention de nouveaux ulcères digitaux.

Les principales sources de données pour l'utilisation du bosentan dans la prévention des ulcères sont des essais RCT appelés RAPIDS-1 et RAPIDS-2.

- Dans l'essai RAPIDS-1, 122 patients atteints de RP secondaire à la ScS sont traités, soit par bosentan (62,5 mg deux fois par jour pendant quatre semaines, puis 125 mg deux fois par jour pendant 12 semaines), soit avec le placebo pendant 16 semaines. Le critère de jugement principal est le nombre de nouveaux ulcères digitaux apparaissant pendant la période de traitement. Le bosentan diminue significativement le nombre moyen d'apparition de nouveaux ulcères de 48% avec une moyenne d'apparition de nouveaux ulcères par patient de 1,4 avec le bosentan versus 2,7 avec le placebo ( $p = 0.0083$ ). La prévention de nouveaux ulcères est plus efficace chez les patients ayant présenté des ulcères lors de leur inclusion dans l'étude (63%). D'autre part, une amélioration des fonctions manuelles est mise en évidence. En revanche, aucune amélioration de la guérison des ulcères préexistants n'est rapportée. Le traitement est globalement bien toléré, bien qu'une augmentation du niveau des transaminases soit identifiée.

L'étude RAPIDS-1 a été prolongée par une étude ouverte incluant 88 patients pendant 12 semaines. Pendant cette période, l'action du bosentan sur les ulcères et les fonctions manuelles s'est maintenue. De plus, l'absence d'effets indésirables non identifiés lors de RAPIDS-1 confirme une bonne tolérance du médicament. Ces résultats indiquent un bénéfice à long terme lors d'un traitement avec le bosentan.

- L'étude RAPIDS-2 portant sur 188 patients pendant 24 semaines apporte des conclusions relativement identiques à RAPIDS-1. Les patients ont été randomisés pour le traitement par le bosentan (62,5 mg deux fois par jour pendant quatre semaines, puis 125 mg deux fois par jour pendant 20 semaines) ou un placebo. Le traitement est associé à une diminution de 30% d'apparition de nouveaux ulcères (1,9 +/- 0.2 versus 2.7 +/- 0.3 pour le placebo,  $p = 0.04$ ).

Comme pour l'étude RAPIDS-1, la prévention de nouveaux ulcères est plus efficace chez les patients présentant des ulcères lors de leur inclusion dans l'étude et aucune amélioration de la guérison des ulcères préexistants n'est observée. Enfin, des cas d'œdèmes périphériques et de taux élevés d'aminotransférases ont été rapportés.

Suite à ces essais, d'autres études ont testé l'efficacité du bosentan sur les ulcères digitaux [207]–[210]. Son efficacité sur la prévention de nouveaux ulcères est confirmée, cependant, les résultats sur la cicatrisation des ulcères préexistants restent mitigés. De même, les études testant l'effet du bosentan sur la sévérité et la fréquence des crises de RP ne permettent pas de conclure [211]–[215]. Ce phénomène pourrait s'expliquer par un effet modeste du bosentan sur la réactivité microvasculaire cutanée digitale alors qu'une augmentation de la densité capillaire est décrite sur le long terme [14], [216]–[219].

Les effets indésirables du bosentan sont fréquents. Ce sont principalement des céphalées, des œdèmes périphériques et une toxicité hépatique qui se caractérise par l'augmentation des taux sériques d'aminotransférases hépatiques (phénomène dose-dépendant). Les anomalies du bilan hépatique apparaissent généralement au cours des 26 premières semaines de traitement mais peuvent également apparaître plus tardivement au cours du traitement. Les aminotransférases hépatiques sériques doivent donc être dosées avant le début du traitement puis tous les mois pendant toute la durée du traitement. De plus, un dosage sérique des aminotransférases hépatiques doit être réalisé deux semaines après toute augmentation de posologie.

Selon la ligue européenne de lutte contre le rhumatisme (EULAR, *European League Against Rheumatism*) et le groupe européen de recherche sur la sclérodermie (EUSTAR, *The European Scleroderma Trials and Research group*), l'utilisation du Bosentan doit être considérée dans la ScS diffuse avec de multiples ulcères digitaux après échec des inhibiteurs calciques associés généralement aux prostaglandines et analogues [182], [209].

Des études récentes ont testé l'association du bosentan avec d'autres molécules utilisées dans les cas de RP secondaire. C'est le cas de l'association de l'iloprost avec le bosentan, testée dans deux études :

- La première étude incluant 26 patients atteints de ScS a testé cette association sur trois ans (bosentan 125 mg, deux fois par jour) en comparaison avec l'iloprost seul [218]. Une progressive amélioration de la perfusion sanguine périphérique est relevée chez les patients du groupe bosentan / iloprost chaque année ( $p = 0.0007$ ,  $p = 0.0002$  puis  $p = 0.01$ ). De même, une amélioration progressive du nombre de capillaires périunguëales est observée uniquement dans le groupe bosentan / iloprost après deux et trois ans de suivi ( $p = 0.05$ ).
- La deuxième étude rétrospective a été réalisée pendant six mois sur 34 patients atteints de ScS avec au moins un ulcère actif malgré un traitement préalable de six mois avec l'iloprost [220]. A l'issue du traitement par l'association bosentan / iloprost, 49.3% des ulcères digitaux ont été complètement guéris et 26.1% commençaient le processus de guérison. Une efficacité particulière a été relevée chez les patients avec une fibrose légère (83,4%). Aucun nouvel ulcère n'est apparu pendant la période de traitement. L'association bosentan/iloprost semble donc efficace dans la prévention et la guérison des ulcères digitaux avec une fibrose légère.

L'association du bosentan avec le sildenafil, un inhibiteur de la PDE-5 (cf. Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5) a été évaluée rétrospectivement dans une étude incluant 123 patients sclérodermiques [221]. Après six mois, une importante amélioration du RCS ( $p < 0.0021$ ) ainsi que du SHAQ ( $p < 0.05$ ) est observée. Cette combinaison thérapeutique pourrait exercer une activité vasculaire permettant une amélioration de la structure microvasculaire chez les patients sclérodermiques.

Plus récemment, deux petites études pilotes ont testé l'ambrisentan, un puissant antagoniste sélectif des récepteurs à l'endothéline de type A [222], [223]. Il semble que celui-ci puisse être efficace dans le traitement des ulcères digitaux sans augmenter le taux d'enzymes hépatiques (seuls des cas d'œdèmes périphériques sont observés). Ces données limitées sont encourageantes et suggèrent que l'ambrisentan pourrait être envisagé en cas d'échec du bosentan. Ces données doivent cependant être vérifiées par des études plus larges.

### 3. Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 [1]

#### a. Indication

Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 spécifiques de la GMPc (PDE-5) sont utilisés dans le cadre de dysfonctionnements érectiles et d'hypertension pulmonaire. À ce jour, ils n'ont pas l'AMM dans la prise en charge du RP mais peuvent être proposés hors AMM comme traitement de deuxième intention pour les RP secondaires, résistants aux thérapeutiques vasodilatatrices classiques.

#### b. Mécanisme d'action

Les phosphodiésterases sont des enzymes qui contribuent à la régulation en dégradant les messagers secondaires intracellulaires comme l'AMPc ou le GMPc. Le GMPc, impliqué dans la voie du NO, potentialise la vasodilatation avant d'être métabolisé par la PDE-5. Les inhibiteurs de la PDE-5 favorisent donc l'accumulation de GMPc et causent une déplétion en calcium intracellulaire aboutissant à une relaxation des cellules musculaires lisses des vaisseaux et une vasodilatation.

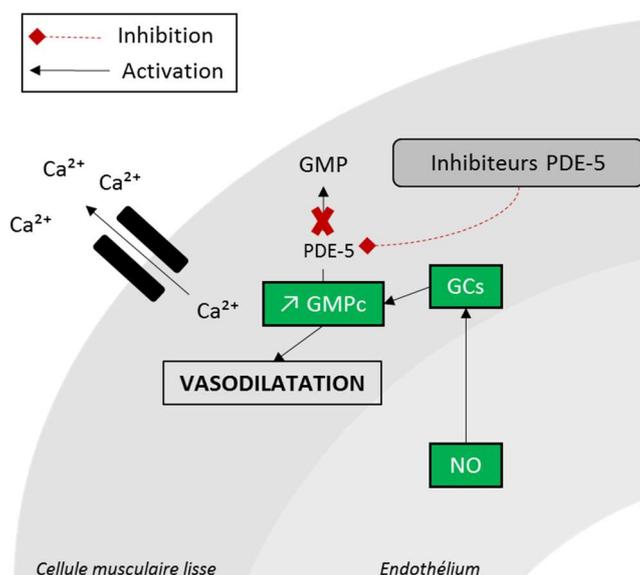


Figure 36 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de PDE-5 - Figure adaptée de [14]

### c. Balance bénéfice-risque [224]

Une méta-analyse récente incluant six RCTs et 244 patients montre une efficacité modeste mais significative des inhibiteurs de PDE-5 sur le RP secondaire [225]. La moyenne du RCS par rapport au placebo diminue de -0.46 ([-0.74, -0.17],  $p = 0.002$ ). La fréquence moyenne hebdomadaire des crises par rapport au placebo diminue de -3.43 ([-4.97, -1.96],  $p < 0.0001$ ), ce qui est comparable avec les résultats obtenus avec les inhibiteurs calciques. La durée moyenne des crises diminue de -14.62 min ([-20.25, -9.00],  $p < 0.0001$ ).

A ce jour, les inhibiteurs de la PDE-5 font partie des substances les plus prometteuses dans le traitement du RP. Les dosages de référence ne sont pas encore complètement établis et les données sont encore trop limitées pour privilégier un inhibiteur de PDE-5 par rapport aux autres :

- Sildénafil (VIAGRA<sup>®</sup>) [226], [227]

L'utilisation du sildénafil dans le RP a fait l'objet de plusieurs essais à des dosages différents (de 50 à 200 mg par jour) et aux conclusions hétérogènes. Cependant, certains essais ont permis de mettre en avant une réduction du nombre de crises ainsi qu'une accélération de la guérison d'ulcérations digitales liées à la ScS.

Une étude ouverte effectuée chez 15 patients atteints d'un RP primaire mesure la conductance vasculaire cutanée au repos et lors d'un test de provocation au froid après la prise de sildénafil (prise orale unique de 50 mg et 100 mg) [228]. Les données montrent une augmentation significative de la conductance vasculaire cutanée lors des trois phases de la réponse vasculaire induite par le froid avec le sildénafil dosé à 100 mg (non observé avec le 50 mg) ( $p \leq 0.04$ ). La conductance et la température cutanée sont augmentées au repos avec le sildénafil à 50 mg ( $p = 0.012$ ) et 100 mg ( $p = 0.035$ ). Bien qu'aucun effet secondaire sérieux ne soit rapporté, certains patients ont présenté des flushs et des céphalées modérés ainsi qu'une congestion nasale.

Dans une étude RCT, 57 patients atteints de RP secondaire à une ScS limitée ont reçu, soit le sildénafil 100 mg à libération modifiée (une fois par jour pendant trois jours) suivi du sildénafil 200 mg à libération modifiée (une fois par jour pendant 25 jours), soit le placebo [229]. A l'issue du traitement, la réduction moyenne du nombre de crises par semaine est plus importante avec le sildénafil qu'avec le placebo (-44% versus -18.1%,  $p = 0.034$ ). En revanche, aucune différence significative n'est observée sur le

RCS, la durée des crises et la douleur du RP. Les effets indésirables les plus fréquents sont des céphalées et des troubles digestifs fonctionnels légers à modérés.

Une autre étude RCT croisée a testé le sildénafil 50 mg deux fois par jour pendant quatre semaines chez 18 patients atteints de RP secondaire résistant aux vasodilatateurs classiques [230]. Avec le sildénafil, on observe une amélioration du nombre moyen de crises (35 +/- 14 versus 52 +/- 18 avec le placebo,  $p = 0.0064$ ), de la durée cumulative des crises (581 +/- 133 versus 1046 +/- 245 min,  $p = 0.0038$ ) et de la moyenne du RCS (2.2 +/- 0.4 versus 3.0 +/- 0.5,  $p = 0.0386$ ). Le flux sanguin est augmenté chez tous les patients avec une moyenne de la vitesse d'écoulement du sang au niveau des capillaires significativement augmentée avec le sildénafil (0.53 +/- 0.09 versus 0.13 +/- 0.02 mm/s,  $p = 0.0004$ ). Chez six patients ayant des ulcères digitaux chroniques, on a clairement noté des signes de guérison pendant le traitement. Deux patients ont dû arrêter le traitement en raison de céphalées importantes. D'autres effets indésirables faibles à modérés comme un gonflement de la muqueuse nasale, des nausées, des flushs et des vertiges ont été signalés.

Enfin, une étude prospective ouverte plus récente confirme l'efficacité du sildénafil (25 mg, trois fois par jour pendant trois mois) chez 17 patients avec un RP secondaire à une ScS [231]. On observe en effet une diminution de la sévérité du RP. Aucune occurrence de nouvel ulcère n'est rapportée et les ulcères existants ont montré des signes de guérison.

- Tadalafil (CIALIS ®)

Un essai RCT croisé a étudié le tadalafil (20 mg tous les deux jours) versus placebo pendant six semaines. L'étude a inclus 25 patients atteints de RP secondaire persistant en dépit d'un traitement vasodilatateur classique de type inhibiteur calcique (traitement poursuivi pendant l'étude) [232]. Au cours du traitement par tadalafil, des améliorations significatives par rapport à la référence de la fréquence moyenne par semaine (16.03 versus 24.29,  $p < 0.001$ ), de la durée moyenne journalière des crises (33.81 versus 46.34 min,  $p = 0.0004$ ) ainsi que du RCS moyen (3.86 versus 5.28,  $p < 0.001$ ) ont été observées. Sous tadalafil, les 24 ulcérations digitales se sont toutes améliorées versus 3 sur 13 dans le groupe placebo ( $p < 0.0001$ ) et de nouvelles lésions ulcéreuses sont survenues chez seulement un patient versus 13 patients sous placebo ( $p = 0.0005$ ). De plus, bien qu'une étude sur six semaines ne permette pas de mettre en évidence une modification de l'ensemble des marqueurs solubles endothéliaux, le

tadalafil semble améliorer les dysfonctionnements endothéliaux. Enfin, aucun effet secondaire grave lié à la molécule n'a été rapporté pendant l'essai.

Bien que le tadalafil n'ait pas pu démontrer son efficacité en monothérapie dans de précédentes études [233], [234], les résultats de cette étude montrent que le tadalafil pourrait potentialiser les effets des vasodilatateurs classiques. La combinaison du tadalafil avec d'autres vasodilatateurs pourrait donc augmenter l'efficacité du traitement contre le RP secondaire.

- Vardénafil (LEVITRA®)

Un étude RCT croisée a testé le vardénafil (10 mg deux fois par jour) versus placebo pendant six semaines sur 53 patients atteints de RP primaire et secondaire sans ulcère digital [235]. Des diminutions significatives du RCS moyen de -0,45 ( $p = 0.03$ ), du nombre moyen de crises par semaine de -3.57 ( $p = 0.005$ ) et de la durée moyenne des crises de -11,43 min ( $p = 0.003$ ) ont été observées par rapport au placebo. Ces améliorations cliniques ont été associées pendant le traitement à une augmentation non significative du débit sanguin digital. L'observation d'un effet prolongé du traitement, bien qu'il soit non significatif, permet d'envisager la mise en œuvre éventuelle d'autres mécanismes s'ajoutant à l'inhibition de la vasoconstriction induite par le froid. Aucun effet indésirable sévère n'est attribué au traitement ; cependant, des flushs, des céphalées, des vertiges, des troubles digestifs fonctionnels, des congestions nasales et des anomalies visuelles ont été signalés.

Une étude ouverte incluant 40 patients atteints de RP primaire et secondaire a testé le vardénafil (10 mg deux fois par jour) pendant deux semaines [236]. Le flux sanguin périphérique a été mesuré à température ambiante et lors d'un test d'exposition au froid, avant, une heure après la première dose, puis après deux semaines de traitement. Une amélioration de la circulation sanguine digitale est observée à température ambiante chez 70% des patients avec des augmentations significatives du flux sanguin par rapport aux valeurs de référence après une heure et deux semaines de traitement (respectivement 9.9% +/- 4.4% et 12.9% +/- 5.5%,  $p = 0.03$ ). Une augmentation significative de la circulation sanguine est également constatée lors du test d'exposition au froid après une heure et deux semaines de traitement (respectivement 11.0% +/- 3.7% et 19,7% +/- 6.6%,  $p < 0.01$ ). L'auto-évaluation des symptômes cliniques du RP par le patient révèle une amélioration globale chez 68% des patients, avec 60% des patients qui signalent une réduction de la durée des crises, 50% qui rapportent une réduction du nombre total des crises et 53% des patients qui

déclarent une diminution de la sévérité des crises. Par conséquent, le RCS moyen est diminué de 1.51 +/- 0.29 ( $p < 0.001$ ) après deux semaines de traitement.

- Udénafile

Une étude réalisée chez 12 patients atteints de RP secondaire a mesuré le flux sanguin des artères digitales après un traitement avec 100 mg par jour d'udénafile pendant quatre semaines [237]. Une amélioration du flux sanguin digital a été mise en évidence ( $p < 0.05$ ) avec une augmentation particulière de la VMS de 14.5 mm/s ( $p < 0.01$ ) chez les patients dont le flux sanguin était considéré comme modéré avant le traitement.

Une étude RCT croisée a comparé pendant quatre semaines l'udénafile (100 mg par jour) à un inhibiteur calcique (amlodipine, 10 mg par jour) chez 29 patients avec un RP secondaire [238]. Les deux traitements ont montré une efficacité comparable en termes de fréquence par semaine (amélioration moyenne de 3.5 crises,  $p < 0.01$ ). Aucun traitement n'a obtenu de différence significative sur la durée ou sur le RCS. Cependant, en termes de circulation sanguine digitale, l'udénafile a obtenu de meilleurs résultats (variation de la VMS de +63.2 mm/s versus -19.9 mm/s pour l'amlodipine,  $p < 0.001$ ). Enfin, l'udénafile et l'amlodipine semblent avoir des profils d'effets secondaires équivalents qui ne sont pas sévères.

#### 4. Statines [239]–[241]

Les statines sont des inhibiteurs sélectifs et compétitifs de la HMG-CoA réductase, une enzyme intervenant dans la biosynthèse du cholestérol. En plus de leur effet hypocholestérolémiant, les statines ont la particularité d'être pléiotropes avec des propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires. Au niveau vasculaire, elles contribuent à la production de NO par la eNOS, diminuent l'expression d'ET-1 et réduisent la formation des radicaux libres. L'observation de ces effets sur la fonction endothéliale a incité l'évaluation des statines dans le traitement du RP associé à la ScS.

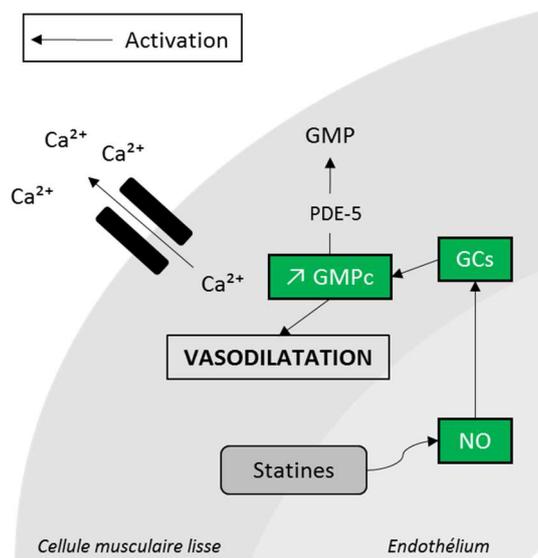


Figure 37 : Mécanisme d'action des statines sur la voie du NO - Figure adaptée de [14]

Plusieurs essais ont permis de mettre en évidence l'effet bénéfique de l'atorvastatine (TAHOR®) sur les fonctions endothéliales de patients sclérodermiques, en agissant à la fois sur certains marqueurs biologiques mais également sur la vasodilatation endothéliale-dépendante [242], [243].

Une étude randomisée a testé l'atorvastatine (40 mg par jour) pendant quatre mois versus placebo chez 84 patients avec un RP secondaire à une ScS [244]. A l'issue du traitement, le nombre d'ulcères digitaux a baissé davantage chez le groupe recevant l'atorvastatine (3.3 à 2.4 versus 3.4 à 3.0,  $p = 0.001$ ). Le nombre de nouveaux ulcères par patient a été en moyenne de 1,6 pour l'atorvastatine versus à 2,5 pour le placebo ( $p = 0.003$ ). Les patients recevant l'atorvastatine ont montré également une amélioration du SHAQ ( $p = 0.001$ ), de l'EVA de la gravité ( $p = 0.005$ ) et de la sévérité des ulcères digitaux ( $p = 0.001$ ). De plus, certains marqueurs de l'activation endothéliale ont été significativement améliorés par rapport au groupe placebo. Ces résultats montrent donc que l'atorvastatine pourrait aider au traitement du RP et des ulcères chez les patients sclérodermiques.

Un essai pilote ouvert a testé les effets de l'atorvastatine (10 mg par jour) à long terme (24 mois) chez 10 patients atteints de RP secondaire à une ScS [245]. Des améliorations significatives du score de sévérité du RP ( $p = 0.01$ ), de l'EVA du RP par le patient ( $p = 0.0003$ ) et de certains marqueurs endothéliaux ont été observées.

Une autre statine, la rosuvastatine, est identifiée comme possédant un effet inhibiteur de la voie ROCK marqué [246]. Elle a été testée lors d'une étude prospective chez 28 patients atteints de RP secondaire à une ScS au dosage de 20 mg par jour. Au bout des six mois de traitement, une amélioration des fonctions endothéliales a été observée [247]. Des études sur les effets de la rosuvastatine sur le RP pourraient donc s'avérer prometteuses.

Bien qu'elles n'aient pas l'AMM pour le RP, les statines peuvent être une option thérapeutique intéressante chez les patients atteints de RP secondaire (en particulier secondaire à une ScS). D'autres essais RCT à long terme permettraient de confirmer ces données.

## 5. Dérivés nitrés [11], [49], [248]

Les dérivés nitrés ou nitrodilatateurs sont des molécules possédant un atome d'azote couplé à un ou plusieurs atomes d'oxygène. Leurs effets biologiques et thérapeutiques sont en rapport avec leur capacité à se comporter comme des donneurs directs de NO. Bien que la trinitrine (ou nitroglycérine) n'ait pas l'AMM dans le traitement du RP, elle est parfois utilisée par voie topique, transdermique ou sublinguale. Cependant, son utilisation est limitée par l'apparition d'effets indésirables.

Dès les années 1950, plusieurs études ont évalué l'effet des dérivés nitrés locaux sur le RP [249]–[255]. Elles ont mis en évidence la capacité temporaire des dérivés nitrés sous forme topique à augmenter la température et le flux sanguin digitaux. Cependant, ces études sont plus partagées quant à une efficacité sur la fréquence et la durée du RP. En effet, leur utilisation s'accompagne souvent d'effets secondaires tels que des céphalées, des nausées et une irritation de la peau. Ils doivent donc être réservés aux RP sévères et leur surface d'application doit être limitée à un ou deux doigts au maximum.

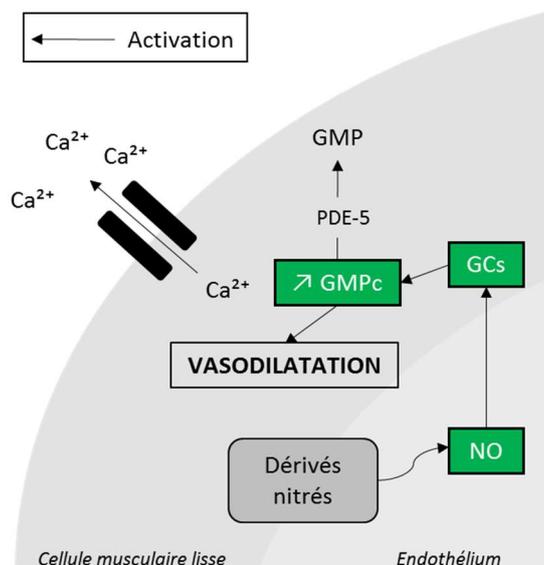


Figure 38 : Mécanisme d'action des dérivés nitrés sur la voie du NO - Figure adaptée de [14]

Une étude RCT croisée a testé l'utilisation de la trinitrine par voie transdermique à l'aide de patchs à libération prolongée (0.2 mg/h) chez 42 patients atteints de RP primaire et secondaire [256]. Une réduction du nombre et de la sévérité des crises a été relevée ( $p < 0.05$ ). Cependant, des céphalées résistantes présentes chez 80% des patients ont amené huit patients à interrompre le traitement. L'apparition d'effets indésirables limite donc son utilisation.

Le MQX-503 est une nouvelle forme topique de trinitrine qui se présente sous forme de microémulsion à absorption rapide. Trois études RCT récentes ont évalué son efficacité chez des patients ayant un RP primaire ou secondaire :

- Dans une première étude RCT incluant 109 patients avec un RP, le traitement par MQX-503 0,9% est appliqué avant ou dans les cinq minutes suivant le début d'une crise [257]. Cette application est associée à un RCS moyen plus faible qu'avec le placebo (2,92 vs 3,17,  $p = 0.009$ ). Une amélioration du RCS d'au moins deux points a été obtenue chez 42% des patients, comparativement à 23% des patients sous placebo ( $p = 0.002$ ). Les mesures moyennes de la douleur, de l'engourdissement et des picotements ont été également inférieures par rapport au placebo ( $p \leq 0.01$ ).

- Dans la deuxième étude conduite chez 219 patients, le gel MQX-503 0.9% a été également appliqué avant ou dans les cinq minutes après le début d'une crise [258]. Il améliore modestement mais significativement le RCS par rapport au placebo (0.48 versus 0.04,  $p = 0.04$ ). En revanche, aucune amélioration significative n'est observée sur la fréquence ou la durée des crises. Aucun effet indésirable n'a été mis en avant.
- Une troisième étude réalisée chez 37 patients a testé les gels MQX-503 0.5% et 1.25% [259]. Le flux sanguin a été mesuré par laser Doppler avant et après une exposition au froid. Le temps pour revenir au flux sanguin initial est significativement plus court dans les groupes traités par le MQX-503. La proportion de patients retrouvant leur flux sanguin initial dans les 120 minutes est de 66.2% ( $p = 0.01$ ) pour le MQX-503 0.5% et de 69% ( $p = 0.002$ ) pour le MQX-503 1.25% versus 45.8% pour le placebo. Le traitement a bien été toléré.

Les données combinées de ces trois études mettent en évidence l'efficacité du MQX-503 sur la sévérité des crises. Les données sur la sécurité et la tolérance sont satisfaisantes. Elles montrent des effets indésirables équivalents entre le MQX-503 et le placebo : céphalées (environ 15%), vertiges (environ 5%) et irritation de la peau (environ 2%). La société *MediQuest Therapeutics Inc.* a présenté un dossier de NDA (*New Drug Application*) pour l'approbation du MQX-503 (VASCANA®) aux États-Unis [260], [261].

## 6. Stimulateurs de la guanylate cyclase soluble

La guanylate cyclase soluble (GCs) est une enzyme qui catalyse la production de GMPc à partir du guanosine triphosphate (GTP) sous l'effet du NO. Les stimulateurs de GCs vont donc potentialiser la voie du NO, favorisant ainsi la vasodilatation (cf. Le monoxyde d'azote).

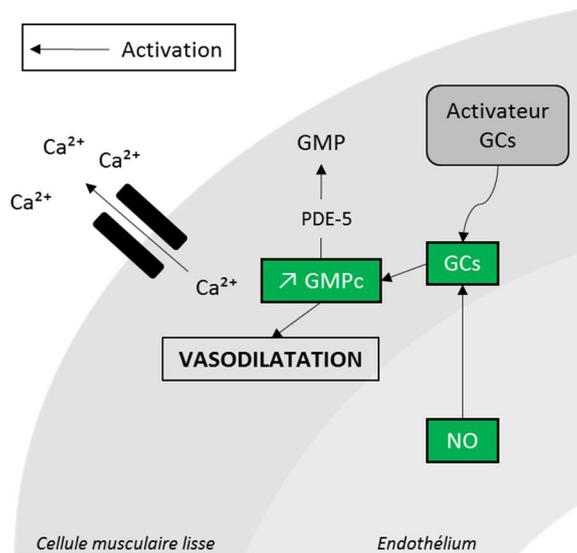


Figure 39 : Mécanisme d'action des stimulateurs de la guanylate cyclase soluble - Figure adaptée de [14]

Le riociguat (ADEMPAS ®) est un stimulateur direct de la GCs qui est utilisé dans la prise en charge de l'hypertension pulmonaire. Une étude RCT croisée a récemment testé le riociguat (dose unique de 2 mg par voie orale) versus placebo chez 20 patients atteints de RP primaire ou secondaire associé à une ScS [262]. Le principe de cette étude est de mesurer le flux sanguin digital suite à un test de provocation au froid réalisé deux heures après la prise du médicament. Le riociguat a bien été toléré. Au total, 60% des patients ont répondu au traitement (augmentation du flux sanguin digital après exposition au froid  $\geq 10\%$  par rapport à la référence). Les meilleurs résultats ont été observés chez les patients avec un RP primaire ou avec un RP secondaire à une ScS limitée. Cette étude est encourageante et devra être suivie d'un essai multi-dose évaluant l'effet thérapeutique du riociguat sur le RP.

## 7. Système rénine-angiotensine

Il existe deux classes thérapeutiques contribuant à l'inhibition du système rénine-angiotensine qui peuvent être utilisées hors AMM dans la prise en charge du RP :

- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ECA) de l'angiotensine,
- Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

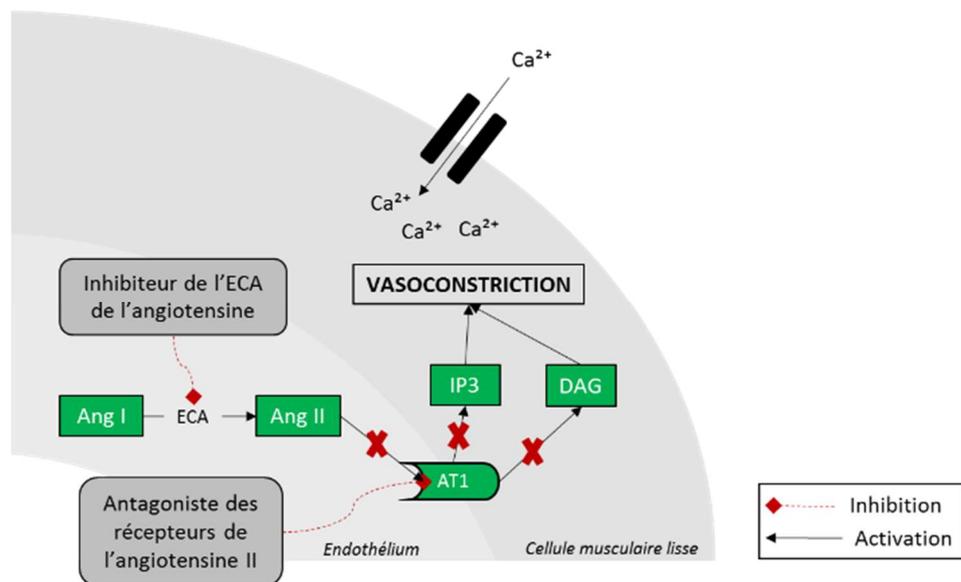


Figure 40 : Mécanisme d'action des inhibiteurs du système rénine-angiotensine - Figure adaptée de [14], [96]

#### a. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) catalyse l'hydrolyse de l'angiotensine I en angiotensine II et dégrade la bradykinine (cf. Augmentation de l'angiotensine II). Les inhibiteurs de l'ECA ont une fin de chaîne peptidique similaire à l'angiotensine I. Ils sont donc considérés par erreur par l'ECA comme des substrats physiologiques et bloquent la production d'angiotensine II. La diminution d'angiotensine II va favoriser la vasodilatation.

Bien qu'ils aient montré leur efficacité dans le traitement de la ScS, leur action sur le RP est moins claire. Les études testant leur efficacité sur le RP montrent des résultats contradictoires sur leur capacité à améliorer la circulation sanguine digitale ou à réduire la fréquence et la sévérité des crises [263]–[268].

Une méta-analyse regroupant trois essais RCT croisés a évalué l'efficacité du captopril (LOPRIL ®) et de l'énalapril (RENITEC ®) chez des patients ayant un RP primaire. La réduction de la fréquence des crises par rapport au placebo n'est pas démontrée [269].

Un autre essai RCT versus placebo a comparé l'efficacité d'un autre inhibiteur de l'ECA, le quinapril (ACUITEL ®), au dosage de 80 mg par jour pendant trois ans, dans le RP secondaire [270]. Le traitement n'a pas eu d'effet significatif sur l'apparition de nouveaux ulcères digitaux, sur la fréquence et sur la sévérité du RP. Il n'a pas été bien toléré avec de nombreux effets indésirables (principalement une toux sèche).

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent donc procurer quelques bénéfices mineurs dans le traitement contre le RP, cependant, la littérature ne montre pas d'efficacité supérieure à celle des vasodilatateurs classiquement utilisés dans le RP tels que les inhibiteurs calciques.

*b. Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II [125], [128]*

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) ou sartans bloquent de façon compétitive les récepteurs AT1 de l'angiotensine (cf. Augmentation de l'angiotensine II).

Une étude croisée en simple aveugle incluant 15 patients atteints de RP primaire a testé le losartan (COZAAR®) au dosage de 12.5 mg par jour pendant deux semaines [271]. Le traitement a provoqué une diminution significative de la pression artérielle digitale en condition de repos ( $p = 0.02$ ) ainsi qu'en condition de stress ( $p = 0.01$ ). De plus, une amélioration de la fréquence et de l'EVA de la sévérité a été observée ( $p = 0.02$ ).

Le losartan (50 mg par jour) a été également comparé à un inhibiteur calcique (nifédipine 20 mg, deux fois par jour) pendant 12 semaines dans un essai RCT incluant 52 patients ayant un RP primaire ou secondaire [272]. A la différence de la nifédipine, le losartan a montré une amélioration de la fréquence moyenne des crises de 50% ( $p = 0.009$ ) et de la sévérité des crises de 49% ( $p = 0.0003$ ), avec une significativité statistique uniquement pour le sous-groupe des RP primaires. Etonnamment dans cet essai, la nifédipine n'a eu aucune efficacité sur la fréquence et la sévérité des crises. Ces résultats peuvent s'expliquer par un déséquilibre des groupes ou par la faible dose de la nifédipine dans cet essai.

D'autres études plus larges avec un suivi à plus long terme sont nécessaires pour comprendre clairement le rôle du losartan dans le RP. A ce jour, il peut être proposé comme une alternative en cas d'intolérance aux inhibiteurs calciques.

## **E. Prise en charge homéopathique** [273], [274]

Il n'existe pas, à ce jour, de données dans la littérature évaluant l'efficacité de la prise en charge homéopathique du RP. Cependant, certains traitements homéopathiques peuvent être utilisés seuls dans le RP primaire ou en complément avec une prise en charge pharmacologique dans le RP secondaire.

- SECALE CORNUTUM 5 CH (cinq granules, deux fois par jour en dehors des repas) est le traitement homéopathique de référence pour traiter le RP. Il agit contre les troubles de la circulation sanguine et les engelures au niveau du visage, des mains et des pieds. Il soulage les sensations de froid et les engourdissements.
- CAMPHORA 5 CH et SEPIA OFFICINALIS 5 CH peuvent être prescrits en alternance avec le secale cornutum 5 CH, à raison de trois prises journalières de trois granules.
- AGARICUS MUSCARIUS 9 CH (cinq granules par jour) est prescrit pour les extrémités refroidies d'aspect violacé des membres, dont les symptômes sont aggravés par le froid.
- PULSATILLA 15 CH (quatre granules, deux fois par jour) agit contre les engelures hivernales.
- CARBO VEGETABILIS 5 CH (cinq granules par jour) est conseillé en cas de cyanose des doigts.
- LACHESIS MUTUS 9 CH (cinq granules deux fois par jour) agit contre les doigts violacés et les ecchymoses spontanées.

## **F. Interactions médicamenteuses**

- Risque d'hypotension [275]

L'interaction médicamenteuse principale dans la prise en charge du RP se traduit par un risque d'hypotension notamment orthostatique :

L'association entre un inhibiteur de la PDE-5 (sauf vardénafil) avec le Riociguat (stimulateur direct de la GCs) est contre-indiquée en raison d'un risque d'hypotension sévère (effet synergique). Le risque est également majoré en cas d'association d'un inhibiteur de la PDE-5 avec la prazosine ( $\alpha$ 1-bloquant), en particulier chez le sujet âgé.

Le traitement doit donc être débuté aux posologies minimales recommandées et adaptées progressivement si besoin.

Les dérivés nitrés en topique sont également contre-indiqués en association avec les inhibiteurs de la PDE-5 et le riociguat (effet synergique). De plus, l'association de différents antihypertenseurs entre eux ( $\alpha$ 1-bloquants, inhibiteurs calciques et inhibiteurs du système rénine-angiotensine) n'est pas recommandée.

L'iloprost par voie IV peut augmenter les effets des vasodilatateurs et des agents antihypertenseurs. Dans le cas où une hypotension survient en cours de perfusion chez un patient traité avec une telle association, il convient de diminuer la vitesse de perfusion, voire d'arrêter la perfusion ou le traitement associé.

- Inhibition et induction enzymatique avec le bosentan [276]–[278]

Le bosentan est un inducteur des isoenzymes du cytochrome P450 (CYP2C9 et CYP3A4). Par conséquent, l'association du bosentan avec des substances métabolisées par ces isoenzymes comme l'atorvastatine, la simvastatine, la lovastatine, le riociguat ou encore le losartan peut diminuer leurs concentrations plasmatiques. Il conviendra alors de prendre en considération la possibilité d'une diminution de l'efficacité de ces médicaments. La prudence est également recommandée en cas de co-administration du bosentan avec le sildénafil car on observe à la fois une diminution de la concentration de sildénafil mais également une augmentation de celle du bosentan.

Les contraceptifs hormonaux peuvent avoir également une efficacité diminuée lorsqu'ils sont associés au bosentan et ne sont donc pas considérés comme suffisamment fiables. Le bosentan étant contre-indiqué durant la grossesse (risque de tératogénicité et embryotoxicité), les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception complémentaire ou avoir recours à une autre méthode de contraception fiable pendant le traitement et au minimum dans les trois premiers mois qui suivent l'arrêt du traitement.

Le bosentan est métabolisé par les isoenzymes CYP2C9 et CYP3A4. L'inhibition ou l'induction de ces isoenzymes par d'autres substances peut donc modifier la concentration plasmatique du bosentan.

- Association des inhibiteurs calciques et des statines [279], [280]

Certaines statines (atorvastatine, simvastatine et lovastatine) sont métabolisées par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. Les inhibiteurs du CYP3A4, comprenant certains inhibiteurs calciques (amlodipine, diltiazem, félodipine, nicardipine, nifédipine et vérapamil) peuvent donc augmenter la concentration sanguine de statine et ainsi occasionner un risque d'effets indésirables.

Une étude récente a analysé les données de 32801 patients ayant reçu une co-prescription de statines et d'inhibiteurs calciques entre 1997 et 2011 [281]. Ces patients sont répartis en deux groupes : un premier groupe de patients ayant reçu des statines métabolisées par le CYP3A4 (atorvastatine, lovastatine et simvastatine) et un deuxième groupe de patients recevant des statines non métabolisées par le CYP3A4 (fluvastatine, rosuvastatine et pitavastatine). Aucune différence n'a été observée en termes de co-morbidités ou d'utilisation des médicaments. Cependant, le groupe recevant les statines métabolisées par le CYP3A4 a exprimé un risque significativement plus élevé de lésions rénales aiguës, d'hyperkaliémie, d'infarctus du myocarde et d'arrêt vasculaire cérébral ischémique aigu. Il existe donc un risque accru d'effets indésirables à prendre en compte lors de la co-prescription d'une statine métabolisée par le CYP3A4 et d'un inhibiteur calcique.

- Inhibiteurs du système rénine-angiotensine

L'association des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II n'est pas recommandée. Elle provoque un risque accru de dégradation de la fonction rénale (allant jusqu'à une insuffisance rénale aiguë) et une majoration de l'hyperkaliémie potentiellement létale.

## **II. Prise en charge chirurgicale [1], [27], [126], [129], [282], [283]**

### **A. Stratégie chirurgicale**

A ce jour, il n'y a pas de consensus quant à la stratégie médicale à adopter dans le cas d'un RP sévère. Le traitement chirurgical est toutefois réservé aux patients présentant un RP secondaire grave (ulcérations, infections, nécrose voire auto-amputation) pour lequel les mesures préventives et la prise en charge pharmacologique se sont avérées insuffisantes. L'objectif de la chirurgie est principalement de restaurer le flux sanguin, de soulager les douleurs et de réduire les infections et la propagation de la maladie.

Le choix de l'intervention doit être réalisé après évaluation multidisciplinaire (médecins spécialistes et chirurgiens) en fonction de l'état du patient. Chez les patients atteints de RP secondaire présentant parfois des dysfonctionnements cardio-respiratoires, la chirurgie doit être réalisée en priorité sous anesthésie locale.

### **B. Interventions chirurgicales**

- Le débridement d'ulcère

Les ulcères digitaux sont souvent très douloureux. Le débridement de l'ulcère peut particulièrement soulager le patient, en particulier en présence de pus recouvert d'une croûte.

- La sympathectomie thoracique

La sympathectomie thoracique est une procédure chirurgicale qui consiste en une résection partielle bilatérale de la chaîne nerveuse sympathique située dans le thorax. L'intervention, réalisée par une technique de vidéoarthroscopie, nécessite une anesthésie générale.

Une revue de la littérature de 1980 à 2010 a évalué les effets de la sympathectomie thoracique chez des patients atteints de RP [284]. Elle met en évidence un bon effet post-opératoire initial chez 92 % des RP primaires et 89 % des RP secondaires. L'effet est maintenu à long terme chez 89 % des RP secondaires, contre seulement 58 % des RP primaires. L'amélioration et la cicatrisation des ulcères sont relevées chez 95 % des patients atteints de RP secondaire. Les rapports d'effets indésirables liés à la

sympathectomie thoracique sont partagés. Une transpiration compensatoire est rapportée dans 45 à 99 % des cas, et l'incidence du syndrome de Claude Bernard-Horner varie de 0 à 7 % selon les études. Les autres risques associés à la procédure comprennent des pneumothorax, des hémithorax et des parésies du nerf phrénique. La sympathectomie thoracique peut donc être envisagée dans le cas de RP secondaire sévère notamment pour prévenir l'amputation. Le patient doit toutefois être informé des risques et des effets indésirables de l'intervention.

- La sympathectomie péri-artérielle

La sympathectomie péri-artérielle consiste à entraîner une vasodilatation en réséquant l'innervation sympathique des artères de la main et des doigts. L'intervention a pour but d'améliorer l'état vasculaire du patient, de calmer ses douleurs ou de permettre la cicatrisation d'ulcères qui menacent d'entraîner des amputations.

Une première étude a testé l'efficacité à moyen terme de l'intervention sur 29 mains de patients sclérodermiques souffrant d'ischémie chronique digitale, résistante à une prise en charge pharmacologique [285]. A l'issue d'une période de suivi moyenne de 31 mois, le flux microvasculaire a augmenté significativement sur 22 mains ( $p = 0.05$ ). Après une moyenne de 46 mois, des améliorations subjectives comme une réduction du nombre d'ulcères, une amélioration du processus de guérison et une diminution de la douleur ont été rapportés sur 24 des 29 mains.

Une deuxième étude a mis en avant les résultats à long-terme de l'intervention chez des patients atteints de RP secondaire à une maladie auto-immune ou à une athérosclérose généralisée [286]. Après une moyenne de 96 mois de suivi, dans le groupe des patients atteints de maladie auto-immune, 28 des 48 doigts opérés ont montré une guérison complète ou une diminution des ulcères et 9 doigts ont dû être amputés (26%). En revanche, dans le groupe des patients atteints d'athérosclérose, 2 des 17 doigts opérés ont montré une amélioration et 10 doigts ont dû être amputés (59%). La sympathectomie péri-artérielle pourrait donc amener à la guérison des ulcères chez les patients dont le RP est secondaire à une maladie auto-immune.

Une autre étude rétrospective récente a évalué l'efficacité de la sympathectomie péri-artérielle digitale chez des sportifs professionnels atteints de RP induit par des impacts répétés au niveau des mains [287]. En sept ans et chez 60 patients, 182 interventions ont été réalisées sur 114 doigts. Après l'opération et à l'issue de deux ans de suivi, les résultats ont été positifs à 100%. Les patients ont tous présenté une rémission de la douleur et une guérison rapide des ulcères.

La sympathectomie péri-artérielle digitale pourrait donc être une option chez les patients atteints de RP induit par des traumatismes répétés.

Cependant, il arrive que la vasodilatation obtenue n'apporte au patient qu'un soulagement temporaire avec l'apparition de récurrences. De plus, l'intervention présente des effets indésirables incluant une douleur post-chirurgicale pendant plusieurs semaines, un risque d'infection post-opératoire et un risque de mauvaise cicatrisation. Lorsque la procédure échoue, parfois l'ischémie devient si sévère qu'elle nécessite une amputation. L'association de la sympathectomie péri-artérielle avec une thérapie post-opératoire adéquate (vasodilatateurs oraux ou agents antiplaquettaires) permet de diminuer les risques d'aggravation des symptômes d'ischémie digitale chronique [288].

Plusieurs années d'observation montrent que la sympathectomie péri-artérielle digitale peut être envisagée dans les cas de RP sévère avec ischémie digitale étendue et ulcérations récidivantes réfractaires à la prise en charge médicamenteuse, en particulier quand la viabilité des doigts est menacée. L'intervention peut être complétée par l'injection locale de toxine botulique A permettant de faciliter la guérison et de diminuer le risque de récurrence des ulcères [289].

- La greffe de graisse

La greffe de graisse au niveau de la main a été proposée récemment comme méthode pour retarder l'évolution du RP résistant aux autres options thérapeutiques. La graisse, extraite de la région abdominale est injectée à différentes régions de la main.

Une étude a inclus 13 patients ayant, dans le passé, été traités par la toxine botulique A ou ayant subi des sympathectomies [290]. À l'issue de l'opération, la douleur moyenne a été réduite de 6.86 à 2.38 sur une échelle de 10. Une diminution des crises et des ulcérations ainsi qu'une amélioration de la texture de la peau et de la fonction de la main ont été rapportés par les patients. Cependant, aucune amélioration n'a été observée chez trois des patients. Il n'y a pas eu de complications majeures suite à l'intervention.

Ces résultats préliminaires de la greffe de graisse au niveau des mains révèlent donc une amélioration encourageante de la symptomatologie chez les patients atteints de RP résistant aux autres interventions. D'autres études plus larges doivent être conduites pour confirmer ces données.

- L'exérèse de calcinoses

Les calcinoses (petites masses de calcification au niveau de la peau) sont douloureuses et pénibles pour le patient. Dans des cas extrêmes, le doigt peut se courber et développer un ulcère. Une exérèse chirurgicale des calcinoses peut donc être proposée en cas d'ulcérations douloureuses chez certains patients.

- Chirurgie d'amputation

Il est d'usage d'éviter au maximum le recours à la chirurgie d'amputation. Cependant, dans certains cas d'ischémie, nécrose ou de bouts de doigts très douloureux non soulagés par les autres traitements ou interventions, l'amputation permet de soulager les douleurs.

### III. Médecines alternatives et complémentaires

Plusieurs thérapeutiques dites alternatives et complémentaires sont proposées dans le RP. Ces méthodes ne se substituent pas à la prise en charge thérapeutique initiale mais peuvent être complémentaires.

- Les antioxydants

Les antioxydants pourraient aider à lutter contre le stress oxydant impliqué dans la physiopathologie du RP (cf. Autres dysfonctionnements). Chez les patients atteints de RP, les concentrations de micronutriments antioxydants tels que le sélénium, l'acide ascorbique, l'alpha-tocophérol et la bêta-carotène sont réduites, ce qui prédisposerait aux dommages tissulaires [291], [292]. Une corrélation entre la gravité de la maladie et ces concentrations est d'ailleurs établie.

Le N-acétylcystéine est un acide aminé qui stimule la production de glutathion, un antioxydant. Cependant, les études sont partagées quant à son efficacité sur le RP [293], [294]. Une étude RCT récente a testé l'administration par voie orale de 1800 mg par jour de N-acétylcystéine pendant quatre semaines chez 42 patients atteints de RP secondaire à une ScS. Aucun effet vasodilatateur sur la microcirculation de la main n'a été observé [295].

Un essai clinique a été réalisé chez 40 patients atteints de RP primaire et secondaire qui ont reçu soit du probucol, un antioxydant synthétique (500 mg par jour), soit un inhibiteur calcique (nifédipine, 20 mg par jour) pendant 12 semaines

[296]. Des diminutions significatives de la fréquence de 5.11 crises par semaine (IC 95%, [0.84, 9.38],  $p = 0.02$ ) et de l'EVA de la sévérité des crises de 2.2 (IC 95%, [0.2, 4.2],  $p = 0.03$ ) ont été observées chez les patients qui ont reçu le probucol par rapport au groupe témoin.

Bien que les données disponibles soient limitées, certaines substances à propriétés antioxydantes comme le probucol pourraient donc être des compléments dans le traitement symptomatique du RP.

- L'acupuncture

L'acupuncture stimulerait les nerfs sensoriels, causant une libération de vasodilatateurs tels que la substance P et la CGRP. Cette méthode pourrait être une voie intéressante pour les personnes qui souffrent de la forme primaire du RP :

- Dans une étude effectuée chez 33 patients (RP primaire), 17 patients ont reçu sept séances d'acupuncture durant deux semaines [297]. La fréquence de leurs crises a diminué de 63 % versus 27% dans le groupe témoin ( $p = 0.08$ ).
- Plus récemment, une étude réalisée pendant six semaines chez 26 patients (RP primaire) a mis en évidence une réduction significative de la fréquence des crises après trois et six semaines d'électroacupuncture auriculaire ( $p \leq 0.001$ ) [298]. Cette amélioration a été maintenue après l'arrêt du traitement et après 24 semaines ( $p < 0.001$ ). L'EVA de la douleur associée aux crises a été réduite après trois semaines ( $p = 0.003$ ), six semaines ( $p = 0.003$ ) et 24 semaines ( $p = 0.001$ ).
- Un essai RCT effectué chez des patients atteints de RP secondaire n'a en revanche pas été concluant [299].

- La thérapie du biofeedback

Le biofeedback (parfois appelée biorétroaction ou rétroaction biologique) est une application de la psychophysiologie qui étudie les liens entre l'activité du cerveau et les fonctions physiologiques à l'aide d'appareils électroniques. Cette technique a pour objectif de redonner au patient le contrôle de son propre corps, y compris sur certaines fonctions dites involontaires, de façon à prévenir ou à traiter un ensemble de problèmes de santé (le vasospasme dans le cas du RP). De

nombreuses études ont été publiées sur le biofeedback et le RP depuis les années 1980 avec des résultats mitigés :

- Une revue de la littérature basée sur 10 études a été publiée en 2006 [300]. Malgré la faible quantité d'essais randomisés contrôlés avec des résultats positifs, le niveau de preuve de l'efficacité du biofeedback sur le RP a alors été catégorisé en niveau IV (efficace).
- Une étude prospective contrôlée randomisée plus récente a comparé les effets du biofeedback avec les effets de la thérapie d'oscillation profonde (champ électrostatique pulsé) pendant quatre semaines chez 28 patients avec un RP secondaire à la ScS [301]. Le biofeedback a amélioré significativement l'EVA des symptômes du RP par rapport au groupe témoin ( $p < 0.05$ ).

- Le ginkgo biloba

L'utilisation du ginkgo biloba est reconnue par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) pour le traitement des troubles de la circulation périphérique comme le RP [302]. Cependant, les médicaments à base d'extrait de ginkgo biloba (GINKOGINK®, TANAKAN®, TRAMISAL®, VIT ALOGINK®) ont fait l'objet d'une procédure de déremboursement en 2012, suite à un service médical rendu jugé insuffisant par la Haute Autorité de Santé (HAS) [303], [304]. Ses effets sur le RP ont été évalués dans plusieurs études :

- Une étude pilote RCT a testé la prise d'extrait normalisé de feuilles de Ginkgo biloba (360 mg par jour) versus placebo pendant 10 semaines chez 22 patients atteints de RP primaire [305]. Une diminution de 56% de la fréquence des crises est observée avec le ginkgo biloba ( $p \leq 0.00001$ ) versus 27% pour le placebo. Aucune différence sur la sévérité et la durée de la crise n'est relevée.
- Dans une autre étude randomisée ouverte comparant un inhibiteur calcique (nifédipine, 60 mg par jour) et le ginkgo biloba (80 mg, trois fois par jour, pendant huit semaines) chez des patients atteints de RP primaire et secondaire, une amélioration de 31% du nombre de crises a

été observée deux semaines après la fin du traitement pour le ginkgo biloba versus 50.1 % pour la nifédipine ( $p = 0.038$ ) [306].

- Une autre étude pilote RCT plus récente incluant 41 patients avec un RP primaire a testé un extrait spécial de ginkgo biloba (EGb 761, 240 mg par jour pendant dix jours) qui n'a pas montré de réduction significative des symptômes en comparaison avec le placebo [307].

- La thérapie laser

La thérapie laser consiste en une émission de radiations sous la forme d'un courant de photons. La longueur d'onde de cette lumière est exploitée pour stimuler la fonction cellulaire, ce qui a notamment comme effet d'accélérer la guérison ou de diminuer la douleur.



*Figure 41 : Utilisation de la thérapie laser dans le traitement du RP [308]*

Bien que les protocoles d'utilisation doivent être clarifiés, cette thérapie pourrait être utile dans la prise en charge du RP :

- Dès les années 2000, des études ont évalué la thérapie laser basse puissance sur le RP et ont mis en évidence une amélioration significative de la fréquence et de l'intensité des crises [309]–[311].
- Dans une autre étude ouverte récente, 78 patients atteints de RP et 30 personnes saines ont reçu une thérapie au laser MLS ® pendant trois semaines [312]. Une amélioration clinique se manifestant par une diminution du nombre de crises, de leur durée moyenne et de leur

intensité moyenne est observée chez les patients avec un RP ( $p < 0.001$ ). Au niveau microvasculaire, une amélioration de la capillaroscopie est rapportée après le traitement chez 65% des RP primaires et 35% des RP secondaires. De plus, la concentration sérique d'angiotensine II a été réduite chez les patients avec un RP ( $p < 0.001$ ).

- Les gants thérapeutiques

Le port de gants thérapeutiques chauffants électriques a été proposé dès les années 1970 [313], [314]. Plus récemment, une étude RCT incluant 60 patients a testé l'utilisation des gants thérapeutiques THERMOFLOW<sup>®</sup> pendant trois mois [315]. Ces gants sont confectionnés de matériaux à base de polyuréthane (10%), de poudre de céramique (5%) et de poudre de polypropylène (85%). En comparaison avec des gants en coton, certaines améliorations ont été constatées avec ces gants thérapeutiques, comme une amélioration de l'EVA de la sévérité des crises ( $p \leq 0.001$ ), du score de DASH ( $p = 0.001$ ), de la température des doigts ( $p = 0.003$ ) et de la dextérité de la main ( $p = 0.0001$ ).



*Figure 42 : Exemple de gants thérapeutiques de type THERMOFLOW<sup>®</sup> [316]*

Une méta-analyse publiée en 2009 a comparé 20 études contrôlées et randomisées testant les méthodes alternatives et complémentaires (les antioxydants, l'acupuncture, le biofeedback, le ginkgo biloba, le laser, les gants thérapeutiques, les acides gras essentiels, la L-arginine et les glycosaminoglycanes) [317].

Malheureusement, certaines méthodes ne possédaient pas suffisamment d'études pour réaliser une méta-analyse et la plupart des essais étaient négatifs, de faible qualité ou réalisés avant les années 1990. De plus, la plupart des résultats n'étaient pas significatifs. Cependant, les conclusions suivantes ont été rapportées :

- Sur les cinq essais disponibles sur le biofeedback, seul un a pu être analysé. Ses résultats sont négatifs sur la fréquence et la sévérité des crises ( $p < 0.02$ ).
- Le laser réduirait la fréquence des crises d'en moyenne 0.59 crise par semaine (IC 95%, [0.53,0.65],  $p < 0.05$ ) et diminuerait l'EVA de la sévérité de 1.98 (IC 95%, [1.57,2.39],  $p < 0.05$ ).
- Les gants thérapeutiques (une seule étude analysée) ont des résultats positifs mais modérés avec une diminution de l'EVA de la sévérité des crises de 0.61 sur 10 ( $p = 0.001$ ).

A ce jour, la littérature existante n'est pas suffisante et d'autres études doivent être conduites pour pouvoir conclure sur l'efficacité de ces méthodes alternatives et complémentaires et pouvoir les recommander ou non aux patients souffrant de RP.

#### **IV. Conseils hygiéno-diététiques et rôle du pharmacien [318]–[320]**

Le traitement de première intention dans la prise en charge du RP consiste à réduire l'exposition du patient aux éléments pouvant déclencher une crise. L'éducation du patient aux facteurs déclenchants ou aggravants lui permet d'adapter son mode de vie de façon à prévenir l'apparition de crises. Le rôle du pharmacien est donc essentiel dans l'éducation du patient.

##### **A. Gestion d'un vasospasme des extrémités**

Lors des premiers signes de déclenchement d'une crise, le patient doit se mettre au chaud. L'objectif est de réchauffer rapidement les extrémités concernées mais sans chaleur excessive. Plusieurs méthodes peuvent être employées en fonction de la situation :

- Mettre les mains au contact d'une autre partie du corps bien chaude comme les aisselles ou les cuisses,

- Placer les mains ou les pieds sous un jet ou dans un bain d'eau tiède en s'assurant que l'eau ne soit pas trop chaude à l'aide du coude,
- En extérieur, changer de gants avec une paire gardée au chaud ou en les échangeant avec une personne qui a les mains bien chaudes,
- Boire un liquide chaud et sucré pour aider l'organisme à garder sa chaleur. Un liquide chaud plus près de la température du corps sera assimilé plus rapidement.

Pour rétablir la circulation, il est possible de :

- Bouger les doigts ou les orteils,
- Masser les parties atteintes,
- Se frotter les mains entre elles,
- Bouger les bras en faisant de grands cercles.

Si le stress est à l'origine de la crise, il faut rechercher la relaxation tout en réchauffant les parties atteintes. Le patient doit se sortir de la situation stressante, avec l'aide d'un tiers si nécessaire, puis utiliser une technique anti-stress dans un endroit calme.

## **B. Contre-indications médicamenteuses**

Certains médicaments ont la particularité d'aggraver le vasospasme et doivent donc, si possible, être évités chez les patients atteints de RP. Il n'existe pas à ce jour d'études présentant les différentes contre-indications. Cependant, la revue des médicaments dont l'effet thérapeutique conduit à une vasoconstriction, des effets indésirables des médicaments et des études de cas trouvées dans la littérature permettent d'identifier plusieurs molécules à éviter chez le patient ayant un RP :

- Les décongestionnant nasaux contenant des sympathomimétiques comme la phényléphrine ou la pseudoéphédrine.
- Les antimigraineux contenant des dérivés de l'ergot de seigle ou de la famille des triptans (agonistes des récepteurs à la sérotonine).
- Les médicaments agissant contre le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité contenant certains stimulants du SNC comme le méthylphénidate, la dextroamphétamine, l'amphétamine et l'atomoxétine [321]–[323].
- L'amantadine (antiparkinsonien dopaminergique).

- La ciclosporine, un immunosuppresseur [324].
- La clonidine, un antihypertenseur [325].
- Les interférons et en particulier l'interféron- $\alpha$  [326].
- Certaines chimiothérapies anticancéreuses comme la bléomycine, le cisplatine, ou l'étoposide [327].
- Les œstrogènes pouvant avoir une influence négative sur le RP (cf. Autres dysfonctionnements), il est recommandé d'éviter les traitements hormonaux contenant des œstrogènes chez les femmes ayant un RP sévère.
- L'influence des bêtabloquants non sélectifs sur le RP est controversée. Une méta-analyse récente incluant treize études (réalisées entre 1971 et 1984) et 1012 patients a évalué la prévalence d'apparition du RP lors d'un traitement par bêtabloquants [328]. La prévalence du RP est estimée à 14.7% (IC 95, [0.076, 0.236],  $p = 0.877$ ). Malgré quelques hétérogénéités, cette analyse confirme qu'un RP peut être induit par les bêtabloquants. Cependant, d'autres données indiquent que les bêtabloquants n'auraient pas d'effet négatif sur la microcirculation [329]. Une étude récente suggère même un effet positif sur la microcirculation lors de l'association du métoprolol (bêtabloquant sélectif) et d'un inhibiteur calcique [330].

### **C. Contre-indications professionnelles**

Certaines conditions de travail peuvent déclencher ou aggraver le RP :

- Les activités exercées à l'extérieur, dans des milieux particulièrement froids et humides ou impliquant la manipulation de produits réfrigérés : poissonniers, mareyeurs...
- Les professions favorisant des microtraumatismes localisés chroniques : secrétaire, certains musiciens, certains sportifs professionnels (karaté, volley-ball, handball...)
- Les professions utilisant marteaux et outils vibrants : bûcheron, polisseur, routier, fraiseur, ouvrier du bâtiment, chaudronnier, menuisier ...

L'utilisation des outils vibrants doit être limitée au maximum. Tous les outils vibrants qui déclenchent un picotement ou un engourdissement dans les doigts après cinq minutes d'utilisation continue peuvent entraîner le RP. Il est nécessaire de se prémunir des vibrations en se munissant d'outils, de gants et d'écrans adaptés. Il existe diverses façons de réduire la quantité de vibrations :

- N'utiliser que des outils bien entretenus et en bon état de fonctionnement.
- Tenir l'outil vibrant d'une prise aussi légère que possible.
- Ranger les outils de manière à tenir leur poignée au chaud en vue de la prochaine utilisation.
- Prévoir des pauses de manière à réduire la durée d'exposition aux vibrations.

En fonction de l'activité exercée et de la sévérité des crises, la question d'un aménagement ou d'un changement de poste de travail doit être envisagée.

#### **D. Protection contre le froid**

L'exposition au froid, à l'humidité et aux changements brutaux de température sont considérés comme les principaux déclencheurs du vasospasme. Bien que les symptômes du RP s'expriment au niveau des extrémités, l'ensemble du corps doit être maintenu au chaud car une baisse de la température interne suffit à déclencher une crise. Il est en effet plus facile de préserver la température du corps que de le réchauffer. Un léger surplus de chaleur peut être redistribué aux endroits plus froids, tels que les mains ou les pieds en cas d'exposition au froid.

Bien qu'il n'y ait pas, à ce jour, d'essai randomisé contrôlé sur les effets de la protection contre le froid sur le RP, la physiopathologie ainsi que l'expérience de la maladie suggèrent l'importance de ces mesures.

Il existe de nombreuses mesures de protection contre le froid. Elles ne sont pas universelles mais peuvent permettre au patient de trouver les méthodes qui lui conviennent le mieux.

## 1. Protection du corps

Pour garder sa chaleur, il est préférable de superposer des couches de vêtements minces que de porter une seule couche épaisse. Le concept de multicouches se caractérise par le port de vêtements par couches successives, adaptés à la saison concernée et aux activités planifiées :

- La première couche

Le sous-vêtement garde le corps au sec pendant l'effort et accélère l'évacuation de la transpiration. Il est composé de préférence de polyester (CAPILENE®, COOLMAX®, THERMASTAT®, THERMASILK®...) ou de polypropylène. Les fibres d'acryliques, de soie, de nylon ou de laine peuvent être également utilisées, bien que moins efficaces. Le coton est déconseillé à cause de son séchage trop lent.

- La deuxième couche

La deuxième couche ou couche intermédiaire conserve la chaleur dégagée par le corps et empêche les courants d'air de balayer cette chaleur. Ce sont les laines polaires contenant un pourcentage élevé de laine (POLARTEC®, YUKON®), les laines polaires tissées avec du lycra qui ont la particularité d'être chaude, extensible et très confortable (MARMOT®) ainsi que les laines polaires avec un tissu coupe-vent intégré (GORE-TEX®). Cette deuxième couche peut être suffisante sur un sous-vêtement, par temps sec et sans vent.

- La troisième couche

La troisième couche s'ajoute pour protéger le corps des intempéries. Le choix du vêtement se fait en fonction de l'activité choisie :

- Les tissus coupe-vent et respirants type microfibres de polyester ou de nylon,
- Les tissus coupe-vent et imperméables type nylon enduit d'uréthane,
- Les tissus imperméables et respirants type nylon laminé d'une membrane microporeuse ou d'un enduit microporeux (GORE-TEX®, TEFLON®...).

L'hiver, cette troisième couche est représentée par un manteau contenant un isolant type isolant gonflant (POLARGUARD®, PRIMALOFT®...) ou duvet et fibres à crochets (THINSULATE®). Afin d'éviter l'infiltration d'air, les manteaux doivent être choisis de préférence avec un revers ou un col doublé, des fermetures à glissières

munies d'un rabat, des poignets scellés et un système de serrage à la taille et aux cuisses.

En ce qui concerne les jambes, les sous-vêtements sont également utiles. Les matériaux du pantalon seront similaires à ceux du manteau. Les guêtres peuvent être un complément en fonction de l'activité.

Enfin, plus de la moitié de la chaleur du corps peut être perdue par le cuir chevelu. Il est donc essentiel que la tête et le cou soient maintenus au chaud à l'aide d'écharpes, bonnets ou chapeaux.

## 2. Protection des extrémités

- Protection des mains

Les mains doivent être protégées sans être à l'étroit, ce qui pourrait perturber la circulation du sang. Le port de bijoux ou d'accessoires trop serrés sur les mains doit d'ailleurs être évité.

Les moufles sont plus chaudes que les gants car leur surface de refroidissement est moins grande. Elles peuvent être composées de matériaux isolants tels le THINSULATE ® ou le THERMOLITE ® et peuvent être recouvertes d'un tissu laminé imperméable tel le GORE-TEX ®.

Par temps très froid, on peut opter pour un système multicouche constitué de :

1. Sous-gants ou gants minces en laine ou en fibres synthétiques permettant l'évacuation de la transpiration,
2. Moufles en laine polaire ou en laine pour isoler,
3. Moufles en tissu imperméable et respirant comme le GORE-TEX ® protégeant contre le vent et l'humidité.

Ce système permet de bien contrôler la température tout en conservant la dextérité des doigts. La présence de sous-gants permet de diminuer la perte de chaleur dans le cas où l'on doit retirer ses moufles. Un ajustement aux poignets ou un manchon fabriqué de fourrure ou de tissu synthétique peut également empêcher l'air froid de s'infiltrer.

Il existe des gants et des moufles chauffantes fonctionnant au charbon, à l'essence à briquet ou par batteries. Il est également possible d'utiliser des chauffe-mains ou chaufferettes jetables. Ces sachets contiennent des produits chimiques qui, une fois agités, génèrent de la chaleur durant quelques heures. Elles peuvent être glissées dans ses moufles ou ses poches.

- Protection des pieds

Il est indispensable de garder les pieds au sec et à l'abri de l'humidité. Les chaussettes composées d'un mélange de laine-acrylique ou de polyester sont préconisées. Il existe également des chaussettes doublées à base de THERMASTAT® ou encore des chaussettes en laine mohair qui ont la particularité d'être chaudes et confortables.

Un système multicouche peut également être appliqué pour les pieds. Le polypropylène et le polyester peuvent être utilisés pour combattre la transpiration comme première couche. On peut y superposer des chaussettes isolantes absorbant l'humidité (en laine, par exemple).

Les chaussures doivent être confortables et imperméables avec de préférence des semelles de feutre. Il faut veiller à ne pas être trop serré dans les chaussures, au risque de déclencher une crise prolongée au niveau des orteils. Enfin, des chaufferettes peuvent également être glissées dans les chaussures pour réchauffer les pieds en cas de grand froid.

Il existe des chaussettes et des semelles chauffantes ainsi que des chauffe-pieds électriques. En hiver, si les crises surviennent la nuit, il est conseillé de porter des chaussettes pendant le sommeil.

### 3. Autres mesures de protection contre le froid

- Gérer les écarts de température :
  - En cas de contact prolongé sur une surface froide (assis ou debout), une isolation supplémentaire peut être obtenue par l'épaisseur d'un matériau en mousse ou même une pile de journaux.
  - Eviter de se baigner dans des eaux trop froides.
  - Mettre des gants ou utiliser un contenant isolant avant de manipuler les produits réfrigérés et congelés.

- En été, si le logement est climatisé, maintenir la climatisation au minimum.
- En cas de chaleur extérieure, entrer dans un endroit climatisé ou même dans le rayon surgelé d'un magasin peut déclencher une crise. Il est donc préférable de s'équiper systématiquement d'un vêtement supplémentaire et de gants.
- Autres accessoires de protection :
  - La couverture chauffante électrique pour le lit à température constante ou à capteur thermique intégré réglant la chaleur selon la température du corps.
  - Le coussin chauffant pour le dos (certains modèles sont adaptés pour la voiture).
  - La télécommande de démarrage à distance du chauffage des véhicules, avec ou sans minuterie.
  - Le radiateur soufflant de salle de bain pour obtenir rapidement le réchauffement de la pièce.
  - Les manchons de protection pour les mains adaptées aux vélos et aux deux roues motorisés.

## **E. Gestion du stress et de l'anxiété**

Chez certains patients, les crises sont déclenchées ou amplifiées par le stress. Une étude réalisée chez 313 patients avec un RP primaire montre qu'une anxiété importante peut augmenter la fréquence, la sévérité et la douleur des crises [331]. De plus, le stress et l'anxiété contribuent au stress oxydatif, intervenant dans la physiopathologie du RP.

Apprendre à mieux gérer son stress est donc primordial. De nombreuses méthodes sont proposées (Yoga, méditation, relaxation musculaire progressive, visualisation, sophrologie, réflexologie, luminothérapie...). Il convient au patient de trouver celle qui lui correspond le mieux. La pratique d'une activité physique régulière est cependant conseillée car elle permet à la fois de réchauffer le corps et d'améliorer la circulation sanguine tout en contribuant aussi à la détente.

## **F. Arrêt des stimulants**

- Le tabac [332], [333]

La nicotine contenue dans le tabac est un acétylcholinomimétique. Elle se fixe à la place de l'acétylcholine sur les récepteurs nicotiques cholinergiques. Cette liaison permet la libération de dopamine puis le récepteur se désensibilise avant d'être de nouveau sensible aux agonistes. En cas d'exposition continue avec un agoniste, même à faible dose, cet état de désensibilisation est durable provoquant une inactivation à long terme des récepteurs.

L'apport aléatoire de nicotine occasionne une saturation des récepteurs. Ce déséquilibre va être compensé par les récepteurs pré-synaptiques situés sur les terminaisons nerveuses en augmentant la libération de certains neurotransmetteurs tels que la noradrénaline, la dopamine, la sérotonine, le GABA et le glutamate. Cette libération va provoquer une vasoconstriction artérielle. Celle-ci se produit quelques secondes après la première inhalation et dure 20 minutes environ. Une seule cigarette peut diminuer la circulation au niveau de la peau pendant quatre à six heures.

Il n'existe pas d'études montrant que l'arrêt du tabac permet une amélioration du RP. Cependant, la vasoconstriction artérielle induite par la nicotine diminue le flux sanguin digital et peut augmenter le risque de crises ainsi que l'intensité et la durée des symptômes. Les vasoconstrictions répétées abîment les cellules endothéliales qui tapissent l'intérieur des artères. De plus, le tabagisme augmente le risque d'obstruction des petits vaisseaux, favorisant l'apparition de gangrène. Le tabagisme doit donc être évité chez les patients atteints de RP.

- La caféine

Les effets stimulants de la caféine sont principalement dus à son action antagoniste sur les récepteurs membranaires spécifiques à l'adénosine. L'adénosine est un neuromodulateur du SNC qui facilite le sommeil et contribue à la dilatation des vaisseaux sanguins.

L'effet de la caféine est dépendant de la quantité ingérée, des habitudes de consommation et de sa composition. Ses effets potentiels sur le système cardiovasculaire sont complexes et incluraient :

- Une contraction des cellules musculaires lisses,
- Une interaction avec les cellules endothéliales,
- Une augmentation de l'activité sympathique.

Une consommation excessive peut amener à une augmentation du flux sanguin et à une vasoconstriction du système vasculaire cérébral, coronarien, central et de l'avant-bras. Il est donc recommandé d'éviter la consommation de caféine chez les patients atteints de RP.

- Les drogues dures

Parmi les stimulants, on retrouve certaines drogues comme la cocaïne, les amphétamines ou l'ecstasy. La consommation de ces drogues va bloquer les pompes à recapture de certains neurotransmetteurs comme la dopamine, la noradrénaline ou la sérotonine. La quantité de neuromédiateurs présents dans la fente synaptique étant augmentée, leurs effets sur les récepteurs des neurones post-synaptiques sont exacerbés.

La consommation de drogues dures augmente donc l'activité sympathique impliquée dans le RP en augmentant la stimulation des adrénorécepteurs post-synaptiques impliqués dans la vasoconstriction.

## **G. Conseils nutritionnels**

L'alimentation n'impacte pas la fréquence ou la sévérité du RP. En revanche, en cas d'activité extérieure, active ou passive, il est recommandé de bien s'hydrater (avec des boissons chaudes sans caféine de préférence) et d'éviter l'alcool qui modifie la sensibilité du corps au froid et accroît la perte de chaleur par les extrémités.

## **H. Observance du traitement et éducation thérapeutique du patient**

L'éducation thérapeutique du patient passe avant tout par sa sensibilisation à l'importance d'une protection efficace contre le froid et les facteurs de stress. L'impact des stimulants doit également être abordé. Les patients tabagiques doivent être identifiés afin de leur proposer des solutions adaptées à l'arrêt du tabac. De plus, le pharmacien doit conseiller le patient afin d'éviter au maximum les médicaments qui faciliteraient le déclenchement d'un vasospasme.

La capacité des patients à prédire la survenue d'une crise est limitée [334]. Afin de limiter les facteurs déclenchants du RP, il peut être conseillé au patient de tenir un carnet dans lequel les circonstances d'apparition des crises sont indiquées.

Dans le cas d'un RP primaire, le corps médical doit rassurer le patient sur le caractère idiopathique de la maladie ainsi que sur la bénignité de son évolution de façon à limiter le stress induit par les crises.

Dans le cas d'un RP secondaire, un suivi particulier doit être apporté. La réponse aux traitements et la tolérance aux éventuels effets indésirables doivent être discutés avec le patient. En cas d'association de plusieurs médicaments, le risque d'interaction médicamenteuse doit être étroitement surveillé. Le risque d'hypotension orthostatique peut être fréquent. Le pharmacien doit donc informer le patient sur les symptômes de l'hypotension ainsi que sur les règles hygiéno-diététiques qui permettent de les atténuer.

Enfin, le pharmacien peut diriger le patient qui le souhaite vers des associations et des sites internet qui traitent du RP. Le patient pourra y trouver des renseignements supplémentaires et contacter des communautés ou des groupes d'entraide lui permettant d'en apprendre davantage sur sa pathologie (cf. Annexe).

## **Conclusion** [27], [335]–[339]

La prise en charge du RP est un défi majeur en raison de la grande variété de mécanismes physiopathologiques impliqués dans cette pathologie. Ceci est d'autant plus vrai dans le cas des RP secondaires à différentes étiologies.

Le premier axe thérapeutique dans la prise en charge du RP, quel que soit son étiologie, consiste en la mise en place de mesures préventives incluant une protection efficace contre le froid, une bonne gestion du stress et l'arrêt de la consommation de certains stimulants. L'éducation thérapeutique du patient par le personnel de santé, notamment le pharmacien d'officine, occupe donc une place essentielle. Ces mesures préventives sont généralement suffisantes dans la prise en charge d'un RP primaire. En revanche, la mise en place d'un traitement pharmacologique est plus souvent nécessaire dans le cas de RP secondaire.

La prise en charge pharmacologique du RP est à ce jour insuffisante. Elle ne permet pas la suppression des vasospasmes mais a pour objectif de diminuer la fréquence, la sévérité et la durée des crises, ainsi que leurs complications. Des données évaluent l'efficacité des traitements pharmacologiques couramment utilisés à un maximum de 30%.

Le nombre de molécules ayant l'AMM dans la prise en charge du RP est limité. Une revue de la littérature est nécessaire pour définir la stratégie thérapeutique adaptée à chaque patient. Les études existantes sont très hétérogènes en termes de conception, de qualité méthodologique, de durée de suivi et de mesure des résultats. Cependant, les inhibiteurs calciques, l'iloprost IV (analogue de la prostacycline), le bosentan (antagoniste des récepteurs de l'endothéline) et les inhibiteurs de la PDE-5 montrent les meilleures preuves d'efficacité dans le traitement du RP et des ulcères digitaux. Ces conclusions concordent avec les recommandations de l'EUSTAR relatives au traitement du RP secondaire à une ScS [182]. Bien que d'autres traitements puissent avoir un intérêt dans la prise en charge du RP, les données de la littérature ne permettent pas de conclure sur leur efficacité (statines, MQX-503, toxine botulique A). L'étude de la physiopathologie du RP a permis d'acquérir certaines connaissances permettant d'envisager de nouvelles pistes thérapeutiques prometteuses sur lesquelles les recherches doivent se poursuivre (stimulateur de la GCs, antagoniste des  $\alpha$ 2-AR, inhibiteur ROCK, CGRP).

Enfin, les techniques chirurgicales se sont développées. Elles permettent notamment de prévenir la chirurgie d'amputation dans le cas de RP sévère avec ischémie digitale étendue et ulcérations récidivantes, réfractaire à la prise en charge pharmaceutique.

Il est donc essentiel que d'autres études cliniques RCT de qualité avec un suivi à long terme soient réalisées, de façon à fournir des preuves claires du rôle de chaque traitement dans la prise en charge du RP.

Par ailleurs, une standardisation des essais cliniques en termes de méthodologie et de mesure des résultats pourrait s'avérer intéressante. Elle permettrait en effet de rendre ces essais plus homogènes et de faciliter leur comparaison afin d'établir une stratégie thérapeutique adaptée.

## **Annexe**

### **Sites internet utiles** [27], [335]–[339] :

#### **En France :**

- L'Association des Sclérodermiques de France (ASF)  
<http://www.association-sclerodermie.fr>
- Le Groupe Francophone de Recherche sur la Sclérodermie (GFRS)  
<http://sclerodermie.net>
- Société Nationale de Médecine Interne (SNFMI)  
<http://www.snfmi.org>
- Association France Lupus et autres maladies auto-immunes (AFL)  
[www.lupusplus.com](http://www.lupusplus.com)

#### **En Belgique :**

- Association des Patients Sclérodermiques de Belgique (APSB)  
[www.sclerodermie.be](http://www.sclerodermie.be)

#### **Au Canada :**

- Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail (CCHST)  
[www.cchst.ca](http://www.cchst.ca)
- *The Scleroderma Association of British Columbia (SABC)*  
<http://www.sclerodermabc.ca>

#### **Aux Etats-Unis :**

- *The Raynaud's Association*  
<http://www.raynauds.org>

#### **En Grande Bretagne :**

- *The Raynaud's & Scleroderma Association (RSA)*  
<http://www.raynauds.org.uk>

## **Tables des illustrations**

### **Table des figures :**

Figure 1 : Phases syncopale (1), asphyxique (2) et d'hyperhémie (3) d'un vasospasme .....	15
Figure 2 : Ulcération et nécrose digitales chez des patients atteints de RP secondaire à une sclérodémie systémique [10] .....	16
Figure 3 : Capillaroscopie sous-unguéale permettant le diagnostic différentiel d'un RP secondaire .....	19
Figure 4 : Distribution sanguine vasculaire .....	20
Figure 5 : Structure d'une artériole .....	21
Figure 6 : Lit capillaire et anastomose artério-veineuse .....	23
Figure 7 : Réseaux anastomotiques cutanés.....	24
Figure 8 : Régulation de la contraction musculaire par l'interaction actine-myosine.	25
Figure 9 : Mécanisme d'action des adrénorécepteurs .....	27
Figure 10 : Mécanisme de vasoconstriction des fibres musculaires lisses par le système nerveux sympathique .....	28
Figure 11 : Translocation des récepteurs $\alpha_2$ c-AR à la surface des cellules par la voie RhoA/Rho-kinase .....	29
Figure 12 : Mécanismes de constriction induits par le TRPA1.....	31
Figure 13 : Mécanisme de dilatation induit par le TRPA1 .....	31
Figure 14 : Mécanisme de vasodilatation endothélium-dépendante.....	32
Figure 15 : Activation de la NO synthase endothéliale (eNOS) par le calcium .....	34
Figure 16 : Rôle du NO dans la vasodilatation .....	35
Figure 17 : Action vasodilatatrice de la PGI <sub>2</sub> sur la cellule musculaire lisse .....	37
Figure 18 : Synthèse et mécanisme d'action de l'endothéline .....	38
Figure 19 : Différentes phases de la réponse vasomotrice induite par le froid .....	40
Figure 20 : Vasoconstriction sympathique induite par le froid .....	41
Figure 21 : Mécanisme de réponse au froid chez un patient atteint de RP .....	43
Figure 22 : Mécanisme de dilatation induit par le CGRP .....	46
Figure 23 : Neurotransmission sympathique lors de l'exposition au froid chez un patient avec un RP secondaire .....	50

Figure 24 : Mécanisme d'action de l'angiotensine II sur la contraction des cellules musculaires lisses .....	51
Figure 25 : Traitements pharmacologiques proposés agissant sur le tonus musculaire lisse, le système nerveux et la régulation endothéliale dans la prise en charge du RP .....	60
Figure 26 : Exemple d'algorithme sur la stratégie médicamenteuse du RP .....	62
Figure 27 : Mécanisme d'action des inhibiteurs calciques .....	64
Figure 28 : Mécanisme d'action des antagonistes des récepteurs adrénergiques ...	66
Figure 29 : Injection intradermique de toxine botulique dans le traitement du RP ....	68
Figure 30 : Mécanisme d'action de la toxine botulique A.....	69
Figure 31 : Mécanisme d'action des classes thérapeutiques agissant sur le système sérotoninergique dans le cas du RP.....	71
Figure 32 : Mécanisme d'action des inhibiteurs ROCK.....	73
Figure 33 : Mécanisme d'action du CGRP.....	74
Figure 34 : Mécanisme d'action du PGE1 et des analogues de la PGI2 .....	76
Figure 35 : Mécanisme d'action des antagonistes aux récepteurs à l'endothéline ...	80
Figure 36 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de PDE-5 .....	84
Figure 37 : Mécanisme d'action des statines sur la voie du NO .....	89
Figure 38 : Mécanisme d'action des dérivés nitrés sur la voie du NO .....	91
Figure 39 : Mécanisme d'action des stimulateurs de la guanylate cyclase soluble ..	93
Figure 40 : Mécanisme d'action des inhibiteurs du système rénine-angiotensine ....	94
Figure 41 : Utilisation de la thérapie laser dans le traitement du RP .....	105
Figure 42 : Exemple de gants thérapeutiques de type THERMOFLOW ®.....	106

Table des tableaux :

Tableau 1 : Etiologies d'un RP secondaire.....	16
Tableau 2 : Tableau récapitulatif comparant les réactions observées chez des patients atteints d'un RP et des personnes saines en fonction des conditions de température .....	42

## Bibliographie

- [1] « Association des Patients Sclérodermiques de Belgique - Le phénomène de Raynaud ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.sclerodermie.be/fr/articles.asp?Rub=76>. [Consulté le: 24-juill-2015].
- [2] M. Wu, R. Chason, et M. Wong, « Raynaud's phenomenon of the nipple », *Obstet. Gynecol.*, vol. 119, n° 2 Pt 2, p. 447-449, févr. 2012.
- [3] M. J. Bridges et C. A. Kelly, « Raynaud's phenomenon affecting the tongue of a patient with scleroderma », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 61, n° 5, p. 472-472, mai 2002.
- [4] « Raynaud's Phenomenon | Clinical Gate ». [En ligne]. Disponible sur: <http://clinicalgate.com/raynauds-phenomenon-3/>. [Consulté le: 02-avr-2016].
- [5] « Cold fingers, cold toes? Could be Raynaud's - Harvard Health ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.health.harvard.edu/diseases-and-conditions/cold-fingers-cold-toes-could-be-raynauds>. [Consulté le: 22-févr-2016].
- [6] « Love Your Gloves for Raynaud's Awareness Month! », *Mature Times*, 17-févr-2015. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.maturetimes.co.uk/love-gloves-raynauds-awareness-month/>. [Consulté le: 04-mars-2016].
- [7] « Lupus site(SLE)- information on systemic lupus ». [En ligne]. Disponible sur: [http://www.thelupussite.com/lupus\\_symptoms/raynauds\\_disease\\_phenomenon.html](http://www.thelupussite.com/lupus_symptoms/raynauds_disease_phenomenon.html). [Consulté le: 04-mars-2016].
- [8] « Raynaud's phenomenon | Autoimmune diseases articles | Body & Health Conditions center | SteadyHealth.com ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.steadyhealth.com/articles/raynauds-phenomenon>. [Consulté le: 22-févr-2016].
- [9] K. Serraj, S. Hamaz, H. Alaoui, R. Mourot-Cottet, O. Keller, T. Vogel, et E. Andres, « Les acrosyndromes : un regard « pratique » pour une prise en charge « simple » », *Médecine Thérapeutique*, vol. 20, n° 4, p. 179-189, oct. 2014.
- [10] « Sante24.ma - Le portail de l'actualité médicale - Traitement des ulcères digitaux de la sclérodermie ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.sante24.ma/medecine/actualite-medicale/rhumatologie/item/990-traitement-des-ulceres-digitaux-de-la-sclerodermie.html>. [Consulté le: 23-févr-2016].
- [11] B. Planchon et M.-A. Pistorius, « Acrosyndromes vasculaires », in *Les acrosyndromes: guide pratique*, Wolters Kluwer France, 1998, p. 5-38.
- [12] Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail, « Le syndrome vibratoire main-bras Lumière sur une maladie professionnelle méconnue », 2008. [En ligne]. Disponible sur: [http://www.irsst.qc.ca/files/documents/fr/prev/v21\\_01/17-20.pdf](http://www.irsst.qc.ca/files/documents/fr/prev/v21_01/17-20.pdf). [Consulté le: 23-juill-2015].
- [13] « Vibration white finger », *Wikipedia, the free encyclopedia*. 19-mai-2015.
- [14] M. Roustit, C. Khouri, S. Blaise, C. Villier, J.-L. Cracowski, et P. Carpentier, « Pharmacologie du phénomène de Raynaud », *Thérapie*, vol. 69, n° 2, p. 115-128, mars 2014.
- [15] « Biographies médicales R », *Bio-Top*. [En ligne]. Disponible sur: [http://www.bio-top.net/Biographies/Biographies\\_textes\\_r.htm](http://www.bio-top.net/Biographies/Biographies_textes_r.htm). [Consulté le: 04-mars-2016].
- [16] L. Laloux, « Prévalence et facteurs de risque du syndrome de Raynaud », *Rev. Podol.*, n° 46, Juillet-Août 2012.
- [17] P. Carpentier, B. Satger, D. Poensin, et H. Maricq, « Histoire naturelle du phénomène de Raynaud chez la femme », *J. Mal. Vasc.*, vol. 32, p. 58, sept. 2007.

- [18] F. Mahler, « Phénomène de Raynaud et troubles apparentés », *Forum Méd. Suisse*, vol. 10, n° 32, 2010.
- [19] « Item 327 – Phénomène de Raynaud », *Ann. Dermatol. Vénérologie*, vol. 135, n° 11, nov. 2008.
- [20] M.-A. Pistorius et P.-H. Carpentier, « Bilan étiologique minimal du phénomène de Raynaud : un consensus d'experts », *J. Mal. Vasc.*, vol. 37, n° 4, p. 207-212, juill. 2012.
- [21] A. Solanilla et J. Constans, « Intérêt de la capillaroscopie dans le phénomène de Raynaud », *J. Mal. Vasc.*, vol. 35, n° 2, p. 86, mars 2010.
- [22] B. Planchon et M.-A. Pistorius, « Capillaroscopie et acrosyndromes vasculaires », *J. Mal. Vasc.*, vol. 24, n° 5, p. 357-362, 1999.
- [23] C. Cazalets, B. Cador, Y. Rolland, O. Decaux, P. Guggenbulh, C. Chaperon, P. Jégo, et B. Grosbois, « Exploration de la microcirculation pulpaire par échodoppler digital chez des patients présentant une maladie de Raynaud ou une sclérodermie », *J. Mal. Vasc.*, vol. 29, n° 1, p. 12-20, mars 2008.
- [24] C. Cazalets, Y. Rolland, P. Jégo, P. Guggenbuhl, B. Grosbois, « Intérêt de l'échodoppler digital dans le diagnostic étiologique des phénomènes de Raynaud », *Rev. Médecine Interne*, vol. 23, n° S1, janv. 2002.
- [25] P.-C. Wu, M.-N. Huang, Y.-M. Kuo, S.-C. Hsieh, et C.-L. Yu, « Clinical applicability of quantitative nailfold capillaroscopy in differential diagnosis of connective tissue diseases with Raynaud's phenomenon », *J. Formos. Med. Assoc.*, vol. 112, n° 8, p. 482-488, août 2013.
- [26] M. Démarchez, « Biologie de la peau ». [En ligne]. Disponible sur: <http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article29>. [Consulté le: 27-juill-2015].
- [27] F. M. Wigley, A. L. Herrick, et N. A. Flavahan, *Raynaud's Phenomenon: A Guide to Pathogenesis and Treatment*. Springer, 2014.
- [28] « Microsoft PowerPoint - Vaisseaux.sang.et.1a - vaisseaux.pdf ».
- [29] « Tunica media », *Wikipedia, the free encyclopedia*. 24-nov-2014.
- [30] « Artery », *Wikipedia, the free encyclopedia*. 13-févr-2016.
- [31] « Metarteriole », *Wikipedia, the free encyclopedia*. 09-juin-2015.
- [32] « Fiches Biologie : CLEA ». [En ligne]. Disponible sur: <http://esthetique-cosmetique.skynetblogs.be/a-retenir-bio/>. [Consulté le: 23-févr-2016].
- [33] G. Loirand, A. Lompré, J. Savineau, et P. Pacaud, « Tonus des muscles lisses vasculaires : transmissions du signal dépendantes et indépendantes du Ca<sup>2+</sup> », *médecine/sciences*, vol. 13, n° 6-7, p. 766, 1997.
- [34] « CV Pharmacology | Alpha-Adrenoceptor Antagonists (Alpha-Blockers) ». [En ligne]. Disponible sur: <http://cvpharmacology.com/vasodilator/alpha>. [Consulté le: 06-nov-2015].
- [35] J. D. Coffman et R. A. Cohen, « Role of alpha-adrenoceptor subtypes mediating sympathetic vasoconstriction in human digits », *Eur. J. Clin. Invest.*, vol. 18, n° 3, p. 309-313, juin 1988.
- [36] J. P. Cooke, S. J. Creager, K. M. Scales, C. Ren, N. P. Tsapatsaris, W. P. Beetham, et M. A. Creager, « Role of digital artery adrenoceptors in Raynaud's disease », *Vasc. Med. Lond. Engl.*, vol. 2, n° 1, p. 1-7, 1997.
- [37] S. R. Bailey, S. Mitra, S. Flavahan, et N. A. Flavahan, « Reactive oxygen species from smooth muscle mitochondria initiate cold-induced constriction of cutaneous arteries », *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, vol. 289, n° 1, p. H243-250, juill. 2005.
- [38] S. R. Bailey, A. H. Eid, S. Mitra, S. Flavahan, et N. A. Flavahan, « Rho kinase mediates cold-induced constriction of cutaneous arteries: role of alpha<sub>2</sub>C-adrenoceptor translocation », *Circ. Res.*, vol. 94, n° 10, p. 1367-1374, mai 2004.

- [39] D. Lipscombe, « Nicholas A. Flavahan, PhD ». [En ligne]. Disponible sur: [http://www.hopkinsmedicine.org/anesthesiology\\_critical\\_care\\_medicine/research/experts/research\\_faculty/bios/flavahan.html](http://www.hopkinsmedicine.org/anesthesiology_critical_care_medicine/research/experts/research_faculty/bios/flavahan.html). [Consulté le: 29-févr-2016].
- [40] Y. Sawada, H. Hosokawa, A. Hori, K. Matsumura, et S. Kobayashi, « Cold sensitivity of recombinant TRPA1 channels », *Brain Res.*, vol. 1160, p. 39-46, juill. 2007.
- [41] A. A. Aubdool, R. Graepel, X. Kodji, K. M. Alawi, J. V. Bodkin, S. Srivastava, C. Gentry, R. Heads, A. D. Grant, E. S. Fernandes, S. Bevan, et S. D. Brain, « TRPA1 is essential for the vascular response to environmental cold exposure », *Nat. Commun.*, vol. 5, décembre 2014.
- [42] K. Tajino, H. Hosokawa, S. Maegawa, K. Matsumura, A. Dhaka, et S. Kobayashi, « Cooling-sensitive TRPM8 is thermostat of skin temperature against cooling », *PloS One*, vol. 6, n° 3, p. e17504, 2011.
- [43] Y. Takashima, R. L. Daniels, W. Knowlton, J. Teng, E. R. Liman, et D. D. McKemy, « Diversity in the neural circuitry of cold sensing revealed by genetic axonal labeling of transient receptor potential melastatin 8 neurons », *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*, vol. 27, n° 51, p. 14147-14157, déc. 2007.
- [44] D. D. McKemy, « The molecular and cellular basis of cold sensation », *ACS Chem. Neurosci.*, vol. 4, n° 2, p. 238-247, févr. 2013.
- [45] D. D. McCoy, W. M. Knowlton, et D. D. McKemy, « Scraping through the ice: uncovering the role of TRPM8 in cold transduction », *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, vol. 300, n° 6, p. R1278-1287, juin 2011.
- [46] Daniel Abegg, « Les thermo TRP, des canaux ioniques sensibles à la température », Faculté des sciences, Université de Genève, 2009.
- [47] P.-A. Bart et B. Waeber, « Le phénomène de Raynaud : mieux comprendre pour mieux traiter », *Rev. Med. Suisse*, n° 48, 2006.
- [48] C. M. Boulanger et P. M. Vanhoutte, « Vasomotricité d'origine endothéliale. Rôle des protéines G », *Sang Thromb. Vaiss.*, vol. 9, n° 1, p. 22-30, janv. 1997.
- [49] Jean-Baptiste Michel et Christophe Heymes, « NO Monoxyde d'azote et homéostasie cardiovasculaire ». Menarini France, 2005.
- [50] Y. Lebranchu, « Lipides et dysfonctionnement de l'endothélium », *Néphrologie*, vol. 21, n° 7, p. 373-376, 2000.
- [51] Institut national de la santé et de la recherche médicale, « Activité physique : contextes et effets sur la santé », Rapport d'expertise collective, Août 2008.
- [52] J. M. Johnson et D. L. Kellogg, « Local thermal control of the human cutaneous circulation », *J. Appl. Physiol. Bethesda Md 1985*, vol. 109, n° 4, p. 1229-1238, oct. 2010.
- [53] G. J. Hodges, K. Zhao, W. A. Kosiba, et J. M. Johnson, « The involvement of nitric oxide in the cutaneous vasoconstrictor response to local cooling in humans », *J. Physiol.*, vol. 574, n° Pt 3, p. 849-857, août 2006.
- [54] F. Yamazaki, R. Sone, K. Zhao, G. E. Alvarez, W. A. Kosiba, et J. M. Johnson, « Rate dependency and role of nitric oxide in the vascular response to direct cooling in human skin », *J. Appl. Physiol.*, vol. 100, n° 1, p. 42-50, janv. 2006.
- [55] G. F. Lasker, E. A. Pankey, et P. J. Kadowitz, « Modulation of Soluble Guanylate Cyclase for the Treatment of Erectile Dysfunction », *Physiology*, vol. 28, n° 4, p. 262-269, juill. 2013.
- [56] V. Bricard, L. Derenne, et M. Pannetier, « Prostaglandines utilisées en cardiovasculaire », *Éval. Thérapeutique*, vol. XVII, n° 1, 1996.
- [57] M. Hecker, « Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor—Fact or Fiction? », *Physiology*, vol. 15, n° 1, p. 1-5, févr. 2000.
- [58] V. Richard, P. Mulder, Ch. Thuillez, « Antagonistes de l'endothéline », *Lett. Cardiol.*, n° n° 293, avril 1998.

- [59] « Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline ont-ils une place dans le traitement de l'hypertension artérielle ? - revmed ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.revmed.ch/rms/2011/RMS-308/Les-antagonistes-des-recepteurs-de-l-endothelina-ont-ils-une-place-dans-le-traitement-de-l-hypertension-arterielle>. [Consulté le: 16-oct-2015].
- [60] E. Hachulla, « Rôle de l'endothéline dans la sclérodémie systémique, conséquences thérapeutiques », *Lett. Pneumol.*, vol. VII, n° 1, janv. 2004.
- [61] J. Leppert, A. Ringqvist, B. E. Karlberg, et I. Ringqvist, « Whole-body cooling increases plasma endothelin-1 levels in women with primary Raynaud's phenomenon », *Clin. Physiol. Oxf. Engl.*, vol. 18, n° 5, p. 420-425, sept. 1998.
- [62] H. Nakamura, I. Matsuzaki, K. Hatta, H. Nagase, Y. Nobokuni, Y. Kambayashi, et K. Ogino, « Blood endothelin-1 and cold-induced vasodilation in patients with primary Raynaud's phenomenon and workers with vibration-induced white finger », *Int. Angiol. J. Int. Union Angiol.*, vol. 22, n° 3, p. 243-249, sept. 2003.
- [63] W. Rychlik-Golema, K. Mastej, et R. Adamiec, « The role of endothelin-1 and selected cytokines in the pathogenesis of Raynaud's phenomenon associated with systemic connective tissue diseases », *Int. Angiol. J. Int. Union Angiol.*, vol. 25, n° 2, p. 221-227, juin 2006.
- [64] F. Fyhrquist, O. Saijonmaa, K. Metsärinne, I. Tikkanen, K. Rosenlöf, et T. Tikkanen, « Raised plasma endothelin-I concentration following cold pressor test », *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 169, n° 1, p. 217-221, mai 1990.
- [65] J. P. Cooke et J. M. Marshall, « Mechanisms of Raynaud's disease », *Vasc. Med.*, vol. 10, n° 4, p. 293-307, nov. 2005.
- [66] M. Roustit, S. Blaise, C. Millet, et J.-L. Cracowski, « Impaired transient vasodilation and increased vasoconstriction to digital local cooling in primary Raynaud's phenomenon », *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, vol. 301, n° 2, p. H324-330, août 2011.
- [67] R. R. Freedman, S. C. Sabharwal, M. Moten, et P. Migály, « Local temperature modulates alpha 1- and alpha 2-adrenergic vasoconstriction in men », *Am. J. Physiol.*, vol. 263, n° 4 Pt 2, p. H1197-1200, oct. 1992.
- [68] J. M. Johnson, T. C. Yen, K. Zhao, et W. A. Kosiba, « Sympathetic, sensory, and nonneuronal contributions to the cutaneous vasoconstrictor response to local cooling », *Am. J. Physiol. - Heart Circ. Physiol.*, vol. 288, n° 4, p. H1573-H1579, avr. 2005.
- [69] P. E. Pergola, D. L. Kellogg, J. M. Johnson, W. A. Kosiba, et D. E. Solomon, « Role of sympathetic nerves in the vascular effects of local temperature in human forearm skin », *Am. J. Physiol. - Heart Circ. Physiol.*, vol. 265, n° 3, p. H785-H792, sept. 1993.
- [70] P. J. Boels, T. J. Verbeuren, et P. M. Vanhoutte, « Moderate cooling depresses the accumulation and the release of newly synthesized catecholamines in isolated canine saphenous veins », *Experientia*, vol. 41, n° 11, p. 1374-1377, nov. 1985.
- [71] Mark A. Creager, Todd S. Perlstein, Jonathan L. Halperin, « Raynaud's Phenomenon | Clinical Gate ». [En ligne]. Disponible sur: <http://clinicalgate.com/raynauds-phenomenon-3/>. [Consulté le: 27-juill-2015].
- [72] S. Singh, J. C. de Trafford, P. A. Baskerville, et V. C. Roberts, « Digital artery calibre measurement--a new technique of assessing Raynaud's phenomenon », *Eur. J. Vasc. Surg.*, vol. 5, n° 2, p. 199-203, avr. 1991.
- [73] H. R. Maricq, J. A. Downey, et E. C. LeRoy, « Standstill of nailfold capillary blood flow during cooling in scleroderma and Raynaud's syndrome », *Blood Vessels*, vol. 13, n° 6, p. 338-349, 1976.

- [74] J. D. Coffman et A. S. Cohen, « Total and capillary fingertip blood flow in Raynaud's phenomenon », *N. Engl. J. Med.*, vol. 285, n° 5, p. 259-263, juill. 1971.
- [75] R. R. Freedman, R. P. Baer, et M. D. Mayes, « Blockade of vasospastic attacks by alpha 2-adrenergic but not alpha 1-adrenergic antagonists in idiopathic Raynaud's disease », *Circulation*, vol. 92, n° 6, p. 1448-1451, sept. 1995.
- [76] N. A. Flavahan, « A vascular mechanistic approach to understanding Raynaud phenomenon », *Nat. Rev. Rheumatol.*, vol. 11, n° 3, p. 146-158, déc. 2014.
- [77] P. B. Furspan, S. Chatterjee, et R. R. Freedman, « Increased tyrosine phosphorylation mediates the cooling-induced contraction and increased vascular reactivity of Raynaud's disease », *Arthritis Rheum.*, vol. 50, n° 5, p. 1578-1585, mai 2004.
- [78] C. M. Edwards, J. M. Marshall, et M. Pugh, « Cardiovascular responses evoked by mild cool stimuli in primary Raynaud's disease: the role of endothelin », *Clin. Sci.*, vol. 96, n° 6, p. 577-588, juin 1999.
- [79] C. M. Edwards, J. M. Marshall, et M. Pugh, « Lack of habituation of the pattern of cardiovascular response evoked by sound in subjects with primary Raynaud's disease », *Clin. Sci. Lond. Engl. 1979*, vol. 95, n° 3, p. 249-260, sept. 1998.
- [80] C. M. Edwards, J. M. Marshall, et M. Pugh, « The cutaneous vasoconstrictor response to venous stasis is normal in subjects with primary Raynaud's disease », *Clin. Auton. Res. Off. J. Clin. Auton. Res. Soc.*, vol. 9, n° 5, p. 255-262, oct. 1999.
- [81] S. D. Brain, « Vascular Actions of Calcitonin Gene-Related Peptide and Adrenomedullin », *Physiol. Rev.*, vol. 84, n° 3, p. 903-934, juill. 2004.
- [82] P. Cacoub, « Le Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) : vasodilatateur des années 90 ? », *Sang Thromb. Vaiss.*, vol. 7, n° 3, p. 205-7, mars 1995.
- [83] C. B. Bunker, P. C. Goldsmith, T. A. Leslie, N. Hayes, J. C. Foreman, et P. M. Dowd, « Calcitonin gene-related peptide, endothelin-1, the cutaneous microvasculature and Raynaud's phenomenon », *Br. J. Dermatol.*, vol. 134, n° 3, p. 399-406, mars 1996.
- [84] C. B. Bunker, G. Terenghi, D. R. Springall, J. M. Polak, et P. M. Dowd, « Deficiency of calcitonin gene-related peptide in Raynaud's phenomenon », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 336, n° 8730, p. 1530-1533, déc. 1990.
- [85] G. Terenghi, C. B. Bunker, Y. F. Liu, D. R. Springall, T. Cowen, P. M. Dowd, et J. M. Polak, « Image analysis quantification of peptide-immunoreactive nerves in the skin of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis », *J. Pathol.*, vol. 164, n° 3, p. 245-252, juill. 1991.
- [86] S. Shawket, C. Dickerson, B. Hazleman, et M. J. Brown, « Selective suprasensitivity to calcitonin-gene-related peptide in the hands in Raynaud's phenomenon », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 2, n° 8676, p. 1354-1357, déc. 1989.
- [87] I. L. Gibbins, D. Wattchow, et B. Coventry, « Two immunohistochemically identified populations of calcitonin gene-related peptide (CGRP)-immunoreactive axons in human skin », *Brain Res.*, vol. 414, n° 1, p. 143-148, juin 1987.
- [88] S. D. Brain et A. D. Grant, « Vascular Actions of Calcitonin Gene-Related Peptide and Adrenomedullin », *Physiol. Rev.*, vol. 84, n° 3, p. 903-934, juill. 2004.
- [89] F. Khan, S. J. Litchfield, M. McLaren, D. J. Veale, R. C. Littleford, et J. J. Belch, « Oral L-arginine supplementation and cutaneous vascular responses in patients with primary Raynaud's phenomenon », *Arthritis Rheum.*, vol. 40, n° 2, p. 352-357, févr. 1997.
- [90] L. I. Romero, D. N. Zhang, J. P. Cooke, H. K. Ho, E. Avalos, R. Herrera, et G. S. Herron, « Differential expression of nitric oxide by dermal microvascular

- endothelial cells from patients with scleroderma », *Vasc. Med. Lond. Engl.*, vol. 5, n° 3, p. 147-158, 2000.
- [91] S. Rajagopalan, D. Pfenninger, C. Kehrer, A. Chakrabarti, E. Somers, R. Pavlic, D. Mukherjee, R. Brook, L. G. D'Alecy, et M. J. Kaplan, « Increased asymmetric dimethylarginine and endothelin 1 levels in secondary Raynaud's phenomenon: implications for vascular dysfunction and progression of disease », *Arthritis Rheum.*, vol. 48, n° 7, p. 1992-2000, juill. 2003.
- [92] M. M. Cerinic et M. B. Kahaleh, « Beauty and the Beast. The nitric oxide paradox in systemic sclerosis », *Rheumatology*, vol. 41, n° 8, p. 843-847, août 2002.
- [93] M. R. Zamora, R. F. O'Brien, R. B. Rutherford, et J. V. Weil, « Serum endothelin-1 concentrations and cold provocation in primary Raynaud's phenomenon », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 336, n° 8724, p. 1144-1147, nov. 1990.
- [94] A. Sulli, S. Soldano, C. Pizzorni, P. Montagna, M. E. Secchi, B. Villaggio, B. Serio, R. Brizzolara, et M. Cutolo, « Raynaud's phenomenon and plasma endothelin: correlations with capillaroscopic patterns in systemic sclerosis », *J. Rheumatol.*, vol. 36, n° 6, p. 1235-1239, juin 2009.
- [95] M. Baumhäkel et M. Böhm, « Recent achievements in the management of Raynaud's phenomenon », *Vasc. Health Risk Manag.*, vol. 6, p. 207, 2010.
- [96] H. Kanaide, T. Ichiki, J. Nishimura, et K. Hirano, « Cellular Mechanism of Vasoconstriction Induced by Angiotensin II ». [En ligne]. Disponible sur: <http://circres.ahajournals.org>. [Consulté le: 29-févr-2016].
- [97] C. R. Triggle, S. M. Samuel, S. Ravishankar, I. Marei, G. Arunachalam, et H. Ding, « The endothelium: Influencing vascular smooth muscle in many ways », *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, vol. 90, n° 6, p. 713-38, mai 2012.
- [98] V. Tchana-Sato, « Contribution à l'étude du rôle du thromboxane A2 dans l'homéostasie cardiovasculaire systémique à partir de modèles expérimentaux porcins. », 2008.
- [99] P. B. Furspan, M. D. Mayes, et R. R. Freedman, « Effect of temperature and modulators of protein tyrosine kinase activity on the reactivity of isolated venules in secondary Raynaud's phenomenon », *J. Rheumatol.*, vol. 28, n° 10, p. 2263-2268, oct. 2001.
- [100] P. B. Furspan, « Cooling-induced contraction and protein tyrosine kinase activity of isolated arterioles in secondary Raynaud's phenomenon », *Rheumatology*, vol. 44, n° 4, p. 488-494, févr. 2005.
- [101] J. P. Cooke, M. A. Creager, P. J. Osmundson, et J. T. Shepherd, « Sex differences in control of cutaneous blood flow », *Circulation*, vol. 82, n° 5, p. 1607-1615, nov. 1990.
- [102] R. R. Freedman et R. Girgis, « Effects of menstrual cycle and race on peripheral vascular alpha-adrenergic responsiveness », *Hypertension*, vol. 35, n° 3, p. 795-799, mars 2000.
- [103] H. Kleinert, T. Wallerath, C. Euchenhofer, I. Ihrig-Biedert, H. Li, et U. Förstermann, « Estrogens increase transcription of the human endothelial NO synthase gene: analysis of the transcription factors involved », *Hypertension*, vol. 31, n° 2, p. 582-588, févr. 1998.
- [104] A. H. Eid, K. Maiti, S. Mitra, M. A. Chotani, S. Flavahan, S. R. Bailey, C. S. Thompson-Torgerson, et N. A. Flavahan, « Estrogen increases smooth muscle expression of alpha2C-adrenoceptors and cold-induced constriction of cutaneous arteries », *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, vol. 293, n° 3, p. H1955-1961, sept. 2007.
- [105] D. Greenstein, N. Jeffcote, D. Ilsley, et R. C. Kester, « The menstrual cycle and Raynaud's phenomenon », *Angiology*, vol. 47, n° 5, p. 427-436, mai 1996.

- [106] J. S. Beckman et W. H. Koppenol, « Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly », *Am. J. Physiol.*, vol. 271, n° 5 Pt 1, p. C1424-1437, nov. 1996.
- [107] « Stress oxydant », *Wikipédia*. 12-août-2015.
- [108] K. K. Griendling et G. A. FitzGerald, « Oxidative Stress and Cardiovascular Injury Part I: Basic Mechanisms and In Vivo Monitoring of ROS », *Circulation*, vol. 108, n° 16, p. 1912-1916, oct. 2003.
- [109] J.-P. Stasch, P. Pacher, et O. V. Evgenov, « Soluble Guanylate Cyclase as an Emerging Therapeutic Target in Cardiopulmonary Disease », *Circulation*, vol. 123, n° 20, p. 2263-2273, mai 2011.
- [110] M.A. Pistorius, B. Planchon, J.J. Schott, et H. LEMAREC, « Aspects héréditaires et génétiques de la maladie de Raynaud », *J. Mal. Vasc.*, vol. 31, n° 1, 2006.
- [111] E. Susol, A. J. MacGregor, J. H. Barrett, H. Wilson, C. Black, K. Welsh, A. Silman, B. Ollier, et J. Worthington, « A two-stage, genome-wide screen for susceptibility loci in primary Raynaud's phenomenon », *Arthritis Rheum.*, vol. 43, n° 7, p. 1641-1646, juill. 2000.
- [112] I. A. Reilly, L. Roy, et G. A. Fitzgerald, « Biosynthesis of thromboxane in patients with systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon », *Br. Med. J. Clin. Res. Ed*, vol. 292, n° 6527, p. 1037-1039, avr. 1986.
- [113] S. Della Bella, M. Molteni, C. Mocellin, S. Fumagalli, P. Bonara, et R. Scorza, « Lymphocyte-endothelium interaction in systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon », *Clin. Exp. Rheumatol.*, vol. 19, n° 6, p. 647-654, déc. 2001.
- [114] A. L. Herrick, K. Illingworth, A. Blann, C. R. Hay, S. Hollis, et M. I. Jayson, « Von Willebrand factor, thrombomodulin, thromboxane, beta-thromboglobulin and markers of fibrinolysis in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 55, n° 2, p. 122-127, févr. 1996.
- [115] C. Sunderkotter, « Pathophysiology and clinical consequences of Raynaud's phenomenon related to systemic sclerosis », *Rheumatology*, vol. 45, n° Supplement 3, p. iii33-iii35, oct. 2006.
- [116] Z. Stoyneva, M. Lyapina, D. Tzvetkov, et E. Vodenicharov, « Current pathophysiological views on vibration-induced Raynaud's phenomenon », *Cardiovasc. Res.*, vol. 57, n° 3, p. 615-624, mars 2003.
- [117] G. E. Pamuk, B. Turgut, O. N. Pamuk, O. Vural, M. Demir, et N. Cakir, « Increased circulating platelet-leucocyte complexes in patients with primary Raynaud's phenomenon and Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a comparative study », *Blood Coagul. Fibrinolysis Int. J. Haemost. Thromb.*, vol. 18, n° 4, p. 297-302, juin 2007.
- [118] M. al-Awami, M. Schillinger, T. Maca, M. Gschwandtner, C. Bieglmayer, O. Wagner, et E. Minar, « Homocysteine levels in patients with Raynaud's phenomenon », *VASA Z. Für Gefässkrankh.*, vol. 31, n° 2, p. 87-90, mai 2002.
- [119] Y. Levy, J. George, P. Langevitz, D. Harats, R. Doolman, B. A. Sela, et Y. Shoenfeld, « Elevated homocysteine levels in patients with Raynaud's syndrome », *J. Rheumatol.*, vol. 26, n° 11, p. 2383-2385, nov. 1999.
- [120] P. E. Lazzerini, P. L. Capecchi, S. Bisogno, M. Cozzalupi, P. C. Rossi, et F. L. Pasini, « Homocysteine and Raynaud's phenomenon: a review », *Autoimmun. Rev.*, vol. 9, n° 3, p. 181-187, janv. 2010.
- [121] P. P. Khanna, P. Maranian, J. Gregory, et D. Khanna, « The minimally important difference and patient acceptable symptom state for the Raynaud's condition score in patients with Raynaud's phenomenon in a large randomised controlled clinical trial », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 69, n° 3, p. 588-591, mars 2010.
- [122] M. Vayssairat, N. Abdoucheli-Baudot, et J.-P. Gaitz, « Evolution des traitements de fond de la sclérodémie », *J. Mal. Vasc.*, vol. 26, n° 4, p. p. 258-261, mars 2008.

- [123] C. Lok, L. Mouthon, M. Ségard, M.-A. Richard, et L. Guillevin, « Les ulcères digitaux de la sclérodémie systémique », *Ann. Dermatol. Vénérologie*, vol. 138, n° 11, p. 762-768, nov. 2011.
- [124] « Scoring the DASH Outcome Measure | DASH ». [En ligne]. Disponible sur: <http://dash.iwh.on.ca/scoring>. [Consulté le: 18-févr-2016].
- [125] G. J. Landry, « Current medical and surgical management of Raynaud's syndrome », *J. Vasc. Surg.*, vol. 57, n° 6, p. 1710-1716, janv. 2013.
- [126] P. Sinnathurai et L. Schrieber, « Treatment of Raynaud phenomenon in systemic sclerosis », *Intern. Med. J.*, vol. 43, n° 5, p. 476-483, mai 2013.
- [127] A. Nitsche, « Raynaud, digital ulcers and calcinosis in scleroderma », *Reumatol. Clin.*, vol. 8, n° 5, p. 270-277, oct. 2012.
- [128] Fredrick M Wigley, « Treatment of the Raynaud phenomenon resistant to initial therapy », 2015. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-the-raynaud-phenomenon-resistant-to-initial-therapy>. [Consulté le: 29-sept-2015].
- [129] « Prise en charge du phénomène de Raynaud ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.cbip.be/fr/articles/query?number=F28F11D>. [Consulté le: 10-sept-2015].
- [130] « Cours: Les Inhibiteurs Calciques ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.besancon-cardio.org/cours/66-inhibiteurs-calciques.php>. [Consulté le: 15-sept-2015].
- [131] A. E. Thompson et J. E. Pope, « Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis », *Rheumatol. Oxf. Engl.*, vol. 44, n° 2, p. 145-150, févr. 2005.
- [132] H. Ennis, M. E. Anderson, J. Wilkinson, et A. L. Herrick, « Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon », in *Cochrane Database of Systematic Reviews*, The Cochrane Collaboration, Éd. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2014.
- [133] A. E. Thompson, B. Shea, V. Welch, D. Fenlon, et J. E. Pope, « Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis », *Arthritis Rheum.*, vol. 44, n° 8, p. 1841-1847, août 2001.
- [134] L. La Civita, N. Pitaro, M. Rossi, I. Gambini, D. Giuggioli, G. Cini, et C. Ferri, « Amlodipine in the treatment of Raynaud's phenomenon », *Br. J. Rheumatol.*, vol. 32, n° 6, p. 524-525, juin 1993.
- [135] T. Gjørup, O. J. Hartling, H. Kelbaek, et S. L. Nielsen, « Controlled double blind trial of nisoldipine in the treatment of idiopathic Raynaud's phenomenon », *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 31, n° 4, p. 387-389, 1986.
- [136] « Controlled multicenter double-blind trial of nicardipine in the treatment of primary Raynaud phenomenon. French Cooperative Multicenter Group for Raynaud Phenomenon, Paris, France », *Am. Heart J.*, vol. 122, n° 1 Pt 2, p. 352-355, juill. 1991.
- [137] H. Wollersheim et T. Thien, « Double-blind placebo-controlled crossover study of oral nicardipine in the treatment of Raynaud's phenomenon », *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, vol. 18, n° 6, p. 813-818, déc. 1991.
- [138] P. A. Rupp, S. Mellinger, J. Kohler, J. K. Dorsey, et D. E. Furst, « Nicardipine for the treatment of Raynaud's phenomena: a double blind crossover trial of a new calcium entry blocker », *J. Rheumatol.*, vol. 14, n° 4, p. 745-750, août 1987.
- [139] A. Kahan, B. Amor, C. J. Menkès, S. Weber, F. Guérin, et M. Degeorges, « Nicardipine in the treatment of Raynaud's phenomenon: a randomized double-blind trial », *Angiology*, vol. 38, n° 4, p. 333-337, avr. 1987.
- [140] C. G. Kallenberg, A. A. Wouda, L. Meems, et H. Wesseling, « Once daily felodipine in patients with primary Raynaud's phenomenon », *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 40, n° 3, p. 313-315, 1991.

- [141] C. Ferri, R. Cecchetti, G. Cini, I. Gambini, L. La Civita, L. Bernini, S. Bombardieri, et G. Pasero, « Slow-releasing nicardipine in the treatment of Raynaud's phenomena without underlying diseases », *Clin. Rheumatol.*, vol. 11, n° 1, p. 76-80, mars 1992.
- [142] J. F. Schmidt, N. Valentin, et S. L. Nielsen, « The clinical effect of felodipine and nifedipine in Raynaud's phenomenon », *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 37, n° 2, p. 191-192, 1989.
- [143] S. E. Harding, P. C. Tingey, J. Pope, D. Fenlon, D. Furst, B. Shea, A. Silman, A. Thompson, et G. A. Wells, « Prazosin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis », in *Cochrane Database of Systematic Reviews*, John Wiley & Sons, Ltd, 1998.
- [144] H. Wollersheim, T. Thien, J. Fennis, P. van Elteren, et A. van 't Laar, « Double-blind, placebo-controlled study of prazosin in Raynaud's phenomenon », *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 40, n° 2, p. 219-225, août 1986.
- [145] R. A. Wise, F. M. Wigley, B. White, G. Leatherman, J. Zhong, H. Krasa, J.-I. Kambayashi, C. Orlandi, et F. S. Czerwiec, « Efficacy and tolerability of a selective alpha(2C)-adrenergic receptor blocker in recovery from cold-induced vasospasm in scleroderma patients: a single-center, double-blind, placebo-controlled, randomized crossover study », *Arthritis Rheum.*, vol. 50, n° 12, p. 3994-4001, déc. 2004.
- [146] A. L. Herrick, A. K. Murray, A. Ruck, J. Rouru, T. L. Moore, J. Whiteside, P. Hakulinen, F. Wigley, et A. Snapir, « A double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial of the  $\alpha$ 2C-adrenoceptor antagonist ORM-12741 for prevention of cold-induced vasospasm in patients with systemic sclerosis », *Rheumatol. Oxf. Engl.*, vol. 53, n° 5, p. 948-952, mai 2014.
- [147] « Bad Raynaud's? – Botox It. | Pain Medical Musing ». [En ligne]. Disponible sur: <http://painmuse.org/?p=3353>. [Consulté le: 20-févr-2016].
- [148] I. Kossintseva et B. Barankin, « Improvement in both Raynaud disease and hyperhidrosis in response to botulinum toxin type A treatment », *J. Cutan. Med. Surg.*, vol. 12, n° 4, p. 189-193, août 2008.
- [149] M. Gillard, L. Swiader, A. Gay, V. Veit, M. Patient, R. Cally, M. Ete, E. Bernit, M. Ebbo, R. Legré, N. Schleinitz, et M. P. Dicostanzo, « Amélioration clinique et capillaroscopique après injection digitale de toxine botulinique chez une patiente sclérodermique », *Rev. Médecine Interne*, vol. 36, Supplement 2, p. A171-A172, décembre 2015.
- [150] G. Amarenco et A. Durand, « Toxines botuliques: mode d'action », *Corresp. En Pelvi-Périnéologie*, vol. III, n° 2, 2003.
- [151] S. N. Jenkins, K. M. Neyman, E. Veledar, et S. C. Chen, « A pilot study evaluating the efficacy of botulinum toxin A in the treatment of Raynaud phenomenon », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 69, n° 5, p. 834-835, nov. 2013.
- [152] « BioModels Database ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ebi.ac.uk/biomodels-main/static-pages.do?page=ModelMonth%2F2010-08>. [Consulté le: 16-févr-2016].
- [153] A. L. Van Beek, P. K. Lim, A. J. L. Gear, et M. R. Pritzker, « Management of vasospastic disorders with botulinum toxin A », *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 119, n° 1, p. 217-226, janv. 2007.
- [154] L. Uppal, K. Dhaliwal, et P. E. Butler, « A prospective study of the use of botulinum toxin injections in the treatment of Raynaud's syndrome associated with scleroderma », *J. Hand Surg. Eur. Vol.*, vol. 39, n° 8, p. 876-880, oct. 2014.
- [155] S.-I. Motegi, K. Yamada, S. Toki, A. Uchiyama, Y. Kubota, T. Nakamura, et O. Ishikawa, « Beneficial effect of botulinum toxin A on Raynaud's phenomenon in Japanese patients with systemic sclerosis: A prospective, case series study », *J. Dermatol.*, vol. 43, n° 1, p. 56-62, janv. 2016.

- [156] M. W. Neumeister, C. B. Chambers, M. S. Herron, K. Webb, J. Wietfeldt, J. N. Gillespie, R. A. Bueno, et C. M. Cooney, « Botox therapy for ischemic digits », *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 124, n° 1, p. 191-201, juill. 2009.
- [157] J. Serri, R. Legré, V. Veit, C. Guardia, et A.-M. Gay, « Intérêt de la toxine botulinique de type A dans le traitement des syndromes de Raynaud sévères secondaires à la sclérodémie systémique », *Ann. Chir. Plast. Esthét.*, vol. 58, n° 6, p. 658-662, décembre 2013.
- [158] A. Fregene, D. Ditmars, et A. Siddiqui, « Botulinum toxin type A: a treatment option for digital ischemia in patients with Raynaud's phenomenon », *J. Hand Surg.*, vol. 34, n° 3, p. 446-452, mars 2009.
- [159] M. W. Neumeister, « Botulinum toxin type A in the treatment of Raynaud's phenomenon », *J. Hand Surg.*, vol. 35, n° 12, p. 2085-2092, déc. 2010.
- [160] F. Segreto, G. F. Marangi, V. Cerbone, et P. Persichetti, « The Role of Botulinum Toxin A in the Treatment of Raynaud Phenomenon », *Ann. Plast. Surg.*, janv. 2016.
- [161] « Sérotonine », *Wikipédia*. 17-oct-2015.
- [162] J. R. Seibold et C. A. Terregino, « Selective antagonism of 5-HT<sub>2</sub>-serotonergic receptors relieves but does not prevent cold induced vasoconstriction in primary Raynaud's phenomenon », *J. Rheumatol.*, vol. 13, n° 2, p. 337-340, avr. 1986.
- [163] J. D. Coffman et R. A. Cohen, « Plasma levels of 5-hydroxytryptamine during sympathetic stimulation and in Raynaud's phenomenon », *Clin. Sci. Lond. Engl.* 1979, vol. 86, n° 3, p. 269-273, mars 1994.
- [164] V. Danel et D. Blancher, « Intoxication par les nouveaux antidépresseurs, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline », *Médecine Thérapeutique*, vol. 5, n° 1, p. 17-23, févr. 1999.
- [165] K H Nilsen, « Effects of naftidrofuryl on microcirculatory cold sensitivity in Raynaud's phenomenon. », *Br. Med. J.*, vol. 1, n° 6155, p. 20-21, janv. 1979.
- [166] H. M. Bounameaux, H. Hellemans, et R. Verhaege, « Digital pressure and flow measurement upon local cooling in Raynaud's disease. Effect of naftidrofuryl », *Int. Angiol. J. Int. Union Angiol.*, vol. 5, n° 1, p. 39-44, mars 1986.
- [167] P. M. Gaylarde, O. T. Tan, et I. Sarkany, « Blood flow changes with naftidrofuryl in systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon », *Br. J. Dermatol.*, vol. 102, n° 1, p. 7-10, janv. 1980.
- [168] O. T. Tan, P. M. Gaylarde, et I. Sarkany, « Effect of Naftidrofuryl Oxalate (praxilene) on Peripheral Circulation Measured by Calorimetry\* », *Australas. J. Dermatol.*, vol. 19, n° 2, p. 51-53, août 1978.
- [169] « Naftidrofuryl (Praxilène et génériques): restriction des indications - Point d'Information - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [En ligne]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Naftidrofuryl-Praxilene-et-generiques-restriction-des-indications-Point-d-Information>. [Consulté le: 08-févr-2016].
- [170] J. D. Coffman, D. L. Clement, M. A. Creager, J. A. Dormandy, M. M. Janssens, R. J. McKendry, G. D. Murray, et S. L. Nielsen, « International study of ketanserin in Raynaud's phenomenon », *Am. J. Med.*, vol. 87, n° 3, p. 264-268, sept. 1989.
- [171] B. Marasini et C. Bassani, « Digital blood flow and 5-hydroxytryptamine receptor blockade after ketanserin in patients with Raynaud's phenomenon », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 30, n° 6, p. 847-851, déc. 1990.
- [172] B. Marasini, M. L. Biondi, et R. Mollica, « Effect of chronic ketanserin treatment on serotonin-induced platelet aggregation in patients with Raynaud's phenomenon », *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 39, n° 3, p. 289-290, 1990.

- [173] E. Arosio, G. Montesi, M. Zannoni, L. Perbellini, F. Paluani, et A. Lechi, « Efficacy of ketanserin in the therapy of Raynaud's phenomenon: thermometric data », *Angiology*, vol. 42, n° 5, p. 408-413, mai 1991.
- [174] P. Pola, P. Tondi, M. Serricchio, A. Favuzzi, et L. Gerardino, « New prospects for the treatment of Raynaud's phenomenon using a serotonergic S2 receptor antagonist (ketanserin) and stable derivatives of prostacyclin », *Angiology*, vol. 44, n° 2, p. 123-128, févr. 1993.
- [175] J. Pope, D. Fenlon, A. Thompson, B. Shea, D. Furst, G. A. Wells, et A. Silman, « Ketanserin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis », in *Cochrane Database of Systematic Reviews*, The Cochrane Collaboration, Éd. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 1998.
- [176] A. M. Peiró, C. Margarit, et M. Torra, « Citalopram-induced Raynaud's phenomenon », *Rheumatol. Int.*, vol. 27, n° 6, p. 599-601, avr. 2007.
- [177] A. Rudnick, I. Modai, et A. Zelikovski, « Fluoxetine-induced Raynaud's phenomenon », *Biol. Psychiatry*, vol. 41, n° 12, p. 1218-1221, juin 1997.
- [178] A. Fava, P. K. Wung, F. M. Wigley, L. K. Hummers, N. R. Daya, S. R. Ghazarian, et F. Boin, « Efficacy of Rho kinase inhibitor fasudil in secondary Raynaud's phenomenon », *Arthritis Care Res.*, vol. 64, n° 6, p. 925-929, juin 2012.
- [179] S. Shawket, C. Dickerson, B. Hazleman, et M. Brown, « Prolonged Effect of Cgrp in Raynaud Patients - a Double-Blind Randomized Comparison with Prostacyclin », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 32, n° 2, p. 209-213, août 1991.
- [180] C. B. Bunker, C. Reavley, P. M. Dowd, et D. J. O'Shaughnessy, « Calcitonin gene-related peptide in treatment of severe peripheral vascular insufficiency in Raynaud's phenomenon », *The Lancet*, vol. 342, n° 8863, p. 80-83, oct. 1993.
- [181] R. Stratton, X. Shiwen, G. Martini, A. Holmes, A. Leask, T. Haberberger, G. R. Martin, C. M. Black, et D. Abraham, « Iloprost suppresses connective tissue growth factor production in fibroblasts and in the skin of scleroderma patients », *J. Clin. Invest.*, vol. 108, n° 2, p. 241-250, juill. 2001.
- [182] O. Kowal-Bielecka, R. Landewé, J. Avouac, S. Chwiesko, I. Miniati, L. Czirjak, P. Clements, C. Denton, D. Farge, et al., « EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 68, n° 5, p. 620-628, mai 2009.
- [183] A. Kawald, G. R. Burmester, D. Huscher, C. Sunderkötter, et G. Riemekasten, « Low versus high-dose iloprost therapy over 21 days in patients with secondary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis: a randomized, open, single-center study », *J. Rheumatol.*, vol. 35, n° 9, p. 1830-1837, sept. 2008.
- [184] G. Milio, E. Corrado, C. Genova, C. Amato, F. Raimondi, P. L. Almasio, et S. Novo, « Iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis and the quality of life: a new therapeutic protocol », *Rheumatol. Oxf. Engl.*, vol. 45, n° 8, p. 999-1004, août 2006.
- [185] G. Bali, G. Schwantzer, F. Aberer, B. Kraenke, et E. Aberer, « Discontinuing long-term Iloprost treatment for Raynaud's Phenomenon and systemic sclerosis: a single-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study », *Acta Dermatovenerol. Alp. Pannonica Adriat.*, vol. 20, n° 1, p. 13-21, 2011.
- [186] F. M. Wigley, R. A. Wise, J. R. Seibold, D. A. McCloskey, G. Kujala, T. A. Medsger, V. D. Steen, J. Varga, S. Jimenez, et al., « Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study », *Ann. Intern. Med.*, vol. 120, n° 3, p. 199-206, févr. 1994.
- [187] F. M. Wigley, J. R. Seibold, R. A. Wise, D. A. McCloskey, et W. P. Dole, « Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers

- secondary to systemic sclerosis », *J. Rheumatol.*, vol. 19, n° 9, p. 1407-1414, sept. 1992.
- [188] J. Pope, D. Fenlon, A. Thompson, B. Shea, D. Furst, G. Wells, et A. Silman, « Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis », *Cochrane Database Syst. Rev.*, n° 2, p. CD000953, 2000.
- [189] L. Bettoni, A. Geri, P. Airò, E. Danieli, I. Cavazzana, C. Antonioli, L. Chiesa, F. Franceschini, A. Grotto, A. Zambruni, E. Radaeli, et R. Cattaneo, « Systemic sclerosis therapy with iloprost: a prospective observational study of 30 patients treated for a median of 3 years », *Clin. Rheumatol.*, vol. 21, n° 3, p. 244-250, juin 2002.
- [190] S. Bartolone, A. Trifiletti, G. De Nuzzo, R. Scamardi, D. Larosa, G. Sottilotto, A. Raffa, et N. Barbera, « Efficacy evaluation of prostaglandin E1 against placebo in patients with progressive systemic sclerosis and significant Raynaud's phenomenon », *Minerva Cardioangiol.*, vol. 47, n° 5, p. 137-143, mai 1999.
- [191] P. Langevitz, D. Buskila, P. Lee, et M. B. Urowitz, « Treatment of refractory ischemic skin ulcers in patients with Raynaud's phenomenon with PGE1 infusions », *J. Rheumatol.*, vol. 16, n° 11, p. 1433-1435, nov. 1989.
- [192] B. Marasini, M. Massarotti, B. Bottasso, R. Coppola, N. Del Papa, W. Maglione, D. P. Comina, et C. Maioli, « Comparison between iloprost and alprostadil in the treatment of Raynaud's phenomenon », *Scand. J. Rheumatol.*, vol. 33, n° 4, p. 253-256, 2004.
- [193] J. J. Belch, H. A. Capell, E. D. Cooke, J. D. Kirby, C. S. Lau, R. Madhok, E. Murphy, et M. Steinberg, « Oral iloprost as a treatment for Raynaud's syndrome: a double blind multicentre placebo controlled study », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 54, n° 3, p. 197-200, mars 1995.
- [194] C. M. Black, L. Halkier-Sørensen, J. J. Belch, S. Ullman, R. Madhok, A. J. Smit, J. D. Banga, et H. R. Watson, « Oral iloprost in Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicentre, placebo-controlled, dose-comparison study », *Br. J. Rheumatol.*, vol. 37, n° 9, p. 952-960, sept. 1998.
- [195] M. Vayssairat, « Controlled multicenter double blind trial of an oral analog of prostacyclin in the treatment of primary Raynaud's phenomenon. French Microcirculation Society Multicentre Group for the Study of Vascular Acrosyndromes », *J. Rheumatol.*, vol. 23, n° 11, p. 1917-1920, nov. 1996.
- [196] F. M. Wigley, J. H. Korn, M. E. Csuka, T. A. Medsger, N. F. Rothfield, M. Ellman, R. Martin, D. H. Collier, A. Weinstein, D. E. Furst, et al., « Oral iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicenter, placebo-controlled, double-blind study », *Arthritis Rheum.*, vol. 41, n° 4, p. 670-677, avr. 1998.
- [197] C. S. Lau, J. J. Belch, R. Madhok, H. Cappell, A. Herrick, M. Jayson, et J. M. Thompson, « A randomised, double-blind study of cicaprost, an oral prostacyclin analogue, in the treatment of Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis », *Clin. Exp. Rheumatol.*, vol. 11, n° 1, p. 35-40, févr. 1993.
- [198] A. A. Shah, E. Schiopu, L. K. Hummers, M. Wade, K. Phillips, C. Anderson, R. Wise, F. Boin, J. R. Seibold, F. Wigley, et K. D. Rollins, « Open label study of escalating doses of oral treprostinil diethanolamine in patients with systemic sclerosis and digital ischemia: pharmacokinetics and correlation with digital perfusion », *Arthritis Res. Ther.*, vol. 15, n° 2, p. R54, 2013.
- [199] A. Pakozdi, K. Howell, H. Wilson, S. Fox, L. Gonzalez, C. M. Black, et C. P. Denton, « Inhaled iloprost for the treatment of Raynaud's phenomenon », *Clin. Exp. Rheumatol.*, vol. 26, n° 4, p. 709, août 2008.
- [200] A. Schlez, H. M. Häfner, M. Kittel, S. Braun, C. Diehm, et M. Jünger, « Systemic scleroderma patients have improved skin perfusion after the transdermal

- application of PGE1 ethyl ester », *VASA Z. Für Gefässkrankh.*, vol. 32, n° 2, p. 83-86, mai 2003.
- [201] G. Engel et S. G. Rockson, « Treprostinil for the treatment of severe digital necrosis in systemic sclerosis », *Vasc. Med. Lond. Engl.*, vol. 10, n° 1, p. 29-32, févr. 2005.
- [202] M. Roustit, F. Gaillard-Bigot, S. Blaise, F. Stanke-Labesque, C. Cracowski, C. Seinturier, J.-F. Jourdil, B. Imbert, P. H. Carpentier, et J.-L. Cracowski, « Cutaneous iontophoresis of treprostinil in systemic sclerosis: a proof-of-concept study », *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 95, n° 4, p. 439-445, avr. 2014.
- [203] S. Blaise, M. Roustit, M. Hellmann, C. Millet, et J.-L. Cracowski, « Cathodal iontophoresis of treprostinil induces a sustained increase in cutaneous blood flux in healthy volunteers », *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 53, n° 1, p. 58-66, janv. 2013.
- [204] L. Chung et D. Fiorentino, « A pilot trial of treprostinil for the treatment and prevention of digital ulcers in patients with systemic sclerosis », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 54, n° 5, p. 880-882, mai 2006.
- [205] S. Kotzki, M. Roustit, C. Arnaud, D. Godin-Ribuot, et J.-L. Cracowski, « Effect of continuous vs pulsed iontophoresis of treprostinil on skin blood flow », *Eur. J. Pharm. Sci. Off. J. Eur. Fed. Pharm. Sci.*, vol. 72, p. 21-26, mai 2015.
- [206] « TRACLEER 125mg, comprimé pelliculé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [En ligne]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-Plan-de-Gestion-des-Risques-PGR2/TRACLEER-125mg-comprime-pellicule-TRACLEER-62-5mg-comprime-pellicule-TRACLEER-32-mg-comprime-dispersible>. [Consulté le: 10-févr-2016].
- [207] P. García de la Peña-Lefebvre, S. Rodríguez Rubio, M. Valero Expósito, L. Carmona, M. L. Gámir Gámir, J. Beltrán Gutiérrez, C. Díaz-Miguel, J. Orte Martínez, et A. C. Zea Mendoza, « Long-term experience of bosentan for treating ulcers and healed ulcers in systemic sclerosis patients », *Rheumatol. Oxf. Engl.*, vol. 47, n° 4, p. 464-466, avr. 2008.
- [208] A. Kuhn, M. Haust, V. Ruland, R. Weber, P. Verde, G. Felder, C. Ohmann, K. Gensch, et T. Ruzicka, « Effect of bosentan on skin fibrosis in patients with systemic sclerosis: a prospective, open-label, non-comparative trial », *Rheumatol. Oxf. Engl.*, vol. 49, n° 7, p. 1336-1345, juill. 2010.
- [209] J. A. Roman Ivorra, C. P. Simeon, J. J. Alegre Sancho, M. V. Egurbide, M. J. Castillo, X. Lloria, et V. Fonollosa, « Bosentan in clinical practice for treating digital and other ischemic ulcers in Spanish patients with systemic sclerosis: IBER-DU cohort study », *J. Rheumatol.*, vol. 38, n° 8, p. 1631-1635, août 2011.
- [210] Y. Nagai, M. Hasegawa, T. Hattori, E. Okada, O. Tago, et O. Ishikawa, « Bosentan for digital ulcers in patients with systemic sclerosis », *J. Dermatol.*, vol. 39, n° 1, p. 48-51, janv. 2012.
- [211] M. E. Hettema, D. Zhang, H. Bootsma, et C. G. M. Kallenberg, « Bosentan therapy for patients with severe Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 66, n° 10, p. 1398-1399, oct. 2007.
- [212] M. Funauchi, K. Kishimoto, H. Shimazu, Y. Nagare, S. Hino, T. Yano, et K. Kinoshita, « Effects of bosentan on the skin lesions: an observational study from a single center in Japan », *Rheumatol. Int.*, vol. 29, n° 7, p. 769-775, mai 2009.
- [213] V. A. Nguyen, K. Eisendle, I. Gruber, B. Hugl, D. Reider, et N. Reider, « Effect of the dual endothelin receptor antagonist bosentan on Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a double-blind prospective, randomized, placebo-controlled pilot study », *Rheumatol. Oxf. Engl.*, vol. 49, n° 3, p. 583-587, mars 2010.

- [214] N. Giordano, L. Puccetti, P. Papakostas, N. Di Pietra, F. Bruni, A. L. Pasqui, M. Acampa, V. Bocchi, V. Donati, et al., « Bosentan treatment for Raynauds phenomenon and skin fibrosis in patients with Systemic Sclerosis and pulmonary arterial hypertension: an open-label, observational, retrospective study », *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, vol. 23, n° 4, p. 1185-1194, déc. 2010.
- [215] S. Parisi, M. Bruzzone, C. Centanaro Di Vittorio, A. Laganà, C. L. Peroni, et E. Fusaro, « Efficacy of bosentan in the treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis never treated with prostanoids », *Reumatismo*, vol. 65, n° 6, p. 286-291, 2013.
- [216] E. Rosato, I. Molinaro, F. Borghese, C. Rossi, S. Pisarri, et F. Salsano, « Bosentan improves skin perfusion of hands in patients with systemic sclerosis with pulmonary arterial hypertension », *J. Rheumatol.*, vol. 37, n° 12, p. 2531-2539, déc. 2010.
- [217] M. E. Hettema, D. Zhang, Y. Stienstra, A. J. Smit, H. Bootsma, et C. G. M. Kallenberg, « No effects of bosentan on microvasculature in patients with limited cutaneous systemic sclerosis », *Clin. Rheumatol.*, vol. 28, n° 7, p. 825-833, juill. 2009.
- [218] M. Cutolo, B. Ruaro, C. Pizzorni, F. Ravera, V. Smith, G. Zampogna, S. Paolino, B. Serio, M. Cimmino, et A. Sulli, « Longterm treatment with endothelin receptor antagonist bosentan and iloprost improves fingertip blood perfusion in systemic sclerosis », *J. Rheumatol.*, vol. 41, n° 5, p. 881-886, mai 2014.
- [219] J. Meijis, A. E. Voskuyl, J. P. J. Bloemsaat-Minekus, et M. C. Vonk, « Blood flow in the hands of a predefined homogeneous systemic sclerosis population: the presence of digital ulcers and the improvement with bosentan », *Rheumatol. Oxf. Engl.*, vol. 54, n° 2, p. 262-269, févr. 2015.
- [220] A. De Cata, M. Inglese, F. Molinaro, S. De Cosmo, R. Rubino, M. Bernal, et G. Mazzocchi, « Digital ulcers in scleroderma patients: A retrospective observational study », *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, déc. 2015.
- [221] S. Bellando-Randone, G. Lepri, C. Bruni, J. Blagojevic, A. Radicati, L. Cometi, A. De Paulis, M. Matucci-Cerinic, et S. Guiducci, « Combination therapy with Bosentan and Sildenafil improves Raynaud's phenomenon and fosters the recovery of microvascular involvement in systemic sclerosis », *Clin. Rheumatol.*, vol. 35, n° 1, p. 127-132, janv. 2016.
- [222] S. Parisi, C. L. Peroni, A. Laganà, M. Scarati, F. Ambrogio, M. Bruzzone, et E. Fusaro, « Efficacy of ambrisentan in the treatment of digital ulcers in patients with systemic sclerosis: a preliminary study », *Rheumatology*, vol. 52, n° 6, p. 1142-1144, juin 2013.
- [223] L. Chung, K. Ball, A. Yaqub, B. Lingala, et D. Fiorentino, « Effect of the endothelin type A-selective endothelin receptor antagonist ambrisentan on digital ulcers in patients with systemic sclerosis: Results of a prospective pilot study », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 71, n° 2, p. 400-401, août 2014.
- [224] T. L. Leven, « Phosphodiesterase inhibitors in Raynaud's phenomenon », *Ann. Pharmacother.*, vol. 40, n° 7-8, p. 1388-1393, août 2006.
- [225] M. Roustit, S. Blaise, Y. Allanore, P. H. Carpentier, E. Caglayan, et J.-L. Cracowski, « Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of randomised trials », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 72, n° 10, p. 1696-1699, oct. 2013.
- [226] J. Gore et R. Silver, « Oral sildenafil for the treatment of Raynaud's phenomenon and digital ulcers secondary to systemic sclerosis », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 64, n° 9, p. 1387, sept. 2005.
- [227] C. R. Kumana, G. T. Y. Cheung, et C. S. Lau, « Severe digital ischaemia treated with phosphodiesterase inhibitors », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 63, n° 11, p. 1522-1524, nov. 2004.

- [228] M. Roustit, M. Hellmann, C. Cracowski, S. Blaise, et J.-L. Cracowski, « Sildenafil increases digital skin blood flow during all phases of local cooling in primary Raynaud's phenomenon », *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 91, n° 5, p. 813-819, mai 2012.
- [229] A. L. Herrick, F. van den Hoogen, A. Gabrielli, N. Tamimi, C. Reid, D. O'Connell, M.-D. Vázquez-Abad, et C. P. Denton, « Modified-release sildenafil reduces Raynaud's phenomenon attack frequency in limited cutaneous systemic sclerosis », *Arthritis Rheum.*, vol. 63, n° 3, p. 775-782, mars 2011.
- [230] R. Fries, K. Shariat, H. von Wilmowsky, et M. Böhm, « Sildenafil in the Treatment of Raynaud's Phenomenon Resistant to Vasodilatory Therapy », *Circulation*, vol. 112, n° 19, p. 2980-2985, nov. 2005.
- [231] U. Kumar, G. Sankalp, S. S. Gokhle, V. Sreenivas, S. Kaur, et D. Misra, « Prospective, open-label, uncontrolled pilot study to study safety and efficacy of sildenafil in systemic sclerosis-related pulmonary artery hypertension and cutaneous vascular complications », *Rheumatol. Int.*, vol. 33, n° 4, p. 1047-1052, avr. 2013.
- [232] P. D. Shenoy, S. Kumar, L. K. Jha, S. K. Choudhary, U. Singh, R. Misra, et V. Agarwal, « Efficacy of tadalafil in secondary Raynaud's phenomenon resistant to vasodilator therapy: a double-blind randomized cross-over trial », *Rheumatology*, vol. 49, n° 12, p. 2420-2428, 2010.
- [233] E. A. Friedman, P. A. Harris, A. J. J. Wood, C. M. Stein, et D. Kurnik, « The effects of tadalafil on cold-induced vasoconstriction in patients with Raynaud's phenomenon », *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 81, n° 4, p. 503-509, avr. 2007.
- [234] E. Schiopu, V. M. Hsu, A. J. Impens, J. A. Rothman, D. A. McCloskey, J. E. Wilson, K. Phillips, et J. R. Seibold, « Randomized placebo-controlled crossover trial of tadalafil in Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis », *J. Rheumatol.*, vol. 36, n° 10, p. 2264-2268, oct. 2009.
- [235] Caglayan E, Axmann S, Hellmich M, Moinzadeh P, et Rosenkranz S, « Vardenafil for the treatment of raynaud phenomenon: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study », *Arch. Intern. Med.*, vol. 172, n° 15, p. 1182-1184, août 2012.
- [236] J. A. Generali et D. J. Cada, « Vardenafil: Raynaud Phenomenon », *Hosp. Pharm.*, vol. 48, n° 1, p. 20-22, janv. 2013.
- [237] J. K. Park, E.-A. Park, W. Lee, Y. K. Kim, E. Y. Lee, Y. W. Song, et E. B. Lee, « Baseline MRA predicts the treatment response to vasodilator udenafil in patients with secondary Raynaud's phenomenon », *Clin. Exp. Rheumatol.*, vol. 32, n° 6 Suppl 86, p. S-167-170, déc. 2014.
- [238] E. Y. Lee, J. K. Park, W. Lee, Y. K. Kim, C. S.-Y. Park, J. T. Giles, J. W. Park, K. Shin, J. S. Lee, Y. W. Song, et E. B. Lee, « Head-to-head comparison of udenafil vs amlodipine in the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: a double-blind, randomized, cross-over study », *Rheumatol. Oxf. Engl.*, vol. 53, n° 4, p. 658-664, avr. 2014.
- [239] J. Blagojevic et M. Matucci-Cerinic, « Are statins useful for treating vascular involvement in systemic sclerosis? », *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.*, vol. 5, n° 2, p. 70-71, févr. 2009.
- [240] K. Ladak et J. E. Pope, « A review of the effects of statins in systemic sclerosis », *Semin. Arthritis Rheum.*, nov. 2015.
- [241] « Atorvastatine - Vidal.fr ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/17825/atorvastatine/>. [Consulté le: 25-févr-2016].
- [242] A. Abou-Raya, S. Abou-Raya, et M. Helmi, « Statins as immunomodulators in systemic sclerosis », *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1110, p. 670-680, sept. 2007.

- [243] M. Kuwana, J. Kaburaki, Y. Okazaki, H. Yasuoka, Y. Kawakami, et Y. Ikeda, « Increase in circulating endothelial precursors by atorvastatin in patients with systemic sclerosis », *Arthritis Rheum.*, vol. 54, n° 6, p. 1946-1951, juin 2006.
- [244] Abou-Raya A., Abou-Raya S., et Helmii M., « Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers. », *J Rheumatol*, vol. 35, n° 9, p. 1801-1808, sept. 2008.
- [245] Kuwana M., Okazaki Y., et Kaburaki J., « Long-term beneficial effects of statins on vascular manifestations in patients with systemic sclerosis », *Mod Rheumatol*, vol. 19, n° 5, 2009.
- [246] B. Liu, J.-Y. Zhang, H.-M. Cao, Q. Wang, et H.-B. Wang, « Effect of rosuvastatin on ROCK activity, endothelial function, and inflammation in Asian patients with atherosclerosis », *Intern. Med. Tokyo Jpn.*, vol. 51, n° 10, p. 1177-1182, 2012.
- [247] O. Timár, Z. Szekanecz, G. Kerekes, J. Végh, A. V. Oláh, G. Nagy, Z. Csiki, K. Dankó, S. Szamosi, Á. Németh, P. Soltész, et G. Szücs, « Rosuvastatin improves impaired endothelial function, lowers high sensitivity CRP, complement and immunocomplex production in patients with systemic sclerosis--a prospective case-series study », *Arthritis Res. Ther.*, vol. 15, n° 5, p. R105, 2013.
- [248] T. Leven, « Advances in the treatment of Raynaud's phenomenon », *Vasc. Health Risk Manag.*, vol. Volume 6, p. 167-177, mars 2010.
- [249] A. T. Tucker, R. M. Pearson, E. D. Cooke, et N. Benjamin, « Effect of nitric-oxide-generating system on microcirculatory blood flow in skin of patients with severe Raynaud's syndrome: a randomised trial », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 354, n° 9191, p. 1670-1675, nov. 1999.
- [250] M. Kleckner, E. V. Allen, et K. G. Wakim, « The effect of local application of glyceryl trinitrate (nitroglycerine) on Raynaud's disease and Raynaud's phenomenon; studies on blood flow and clinical manifestations », *Circulation*, vol. 3, n° 5, p. 681-689, mai 1951.
- [251] M. Fischer, B. Reinhold, H. Falck, M. Török, et K. Alexander, « Topical nitroglycerin ointment in Raynaud's phenomenon », *Z. Für Kardiologie*, vol. 74, n° 5, p. 298-302, mai 1985.
- [252] J. S. Coppock, J. M. Hardman, P. A. Bacon, K. L. Woods, et M. J. Kendall, « Objective relief of vasospasm by glyceryl trinitrate in secondary Raynaud's phenomenon. », *Postgrad. Med. J.*, vol. 62, n° 723, p. 15-18, janv. 1986.
- [253] M. E. Anderson, T. L. Moore, S. Hollis, M. I. V. Jayson, T. A. King, et A. L. Herrick, « Digital vascular response to topical glyceryl trinitrate, as measured by laser Doppler imaging, in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis », *Rheumatol. Oxf. Engl.*, vol. 41, n° 3, p. 324-328, mars 2002.
- [254] H. Natsuda, Y. Shibui, T. Yuhara, T. Akama, H. Suzuki, K. Yamane, et H. Kashiwagi, « [Nitroglycerin tape for Raynaud's phenomenon of rheumatic disease patients--an evaluation of skin temperature by thermography] », *Ryūmachi Rheum.*, vol. 34, n° 5, p. 849-853, oct. 1994.
- [255] A. G. Franks, « Topical glyceryl trinitrate as adjunctive treatment in Raynaud's disease », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 1, n° 8263, p. 76-77, janv. 1982.
- [256] L. S. Teh, J. Manning, T. Moore, M. P. Tully, D. O'Reilly, et M. I. Jayson, « Sustained-release transdermal glyceryl trinitrate patches as a treatment for primary and secondary Raynaud's phenomenon », *Br. J. Rheumatol.*, vol. 34, n° 7, p. 636-641, juill. 1995.
- [257] Belch J, Fiorentino D, Denton C, et al, « MQX-503, a Novel Topical Nitroglycerin Formulation, Improves Severity of Symptoms Associated with Raynaud's Phenomenon », 2008.
- [258] L. Chung, L. Shapiro, D. Fiorentino, M. Baron, J. Shanahan, S. Sule, V. Hsu, N. Rothfield, V. Steen, et Richard W. Martin, « MQX-503, a novel formulation of

- nitroglycerin, improves the severity of Raynaud's phenomenon: a randomized, controlled trial », *Arthritis Rheum.*, vol. 60, n° 3, p. 870-877, mars 2009.
- [259] L. K. Hummers, C. E. Dugowson, F. J. Dechow, R. A. Wise, J. Gregory, J. Michalek, G. Yenokyan, J. McGready, et F. M. Wigley, « A multi-centre, blinded, randomised, placebo-controlled, laboratory-based study of MQX-503, a novel topical gel formulation of nitroglycerine, in patients with Raynaud phenomenon », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 72, n° 12, p. 1962-1967, déc. 2013.
- [260] « MediQuest Therapeutics Submits New Drug Application to FDA for MQX-503 to treat Raynaud's Disease ». [En ligne]. Disponible sur: [http://www.drugs.com/nda/mqx\\_503\\_080429.html](http://www.drugs.com/nda/mqx_503_080429.html). [Consulté le: 12-févr-2016].
- [261] « MediQuest Therapeutics ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.mqti.com/technology.php>. [Consulté le: 12-févr-2016].
- [262] M. Huntgeburth, J. Kießling, G. Weimann, V. Kiepsel, S. Saleh, N. Hunzelmann, et S. Rosenkranz, « FRI0444 Riociguat for the Treatment of Raynaud's Phenomenon: A Single-Dose, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Cross-Over Study (Digit) », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 74, n° Suppl 2, p. 588-588, juin 2015.
- [263] H. M. Wood et M. E. Ernst, « Renin-angiotensin system mediators and Raynaud's phenomenon », *Ann. Pharmacother.*, vol. 40, n° 11, p. 1998-2002, nov. 2006.
- [264] V. F. Challenor, D. G. Waller, R. A. Hayward, M. J. Griffin, et O. S. Roath, « Subjective and objective assessment of enalapril in primary Raynaud's phenomenon », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 31, n° 4, p. 477-480, avr. 1991.
- [265] S. D. Janini, D. G. Scott, J. S. Coppock, P. A. Bacon, et M. J. Kendall, « Enalapril in Raynaud's phenomenon », *J. Clin. Pharm. Ther.*, vol. 13, n° 2, p. 145-150, avr. 1988.
- [266] S. Tosi, A. Marchesoni, K. Messina, C. Bellintani, G. Sironi, et C. Faravelli, « Treatment of Raynaud's phenomenon with captopril », *Drugs Exp. Clin. Res.*, vol. 13, n° 1, p. 37-42, 1987.
- [267] M. H. Rustin, N. E. Almond, J. A. Beacham, R. J. Brooks, D. P. Jones, E. D. Cooke, et P. M. Dowd, « The effect of captopril on cutaneous blood flow in patients with primary Raynaud's phenomenon », *Br. J. Dermatol.*, vol. 117, n° 6, p. 751-758, déc. 1987.
- [268] V. F. Challenor, « Angiotensin converting enzyme inhibitors in Raynaud's phenomenon », *Drugs*, vol. 48, n° 6, p. 864-867, déc. 1994.
- [269] M. Stewart et J. R. Morling, « Oral vasodilators for primary Raynaud's phenomenon », *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 7, p. CD006687, 2012.
- [270] A. E. Gliddon, C. J. Doré, C. M. Black, N. McHugh, R. Moots, C. P. Denton, A. Herrick, T. Barnes, J. Camilleri, et al., « Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud's phenomenon: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril », *Arthritis Rheum.*, vol. 56, n° 11, p. 3837-3846, nov. 2007.
- [271] P. Pancera, S. Sansone, S. Secchi, G. Covi, et A. Lechi, « The effects of thromboxane A2 inhibition (Picotamide) and angiotensin II receptor blockade (Losartan) in primary Raynaud's phenomenon », *J. Intern. Med.*, vol. 242, n° 5, p. 373-376, nov. 1997.
- [272] M. Dziadzio, C. P. Denton, R. Smith, K. Howell, A. Blann, E. Bowers, et C. M. Black, « Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial », *Arthritis Rheum.*, vol. 42, n° 12, p. 2646-2655, déc. 1999.

- [273] « Les traitements homéopathiques pour le syndrome de Raynaud ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.homéopathie.com/pathologies/syndrome-de-raynaud.html>. [Consulté le: 05-janv-2016].
- [274] « Syndrome de Raynaud : Homéopathie Conseils ». [En ligne]. Disponible sur: [http://homeopathie-conseils.fr/affichage-nom\\_maladie-Syndrome\\_de\\_Raynaud.html](http://homeopathie-conseils.fr/affichage-nom_maladie-Syndrome_de_Raynaud.html). [Consulté le: 05-janv-2016].
- [275] N. Galiè, K. Müller, A.-V. Scalise, et E. Grünig, « Patent plus : a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension », *Eur. Respir. J.*, vol. 45, n° 5, p. 1314-1322, mai 2015.
- [276] P. L. M. van Giersbergen, A. Halabi, et J. Dingemans, « Pharmacokinetic interaction between bosentan and the oral contraceptives norethisterone and ethinyl estradiol », *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 44, n° 3, p. 113-118, mars 2006.
- [277] « TRACLEER 62,5 mg cp pellic - Vidal.fr ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/tracleer-19673.htm>. [Consulté le: 22-févr-2016].
- [278] « Bosentan: new indication. Scleroderma and finger ulcers: no tangible efficacy », *Prescrire Int.*, vol. 17, n° 98, p. 238, déc. 2008.
- [279] P. D. Hansten, « Possible risks to patients receiving statins combined with other medications », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 41, n° 3, p. 519-520, février 2003.
- [280] Y.-T. Zhou, L.-S. Yu, S. Zeng, Y.-W. Huang, H.-M. Xu, et Q. Zhou, « Pharmacokinetic drug–drug interactions between 1,4-dihydropyridine calcium channel blockers and statins: factors determining interaction strength and relevant clinical risk management », *Ther. Clin. Risk Manag.*, vol. 10, p. 17-26, déc. 2013.
- [281] Y.-C. Wang, T.-C. Hsieh, C.-L. Chou, J.-L. Wu, et T.-C. Fang, « Risks of Adverse Events Following Coprescription of Statins and Calcium Channel Blockers: A Nationwide Population-Based Study », *Medicine (Baltimore)*, vol. 95, n° 2, p. e2487, janv. 2016.
- [282] « When should a digital sympathectomy be considered in patients with Raynaud phenomenon, and what are the benefits and risks of the procedure? », *Hospital for Special Surgery*. [En ligne]. Disponible sur: [http://www.hss.edu/professional-conditions\\_digital-sympathectomy-raynaud-phenomenon-benefits-risks.asp](http://www.hss.edu/professional-conditions_digital-sympathectomy-raynaud-phenomenon-benefits-risks.asp). [Consulté le: 29-sept-2015].
- [283] A. Ortensi, F. Salsano, S. Trinchi, V. D'orazi, et S. Pisarri, « Microsurgical distal sympathectomy in chronic vasospastic syndromes of the hand », *Int. Surg.*, vol. 90, n° 2, p. 88-92, juin 2005.
- [284] H. M. E. Coveliers, F. Hoexum, J. H. Nederhoed, W. Wisselink, et J. A. Rauwerda, « Thoracic sympathectomy for digital ischemia: a summary of evidence », *J. Vasc. Surg.*, vol. 54, n° 1, p. 273-277, juill. 2011.
- [285] D. S. Ruch, M. Holden, B. P. Smith, T. L. Smith, et L. A. Koman, « Periarterial sympathectomy in scleroderma patients: intermediate-term follow-up », *J. Hand Surg.*, vol. 27, n° 2, p. 258-264, mars 2002.
- [286] T. L. Hartzell, E. C. Makhni, et C. Sampson, « Long-term results of periarterial sympathectomy », *J. Hand Surg.*, vol. 34, n° 8, p. 1454-1460, oct. 2009.
- [287] A. Letamendia, J. López-Román, J. Bustamante-Munguira, et J. Herreros, « Digital periarterial sympathectomy in the management of post-traumatic Raynaud syndrome », *J. Vasc. Surg.*, oct. 2015.
- [288] K. Murata, S. Omokawa, Y. Kobata, Y. Tanaka, H. Yajima, et S. Tamai, « Long-term follow-up of periarterial sympathectomy for chronic digital ischaemia », *J. Hand Surg. Eur. Vol.*, vol. 37, n° 8, p. 788-793, oct. 2012.

- [289] W. H. Merritt, « Role and rationale for extended periarterial sympathectomy in the management of severe Raynaud syndrome: techniques and results », *Hand Clin.*, vol. 31, n° 1, p. 101-120, févr. 2015.
- [290] J. Bank, S. M. Fuller, G. I. Henry, et L. S. Zachary, « Fat grafting to the hand in patients with Raynaud phenomenon: a novel therapeutic modality », *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 133, n° 5, p. 1109-1118, mai 2014.
- [291] G. Simonini, A. Pignone, S. Generini, F. Falcini, M. M. Cerinic, S. Gabriele, P. Alberto, G. Sergio, F. Fernanda, et M. C. Marco, « Emerging potentials for an antioxidant therapy as a new approach to the treatment of systemic sclerosis », *Toxicology*, vol. 155, n° 1-3, p. 1-15, nov. 2000.
- [292] A. L. Herrick, F. Rieley, D. Schofield, S. Hollis, J. M. Braganza, et M. I. Jayson, « Micronutrient antioxidant status in patients with primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis », *J. Rheumatol.*, vol. 21, n° 8, p. 1477-1483, août 1994.
- [293] E. Rosato, F. Borghese, S. Pisarri, et F. Salsano, « Rosato, E., Borghese, F., Pisarri, S. & Salsano, F. The treatment with N-acetylcysteine of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers therapy in sclerodermic patients: a prospective observational study of 50 patients. Clin. Rheumatol. 28, 1379-1384 », *Clin. Rheumatol.*, vol. 28, n° 12, p. 1379-84, sept. 2009.
- [294] F. Salsano, C. Letizia, M. Proietti, C. Rossi, A. R. Proietti, E. Rosato, et S. Pisarri, « Significant changes of peripheral perfusion and plasma adrenomedullin levels in N-acetylcysteine long term treatment of patients with sclerodermic Raynauds phenomenon », *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, vol. 18, n° 4, p. 761-770, déc. 2005.
- [295] M. J. U. Correa, H. A. Mariz, L. E. C. Andrade, et C. Kayser, « Oral N-acetylcysteine in the treatment of Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial », *Rev. Bras. Reumatol. Engl. Ed.*, vol. 54, n° 6, p. 452-458, nov. 2014.
- [296] C. P. Denton, T. D. Bunce, M. B. Dorado, Z. Roberts, H. Wilson, K. Howell, K. R. Bruckdorfer, et C. M. Black, « Probulcol improves symptoms and reduces lipoprotein oxidation susceptibility in patients with Raynaud's phenomenon », *Rheumatol. Oxf. Engl.*, vol. 38, n° 4, p. 309-315, avr. 1999.
- [297] R. Appiah, S. Hiller, L. Caspary, K. Alexander, et A. Creutzig, « Treatment of primary Raynaud's syndrome with traditional Chinese acupuncture », *J. Intern. Med.*, vol. 241, n° 2, p. 119-124, févr. 1997.
- [298] O. Schlager, M. E. Gschwandtner, I. Mlekusch, K. Herberg, T. Frohner, M. Schillinger, R. Koppensteiner, et W. Mlekusch, « Auricular electroacupuncture reduces frequency and severity of Raynaud attacks », *Wien. Klin. Wochenschr.*, vol. 123, n° 3-4, p. 112-116, févr. 2011.
- [299] M. Hahn, A. Steins, M. Möhrle, A. Blum, et M. Jünger, « Is there a vasospasmolytic effect of acupuncture in patients with secondary Raynaud phenomenon? », *J. Dtsch. Dermatol. Ges. J. Ger. Soc. Dermatol. JDDG*, vol. 2, n° 9, p. 758-762, sept. 2004.
- [300] M. K. Karavidas, P.-S. Tsai, C. Yucha, A. McGrady, et P. M. Lehrer, « Thermal biofeedback for primary Raynaud's phenomenon: a review of the literature », *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*, vol. 31, n° 3, p. 203-216, sept. 2006.
- [301] B. Sporbeck, K. Mathiske-Schmidt, S. Jahr, D. Huscher, M. Becker, G. Riemekasten, I. Taufmann, G.-R. Burmester, S. Pögel, et A. Reissauer, « Effect of biofeedback and deep oscillation on Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: results of a controlled prospective randomized clinical trial », *Rheumatol. Int.*, vol. 32, n° 5, p. 1469-1473, mai 2012.
- [302] « WHO Monographs on Selected Medicinal Plants - Volume 1: Folium Ginkgo ». [En ligne]. Disponible sur:

- <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js2200e/18.html#Js2200e.18>. [Consulté le: 25-févr-2016].
- [303] « Haute Autorité de Santé - TANAKAN - TRAMISAL - GINKOGINK ». [En ligne]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1172470/fr/tanakan-tramisal-ginkogink](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1172470/fr/tanakan-tramisal-ginkogink). [Consulté le: 04-mars-2016].
- [304] « Haute Autorité de Santé - VITALOGINK ». [En ligne]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1121566/fr/vitalogink](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1121566/fr/vitalogink). [Consulté le: 04-mars-2016].
- [305] A. H. Muir, R. Robb, M. McLaren, F. Daly, et J. J. F. Belch, « The use of Ginkgo biloba in Raynaud's disease: a double-blind placebo-controlled trial », *Vasc. Med. Lond. Engl.*, vol. 7, n° 4, p. 265-267, 2002.
- [306] W.-S. Choi, C.-J. Choi, K.-S. Kim, J.-H. Lee, C.-H. Song, J.-H. Chung, S.-M. Ock, J.-B. Lee, et C.-M. Kim, « To compare the efficacy and safety of nifedipine sustained release with Ginkgo biloba extract to treat patients with primary Raynaud's phenomenon in South Korea; Korean Raynaud study (KOARA study) », *Clin. Rheumatol.*, vol. 28, n° 5, p. 553-559, mai 2009.
- [307] S. J. H. Bredie et M. C. Jong, « No Significant Effect of Ginkgo Biloba Special Extract EGb 761 in the Treatment of Primary Raynaud Phenomenon: A Randomized Controlled Trial », *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, vol. 59, n° 3, p. 215-221, mars 2012.
- [308] « Cold Laser Therapy », *Hands On Chiropractic and Massage*. [En ligne]. Disponible sur: <http://weadjustlives.com/services/cold-laser-therapy/>. [Consulté le: 02-avr-2016].
- [309] C. P. Denton, K. Howell, R. J. Stratton, et C. M. Black, « Long-term low molecular weight heparin therapy for severe Raynaud's phenomenon: a pilot study », *Clin. Exp. Rheumatol.*, vol. 18, n° 4, p. 499-502, août 2000.
- [310] M. al-Awami, M. Schillinger, T. Maca, S. Pollanz, et E. Minar, « Low level laser therapy for treatment of primary and secondary Raynaud's phenomenon », *VASA Z. Für Gefässkrankh.*, vol. 33, n° 1, p. 25-29, févr. 2004.
- [311] M. al-Awami, M. Schillinger, M. E. Gschwandtner, T. Maca, M. Haumer, et E. Minar, « Low level laser treatment of primary and secondary Raynaud's phenomenon », *VASA Z. Für Gefässkrankh.*, vol. 30, n° 4, p. 281-284, nov. 2001.
- [312] A. Kuryliszyn-Moskal, J. Kita, A. Dakowicz, S. Chwieńsko-Minarowska, D. Moskal, B. Kosztyła-Hojna, E. Jabłońska, et P. A. Klimiuk, « The influence of Multiwave Locked System (MLS) laser therapy on clinical features, microcirculatory abnormalities and selected modulators of angiogenesis in patients with Raynaud's phenomenon », *Clin. Rheumatol.*, vol. 34, n° 3, p. 489-496, mars 2015.
- [313] G. E. Kempson, D. Coggon, et E. D. Acheson, « Electrically heated gloves for intermittent digital ischaemia. », *Br. Med. J. Clin. Res. Ed*, vol. 286, n° 6361, p. 268, janv. 1983.
- [314] D. R. Stuart, « Portable electrically heated gloves », *Br. Med. J.*, vol. 1, n° 5644, p. 634-635, mars 1969.
- [315] G. D. Ko et D. Berbrayer, « Effect of ceramic-impregnated "thermoflow" gloves on patients with Raynaud's syndrome: randomized, placebo-controlled study », *Altern. Med. Rev. J. Clin. Ther.*, vol. 7, n° 4, p. 328-335, août 2002.
- [316] « Thermoflow FarInfrared Therapy Gloves ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.thermoflowrelief.com/thermoflow-gloves.html>. [Consulté le: 02-avr-2016].
- [317] D. Malenfant, M. Catton, et J. E. Pope, « The efficacy of complementary and alternative medicine in the treatment of Raynaud's phenomenon: a literature review and meta-analysis », *Rheumatol. Oxf. Engl.*, vol. 48, n° 7, p. 791-795, juill. 2009.

- [318] « Le syndrome de Raynaud - Association des Sclérodermiques de France ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.association-sclerodermie.fr/la-maladie/le-syndrome-de-raynaud.html>. [Consulté le: 28-sept-2015].
- [319] F. Joyal, « Enfin-l'hiver ». Sclérodermie Québec, 2007.
- [320] Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail, « Phénomène de Raynaud : Réponses SST », 31-déc-2015. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.cchst.com/oshanswers/diseases/raynaud.html>. [Consulté le: 31-déc-2015].
- [321] M. Iglesias Otero, M. Portela Romero, R. Bugarín González, et M. A. Ventura Victoria, « [Methylphenidate and secondary Raynaud's phenomenon] », *Semergen Soc. Esp. Med. Rural Generalista*, vol. 39, n° 6, p. 330-334, sept. 2013.
- [322] R. H. Syed et T. L. Moore, « Methylphenidate and dextroamphetamine-induced peripheral vasculopathy », *J. Clin. Rheumatol. Pract. Rep. Rheum. Musculoskelet. Dis.*, vol. 14, n° 1, p. 30-33, févr. 2008.
- [323] W. Goldman, R. Seltzer, et P. Reuman, « Association between treatment with central nervous system stimulants and Raynaud's syndrome in children: a retrospective case-control study of rheumatology patients », *Arthritis Rheum.*, vol. 58, n° 2, p. 563-566, févr. 2008.
- [324] T. Arinsoy, U. Derici, A. Yuksel, K. A. Reis, et S. Sindel, « Cyclosporine – a treatment and a rare complication: Raynaud's phenomenon », *Int. J. Clin. Pract.*, vol. 59, n° 7, p. 863-864, juillet 2005.
- [325] « CATAPRESSAN 0,15 mg cp séc - Vidal.fr ». [En ligne]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/Medicament/catapressan-3197-effets\\_indesirables.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/catapressan-3197-effets_indesirables.htm). [Consulté le: 23-févr-2016].
- [326] D. Schapira, A. M. Nahir, et N. Hadad, « Interferon-induced Raynaud's syndrome », *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 32, n° 3, p. 157-162, déc. 2002.
- [327] S. E. McGrath, A. Webb, et K. Walker-Bone, « Bleomycin-induced Raynaud's phenomenon after single-dose exposure: risk factors and treatment with intravenous iloprost infusion », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 31, n° 4, p. e51-52, févr. 2013.
- [328] Mohokum M., Hartmann P., et Schlattmann P., « The association of Raynaud syndrome with  $\beta$ -blockers: a meta-analysis. », *Angiology*, vol. 63, n° 7, oct. 2012.
- [329] Franssen C. , et, Wollersheim H., de Haan A., et Thien T., « The influence of different beta-blocking drugs on the peripheral circulation in Raynaud's phenomenon and in hypertension. », *J Clin Pharmacol*, vol. 32, n° 7, p. 652-9, juill. 1992.
- [330] Z. Csiki, I. Garai, A. H. Shemirani, G. Papp, K. S. Zsori, C. Andras, et M. Zeher, « The effect of metoprolol alone and combined metoprolol-felodipin on the digital microcirculation of patients with primary Raynaud's syndrome », *Microvasc. Res.*, vol. 82, n° 1, p. 84-87, juill. 2011.
- [331] K. M. Brown, S. J. Middaugh, J. A. Haythornthwaite, et L. Bielory, « The effects of stress, anxiety, and outdoor temperature on the frequency and severity of Raynaud's attacks: the Raynaud's Treatment Study », *J. Behav. Med.*, vol. 24, n° 2, p. 137-153, avr. 2001.
- [332] C. E. Black, N. Huang, P. C. Neligan, R. H. Levine, J. E. Lipa, S. Lintlop, C. R. Forrest, et C. Y. Pang, « Effect of nicotine on vasoconstrictor and vasodilator responses in human skin vasculature », *Am. J. Physiol. - Regul. Integr. Comp. Physiol.*, vol. 281, n° 4, p. R1097-R1104, oct. 2001.
- [333] « Doping Prevention: Le système nerveux central ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.doping-prevention.sp.tum.de/fr/substances-and-methods/stimulants/stimulants/central-nervous-system.html>. [Consulté le: 14-oct-2015].

- [334] M. Hughes, A. Snapir, J. Wilkinson, D. Snapir, F. M. Wigley, et A. L. Herrick, « Prediction and impact of attacks of Raynaud's phenomenon, as judged by patient perception », *Rheumatol. Oxf. Engl.*, vol. 54, n° 8, p. 1443-1447, août 2015.
- [335] B. M. Huisstede, P. Hoogvliet, W. D. Paulis, M. van Middelkoop, M. Hausman, J. H. Coert, et B. W. Koes, « Effectiveness of interventions for secondary Raynaud's phenomenon: a systematic review », *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, vol. 92, n° 7, p. 1166-1180, juill. 2011.
- [336] T. L. Levien, « Advances in the treatment of Raynaud's phenomenon », *Vasc. Health Risk Manag.*, vol. 6, p. 167, 2010.
- [337] T. Tingey, J. Shu, J. Smuczek, et J. Pope, « Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis », *Arthritis Care Res.*, vol. 65, n° 9, p. 1460-1471, sept. 2013.
- [338] P. G. de la P. Lefebvre, M. B. Nishishinya, C. A. Pereda, E. Loza, W. A. S. Giraldo, J. A. R. Ivorra, P. Carreira, I. Rúa-Figueroa, J. M. Pego-Reigosa, et S. Muñoz-Fernández, « Efficacy of Raynaud's phenomenon and digital ulcer pharmacological treatment in systemic sclerosis patients: a systematic literature review », *Rheumatol. Int.*, vol. 35, n° 9, p. 1447-1459, avr. 2015.
- [339] P. Moinzadeh, G. Riemekasten, E. Siegert, G. Fierlbeck, J. Henes, N. Blank, I. Melchers, U. Mueller-Ladner, M. Frerix, et al., « Vasoactive Therapy in Systemic Sclerosis: Real-life Therapeutic Practice in More Than 3000 Patients », *J. Rheumatol.*, vol. 43, n° 1, p. 66-74, janv. 2016.



# Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr/>



## DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : VAN DEN BERGHE CHARLINE

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 26 05 2016 à 18 h 15 Amphithéâtre ou salle : Cune

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : KAMBIA Prénom : Nicolas

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 05/04/2016

Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : GRESSIER Prénom : Bernard

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 05/04/2016

Signature:

**Professeur B. GRESSIER**  
**Professeur des Universités**  
**Praticien Hospitalier**

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen  
  
D. CUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2015/2016

**Nom :** VANDENBERGHE  
**Prénom :** Charline

**Titre de la thèse :** APPROCHE PHYSIOPATHOLOGIQUE POUR UNE PRISE EN CHARGE OPTIMALE DU PHENOMENE DE RAYNAUD

**Mots-clés :** Phénomène de Raynaud, physiopathologie, vasospasme, acrosyndrome, froid, ischémie, doigts, extrémités, traitements

---

**Résumé :**

Le Phénomène de Raynaud (RP) est un acrosyndrome vasculaire fréquent qui se manifeste par un vasospasme des extrémités, déclenché par une exposition au froid ou à un stress émotionnel. Sa physiopathologie est complexe et encore peu connue. Elle fait intervenir plusieurs mécanismes dont le tonus vasculaire, la stimulation neuronale et le système endothélial. La prise en charge du RP débute par la mise en place de mesures préventives permettant d'éviter le déclenchement des vasospasmes. Dans les cas graves de RP, une prise en charge pharmacologique doit être envisagée et adaptée à chaque patient. Plusieurs options thérapeutiques sont proposées à ce jour avec une efficacité modérée. L'étude de la physiopathologie du RP a par ailleurs mis en évidence de nouvelles pistes thérapeutiques prometteuses sur lesquelles les recherches doivent se poursuivre.

---

**Membres du jury :**

**Président :** M. Bernard GRESSIER,  
Professeur de Pharmacologie à la Faculté des Sciences  
Pharmaceutiques et Biologiques de Lille,  
Praticien Hospitalier à Armentières.

**Assesseur :** M. Nicolas K. KAMBIA,  
Maître de Conférences en Pharmacologie à la Faculté des  
Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

**Membre extérieur :** M. Eric MOREAU,  
Pharmacien,  
Directeur Qualité à Saint-Amand-Les-Eaux.