

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

**Soutenue publiquement le 11 juillet 2025
Par Mme SIX Léa**

**Phénomène de Raynaud :
physiopathologie, diagnostic et prise en charge**

Membres du jury :

Président : Monsieur **CARNOY Christophe**, Professeur des Universités, Laboratoire d'Immunologie, Faculté de pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Madame **DEMARET Julie**, Maître de Conférences en Immunologie – Praticien hospitalier, CHU de Lille, Faculté de pharmacie de Lille

Membre extérieur : Madame **COLLET Aurore**, Médecin interniste, CHU de Lille

Membre extérieur : Madame **MOREAU Clarisse**, Docteur en pharmacie, pharmacie du Centre à Nieppe

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 3/136

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 4/136

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 5/136

Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85

 Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 6/136

M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86
----	---------	---------	------------------	----

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 7/136

Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 8/136

Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 9/136

M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 10/136

M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEQUI	Mohamed	Chimie Organique	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 11/136

Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour
2.3		15/11/2024	Mise à jour
2.4		18/02/2025	Mise à jour



UFR3S-Pharmacie

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



Remerciements

En préambule, il me tient à cœur de remercier toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à l'accomplissement de ce travail.

A ma directrice de thèse, Madame Demaret Julie, je vous remercie sincèrement pour votre précieux accompagnement tout au long de cette thèse : votre implication, vos multiples relectures, vos conseils et vos encouragements. C'est en grande partie grâce à vous que j'ai pu mener à bien ce travail. J'en suis très reconnaissante.

A mon président de jury, Monsieur Carnoy Christophe, je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. Je tiens également à exprimer ma gratitude pour les cours que vous m'avez enseignés tout au long de ce cursus pharmaceutique. Recevez l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon plus grand respect.

A Madame Collet Aurore, je vous remercie pour votre précieuse aide sur la partie concernant la prise en charge pharmacologique. Je suis honorée de vous compter parmi les membres de ce jury.

A Madame Moreau Clarisse, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Je tiens également à vous remercier de m'avoir accueillie au sein de votre officine pour effectuer le stage de sixième année. Grâce à vous, j'ai pu bénéficier d'un cadre de travail idéal pour approfondir mes connaissances et développer mes compétences.

A toute l'équipe de la pharmacie du Centre à Nieppe, merci pour tout ce que j'ai pu apprendre à vos côtés. Merci de m'avoir encouragée et soutenue durant le stage.

A mes parents et à mon frère, merci pour votre soutien, votre présence à mes côtés et votre patience pendant ces années d'études. Merci de m'avoir donné les moyens pour pouvoir m'épanouir dans ce beau métier de pharmacien, et de manière générale dans ma vie. Je suis profondément reconnaissante de tout ce que vous faites pour moi.

A ma famille et à ma belle-famille, merci à tous pour votre soutien et vos encouragements.

A Romain, merci pour ta présence et l'amour que tu me portes au quotidien, depuis déjà plus de sept ans. Merci de m'avoir supportée tout au long de ces études, et en particulier merci pour ton réconfort durant les périodes d'examens qui n'ont pas toujours été faciles. Aujourd'hui, une page se tourne ; c'est le début d'une nouvelle vie ensemble, pleine de projets.

A Solène, Lisa et Lohann, merci d'avoir été présents durant ces années d'études. Vous avez été un pilier dans les bons comme dans les mauvais moments. Une petite mention particulière à Lisa, la binôme avec qui j'ai passé de nombreuses épreuves stressantes ; nous pouvons être fières du parcours que l'on a fait. Désormais, de nouvelles aventures nous attendent.

A Mathilde, Juliette et Théo, merci pour votre présence à mes côtés durant cette dernière année. Malheureusement, nous nous sommes rencontrés tard dans ce cursus pharmaceutique, mais ce n'est que le début d'une belle amitié.

Aux autres amis de la faculté de pharmacie, Mélina, Alice, Anthony et Matthias, merci pour les excellentes soirées et les post-partiels passés ensemble.

A Aurélie, merci pour tes encouragements et tes précieux conseils durant ces six années.

A Ophélie, merci de m'avoir fait penser à ce sujet de thèse. Sans toi, cette idée me serait peut être venue trop tard.

A Clémence et Lucie, merci pour votre soutien depuis le lycée. La distance créée par les études n'efface pas cette belle amitié.

A tous mes autres amis, je vous remercie profondément pour tous les bons moments passés ensemble et tous ceux à venir.

Enfin, je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à mon épanouissement professionnel et personnel.

Table des matières

Liste des abréviations.....	20
Liste des figures.....	22
Liste des tableaux.....	24
Introduction.....	25
PARTIE 1 : Généralités sur le phénomène de Raynaud.....	26
I. Définition.....	26
II. Histoire	26
III. Epidémiologie.....	27
IV. Les deux formes de phénomène de Raynaud	28
A. La forme primitive	28
a. Terrain de survenue et évolution.....	28
b. Facteurs déclenchant les crises et favorisant la maladie de Raynaud.....	29
B. La forme secondaire.....	29
a. Terrain de survenue et évolution.....	29
b. Etiologies	29
PARTIE 2 : Physiologie et physiopathologie	40
I. Physiologie	40
A. La microcirculation	40
B. Le système sympathique.....	41
C. Le tonus musculaire des vaisseaux sanguins	41
II. Physiopathologie	42
A. Anomalies vasculaires	43
a. Anomalies vasculaires fonctionnelles	43
b. Anomalies vasculaires structurelles	44
B. Anomalies de la neurorégulation.....	44
a. Anomalies périphériques	44
b. Anomalies centrales	46
C. Anomalies intravasculaires	46
PARTIE 3 : Clinique et diagnostic.....	48
I. Clinique.....	48
A. Trois phases.....	48
B. Complications.....	49
II. Diagnostic.....	50
A. Diagnostic du phénomène de Raynaud	50
a. Interrogatoire	50

b.	Examen clinique	50
c.	Examens complémentaires	53
B.	Récapitulatif du diagnostic différentiel entre le phénomène de Raynaud primaire et le phénomène de Raynaud secondaire	56
C.	Diagnostic de la sclérodermie systémique.....	57
D.	Diagnostic différentiel des autres acrosyndromes	58
a.	Érythrealgie (ou érythroméalgie).....	58
b.	Acrocyanose essentielle	59
c.	Engelure.....	60
d.	Ischémie digitale permanente	61
e.	Algorithme de diagnostic face à un acrosyndrome vasculaire	63
Partie 4 :	Prise en charge.....	64
I.	Conseils hygiéno-diététiques	64
A.	Protection contre le froid	64
a.	Protection du corps	64
b.	Protection des extrémités	65
c.	Autres mesures de protection contre le froid	66
B.	Gestion du stress et de l'anxiété	66
C.	Conseils nutritionnels.....	67
D.	Conseils concernant l'activité professionnelle.....	67
E.	Autres conseils	68
F.	Gestion d'un vasospasme des extrémités.....	68
II.	Prise en charge pharmacologique.....	68
A.	Stratégie thérapeutique	68
B.	Inhibiteurs calciques.....	70
a.	Indication dans le phénomène de Raynaud.....	70
b.	Mécanisme d'action	70
c.	Posologie	70
d.	Principaux effets indésirables et principales contre-indications	71
e.	Conditions de prescription et de délivrance	71
f.	Études cliniques.....	71
C.	Antagonistes des récepteurs adrénergiques	72
a.	Indication dans le phénomène de Raynaud.....	72
b.	Mécanisme d'action	72
c.	Posologie	72
d.	Principaux effets indésirables et principales contre-indications	73
e.	Conditions de prescription et de délivrance	73

f.	Études cliniques.....	73
D.	Analogues de la prostacycline.....	74
a.	Indication dans le phénomène de Raynaud.....	74
b.	Mécanisme d'action	75
c.	Posologie	75
d.	Principaux effets indésirables et principales contre-indications	76
e.	Conditions de prescription et de délivrance	76
f.	Études cliniques.....	76
E.	Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5.....	78
a.	Indication dans le phénomène de Raynaud.....	78
b.	Mécanisme d'action	78
c.	Posologie	78
d.	Principaux effets indésirables et principales contre-indications	79
e.	Conditions de prescription et de délivrance	79
f.	Études cliniques.....	79
F.	Antagonistes des récepteurs de l'endothéline	79
a.	Indication dans le phénomène de Raynaud.....	79
b.	Mécanisme d'action	80
c.	Posologie	80
d.	Principaux effets indésirables et principales contre-indications	81
e.	Conditions de prescription et de délivrance	81
f.	Études cliniques.....	81
G.	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	82
a.	Indication dans le phénomène de Raynaud.....	82
b.	Mécanisme d'action	82
c.	Posologie	82
d.	Principaux effets indésirables et principales contre-indications	83
e.	Conditions de prescription et de délivrance	83
f.	Études cliniques.....	83
H.	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	83
a.	Indication dans le phénomène de Raynaud.....	83
b.	Mécanisme d'action	84
c.	Posologie	84
d.	Principaux effets indésirables et principales contre-indications	84
e.	Conditions de prescription et de délivrance	84
f.	Études cliniques.....	84
I.	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	85

a.	Indication dans le phénomène de Raynaud.....	85
b.	Mécanisme d'action	85
c.	Posologie	85
d.	Principaux effets indésirables et principales contre-indications	86
e.	Conditions de prescription et de délivrance	86
f.	Études cliniques.....	86
J.	Statines.....	87
a.	Indication dans le phénomène de Raynaud.....	87
b.	Mécanisme d'action	87
c.	Posologie	87
d.	Principaux effets indésirables et principales contre-indications	87
e.	Conditions de prescription et de délivrance	88
f.	Études cliniques.....	88
K.	Récapitulatif des études cliniques.....	89
III.	Prise en charge des patients réfractaires aux traitements pharmacologiques ...	95
A.	Intérêt de la toxine botulique de type A.....	95
B.	Prise en charge chirurgicale	97
a.	Sympathectomie	97
1.	Sympathectomie thoracique	97
2.	Sympathectomie digitale locale	98
3.	Reconstruction artérielle.....	99
b.	Grefe de graisse	99
c.	Chirurgie d'amputation	100
IV.	Médecines alternatives et complémentaires	100
A.	L'homéopathie	100
B.	La phytothérapie	101
a.	Le gingko.....	101
b.	Autres plantes	103
1.	L'ail	104
2.	Le chrysanthellum	105
C.	L'aromathérapie.....	105
D.	Les acides gras essentiels	106
a.	L'huile d'onagre.....	106
b.	L'huile de foie de morue	107
E.	Les antioxydants.....	108
F.	Le biofeedback	109

G. L'acupuncture.....	110
H. La thérapie au laser de faible intensité	111
I. Les gants thérapeutiques	112
J. Les cures thermales.....	112
V. Le rôle du pharmacien.....	114
Conclusion	116
Annexe 1 : Traduction française du Raynaud's Condition Score (RCS).....	117
Annexe 2 : Carte de Signal Patient, tracleer®	118
Bibliographie	119

Liste des abréviations

AAN : anticorps antinucléaires
AAV : anastomose artério-veineuse
Ag II : angiotensine II
ALAT : alanine aminotransférase
AMM : autorisation de mise sur le marché
ARA II : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
ASAT : aspartate aminotransférase
ASI : activité sympathomimétique intrinsèque
BTP : bâtiments et travaux publics
BTX-A : botulinum toxin type A, toxine botulique de type A
BTX-B : botulinum toxin type B, toxine botulique de type B
cAMP : adénosine monophosphate cyclique
CBD : cannabidiol
cGMP : guanosine monophosphate cyclique
CGRP : calcitonin gene-related peptides, peptide lié au gène de la calcitonine
CML : cellules musculaires lisses
CPK : créatine phosphokinase
CRP : protéine C réactive
CVM : chlorure de vinyle monomère
DHA : acide docosahexaénoïque
ECG : électrocardiogramme
EDHF : endothelium derived hyperpolarizing factor, facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium
EFR : exploration fonctionnelle respiratoire
EPA : acide eicosapentaénoïque
EROs : espèces réactives à l'oxygène
ETP : éducation thérapeutique du patient
ET-1 : endothéline 1
EULAR : european league against rheumatism, ligue européenne contre le rhumatisme
GABA : acide gamma-aminobutyrique
HMG-CoA : hydroxyméthylglutaryl-coenzyme A
HMG-CoA réductase : hydroxyméthylglutaryl-coenzyme A réductase
HTA : hypertension artérielle
HTAP : hypertension artérielle pulmonaire
ICAM-1 : intercellular adhesion molecule-1, molécule d'adhésion intercellulaire-1
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase
IMC : indice de masse corporelle
iPDE-5 : inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5
ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
IV : intraveineuse
LDL : low density lipoproteins, lipoprotéines de faible densité
LLLT : low-level laser therapy, thérapie au laser de faible intensité
LP : libération prolongée
MLCK : myosin light-chain kinase, kinase des chaînes légères de myosine
MLCP : myosin light-chain phosphatase, phosphatase des chaînes légères de myosine
MR : maladie de Raynaud

NAC : N-acétylcystéine
NFS : numération formule sanguine
NO : monoxyde d'azote, oxyde nitrique
NOS : oxyde nitrique synthase
PDE-5 : phosphodiesterase de type 5
PGI2 : prostacycline
PTK : protéine tyrosine kinase
PVC : polychlorure de vinyle
RAMP : receptor activity-modifying proteins, protéine de modification de l'activité du récepteur
RCP : résumé des caractéristiques du produit
RCS : raynaud's condition score
RCT : randomized controlled trial, essai contrôlé randomisé
RGO : reflux gastro-œsophagien
RP : phénomène de Raynaud
SCC : syndrome du canal carpien
ScS : sclérodermie systémique
SERT : serotonin transporter, transporteur de la sérotonine
SMP : syndrome myéloprolifératif
SR : syndrome de Raynaud
STTB : syndrome de la traversée thoraco-brachiale
sVCAM-1 : soluble vascular cell adhesion molecule-1, molécule soluble d'adhésion des cellules vasculaires-1
TDH : trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité
THC : tétrahydrocannabinol
TOC : trouble obsessionnel compulsif
TSH : thyroid stimulating hormon, thyroïdostimuline
TXA2 : thromboxane A2
t-PA : tissue plasminogen activator antigen, activateur tissulaire du plasminogène
VS : versus

Liste des figures

Figure 1 : Éminence hypothénar - Figure adaptée de [74]

Figure 2 : Anévrisme de l'artère ulnaire - Figure adaptée de [75]

Figure 3 : Syndrome du canal carpien [79]

Figure 4 : Défilé costo-claviculaire [81]

Figure 5 : La microcirculation cutanée quand il fait chaud [84]

Figure 6 : La microcirculation cutanée quand il fait froid [84]

Figure 7 : Régulation de la contraction musculaire via l'action de la MLCK et de la MLCP [87]

Figure 8 : CGRP [92]

Figure 9 : Mécanisme de relaxation induit par le CGRP [93]

Figure 10 : Diagramme récapitulatif de la physiopathologie du phénomène de Raynaud

Figure 11 : Phases syncopale (A), cyanique (B), hyperhémique (C) [98]

Figure 12 : Schémas représentant les trois phases de coloration des doigts [99, 100]

Figure 13 : Ulcère digital [104]

Figure 14 : Nécrose digitale [105]

Figure 15 : Syndrome de Raynaud dans le cadre d'une sclérodermie : ischémie asymétrique et incomplète, doigts boudinés, télangiectasies [13]

Figure 16 : Manœuvre d'Allen [107]

Figure 17 : Test de Tinel [109]

Figure 18 : Test de Phalen [109]

Figure 19 : Test de Durkan [110]

Figure 20 : Manœuvre du chandelier [113]

Figure 21 : La capillaroscopie péri-unguéale [115]

Figure 22 : Hémorragies du lit capillaire sous unguéal visibles à l'œil nu avec hypertrophie de la cuticule [5]

Figure 23 : Érythermalgie (érythromélagie) [107]

Figure 24 : Acrocyanose avec hyperhidrose [107]

Figure 25 : Engelures multiples [107]

Figure 26 : Ischémie digitale permanente [124]

Figure 27 : Hémorragies sous-unguéales en flammèches [125]

Figure 28 : Algorithme de diagnostic face à un acrosyndrome vasculaire [107]

Figure 29 : Mécanisme d'action de la toxine botulique de type A (BOTOX[®]) [195]

Figure 30 : Schéma représentant le fonctionnement du biofeedback [243]

Liste des tableaux

Tableau 1 : Tableau récapitulatif du diagnostic différentiel du phénomène de Raynaud primaire et du phénomène de Raynaud secondaire [3, 5, 13]

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des études cliniques [126, 147, 148, 154, 155, 157, 158, 162, 163, 164, 165, 166, 171, 172, 173, 174, 180, 183, 184, 187, 188, 189]

Introduction

Le phénomène de Raynaud (RP) est un acrosyndrome vasculaire paroxystique qui se manifeste par un vasospasme, associé à un changement de couleur de la peau des extrémités, en particulier des mains et des pieds. Il fait souvent suite à une exposition au froid ou à un stress émotionnel.

On distingue deux formes de RP.

Tout d'abord, la forme primaire, appelée maladie de Raynaud (MR). Cette forme idiopathique est la plus fréquente puisqu'elle représente 80 - 90 % des RP. Elle débute généralement entre 10 et 20 ans. Bien qu'étant bénigne, elle entraîne une gêne fonctionnelle et esthétique qui peut altérer la vie quotidienne, en particulier durant la période hivernale. Sa prise en charge consiste, le plus souvent, en une modification du mode de vie et en la mise en place de mesures préventives permettant d'éviter le déclenchement des vasospasmes.

Ensuite, la forme secondaire, nommée syndrome de Raynaud (SR), est quant à elle moins courante mais beaucoup plus sévère. De très nombreuses étiologies peuvent être à l'origine de ce syndrome : médicaments, toxiques et diverses pathologies. Plus qu'une simple gêne, de nombreuses complications peuvent survenir : ulcérations, voire nécroses des extrémités. Une prise en charge pharmacologique adaptée est alors nécessaire et s'ajoute à la modification du mode de vie.

Ce phénomène est plus fréquent que ce que l'on pense. En effet, il touche 5 % de la population française, avec une majorité féminine. Toutefois, il existe de très nombreuses personnes qui subissent ce phénomène, notamment la forme primaire, mais qui n'ont pas été diagnostiquées.

Bien que le RP fût découvert au XIXème siècle, la physiopathologie n'est pas encore totalement élucidée. Ainsi, la prise en charge pharmacologique n'est pas optimale. En effet, à ce jour, seuls quatre médicaments disposent de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France pour traiter le syndrome de Raynaud. De nombreux progrès sont encore à faire.

Dans cet écrit, nous verrons dans un premier temps quelques généralités sur le phénomène de Raynaud. Ensuite, nous nous attarderons sur la physiopathologie, avant de voir la clinique et le diagnostic. Enfin, nous terminerons par la prise en charge du patient et le rôle du pharmacien.

PARTIE 1 : Généralités sur le phénomène de Raynaud

I. Définition

Le phénomène de Raynaud est un acrosyndrome vasculaire paroxystique, c'est-à-dire un trouble de la circulation sanguine caractérisé par une contraction passagère des petits vaisseaux entraînant un arrêt brutal, transitoire et réversible de la circulation sanguine des artérioles. Cela engendre ainsi une privation de l'apport en sang et en oxygène qui est responsable des symptômes. [1] [2]

Cette crise pouvant durer de quelques minutes à plusieurs dizaines de minutes (durée moyenne : vingt minutes), se manifeste préférentiellement au niveau des extrémités : majoritairement au niveau des doigts, mais elle peut également toucher les orteils, le nez et les oreilles. [3]

Le RP survient le plus souvent à la suite d'une exposition au froid (sortie en extérieur, contact avec de l'eau ou une surface froide) ou d'un changement de température (passage dans un lieu climatisé). Il peut également se déclencher lors d'une émotion forte ou d'un stress. [4] [5]

II. Histoire

Le 25 février 1862, Maurice-Auguste-Gabriel Raynaud obtient son doctorat en médecine à Paris avec sa thèse intitulée « De l'asphyxie locale et de la gangrène symétrique des extrémités ». À l'occasion de ce travail, l'auteur introduit pour la première fois le concept de vasomotricité et décrit une maladie au travers du cas d'une jeune femme qui « sous l'influence d'un froid même très modéré, et même au plus fort de l'été, (...) voit ses doigts devenir exsangues, complètement insensibles, et d'une couleur blanc jaunâtre. Ce phénomène arrive souvent sans raison, dure un temps variable, et se termine par une période de réaction très douloureuse, pendant laquelle la circulation se rétablit peu à peu et revient à l'état normal ». [6] La terminologie « maladie de Raynaud » a ainsi été utilisée jusqu'à ce qu'un médecin anglais, Jonathan Hutchinson montre qu'il existe en réalité de multiples facteurs étiologiques en cause et a suggéré « de ne pas se hâter à invoquer l'influence de la moelle ou du cerveau car le froid peut agir directement ». C'est ainsi qu'est introduit le terme de « phénomène de Raynaud » en 1893. [7]

En 1911, Alice Hamilton, pionnière américaine de la médecine du travail aux Etats-Unis décrit pour la première fois en Amérique du Nord, une maladie qui présente des symptômes similaires attribuables à l'exposition aux vibrations d'outils mécaniques. Cette maladie est connue sous plusieurs noms : syndrome des vibrations du système main-bras, phénomène de Raynaud d'origine professionnelle, syndrome du doigt mort, trouble vasospastique d'origine traumatique et maladie des mains blanches. [8]

En 1932, Edgar Allen et George Brown, deux scientifiques, ont différencié une forme primitive de ce phénomène appelée maladie de Raynaud et une forme secondaire à une autre pathologie, une conduite à risque ou à la prise de médicaments, appelée syndrome de Raynaud [9]. Ils rédigent six critères de diagnostic clinique permettant de différencier les phénomènes ischémiques causés directement et exclusivement par une hyperréaction

vasomotrice au froid, des artériopathies distales oblitérantes. Ces critères considérés comme nécessaires et suffisants sont :

1. La survenue paroxystique avec décoloration suite à une exposition au froid ou à une émotion
2. La bilatéralité et la symétrie des phases syncopales
3. La conservation des pouls artériels
4. L'absence de complication ischémique et de nécrose
5. L'absence de maladie sous-jacente
6. Un recul évolutif de deux ans sans complication

En 1934, Léo Langeron, médecin français, confirme les trois termes :

- Phénomène de Raynaud : symptômes pour tous les acrosyndromes paroxystiques ischémiques digitaux, spontanément réversibles, favorisés par le froid, quel qu'en soit le mécanisme étiopathogénique
- Maladie de Raynaud : terme qui s'applique aux seuls acrosyndromes primitifs
- Syndrome de Raynaud : terme qui s'applique aux acrosyndromes secondaires, dont le mécanisme étiologique a pu être individualisé

Depuis cette date, la terminologie est restée inchangée.

À partir de 1976, la capillaroscopie s'impose comme un outil diagnostique très performant pour identifier les formes primitives. Un septième critère est donc ajouté à ceux d'Allen et de Brown : la normalité de la capillaroscopie péri-unguéale qui confirme l'absence de microangiopathie organique. [7]

III. Epidémiologie

Le RP est l'acrosyndrome le plus fréquent, toutefois sa prévalence est très variable. Elle est fonction de divers paramètres : sexe, âge, origine ethnique, climat de la région considérée, profession, etc.

En France, environ 5 % de la population est atteinte par le RP. On constate une prédominance féminine. En effet, on estime que 3 à 12 % des hommes et 6 à 20 % des femmes souffrent d'une des formes de RP [1]. Cette disparité est d'autant plus marquée pour le RP primitif avec un sex-ratio de 4 femmes pour 1 homme. [3] [6]

La forme primitive est majoritaire puisqu'elle représente 80 - 90 % des RP. Cette forme 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. Ces patients peuvent voir leurs crises disparaître en vieillissant, avec un taux d'extinction de 3 % par an. [4] [10]

La forme secondaire représente donc environ 10 - 20 % des cas de RP. Elle peut se manifester à tout âge, mais cela varie en fonction de la maladie associée. Généralement, elle débute après 40 ans. [5]

La prévalence est augmentée dans les régions froides puisque le froid est un facteur majeur déclencheur du RP. D'un point de vue épidémiologique, une seule étude a à ce jour tenté d'analyser la relation entre prévalence du RP et climat : « Prévalence du phénomène de

Raynaud et analyse climatologique en région nantaise ». Cette étude a été menée entre mai 2011 et mars 2012 sur des patients âgés de 10 à 80 ans. En accord avec les données de la littérature, la prévalence du RP était corrélée à des températures hivernales basses. [11]

Une autre étude française a été effectuée dans les Pays de la Loire. Celle-ci se penche davantage sur les risques liés au travail. La population de l'étude comprenait 3 710 travailleurs (2 161 hommes, 1 549 femmes, âge moyen : 38,7 ans). Au total, 87 cas de RP (56 femmes, 31 hommes) ont été diagnostiqués. Parmi les facteurs liés au travail qui étaient étudiés, le RP était associé à l'exposition à l'environnement froid ou aux objets (OR 2,1 (1,0 à 4,5)), à une forte répétitivité de la tâche (OR 1,7 (1,0 à 2,7)), à une forte demande psychologique au travail (OR 1,7 (1,0 à 2,7)) et à un faible soutien de la part des superviseurs (OR 2,3 (0,4 à 3,7)). La conclusion a donc été que les conditions de travail ont un impact sur le RP, notamment les conditions psychosociales qui ont un rôle important dans le déclenchement du RP. [12]

IV. Les deux formes de phénomène de Raynaud

On distingue deux formes de phénomène de Raynaud : la forme primitive appelée maladie de Raynaud et la forme secondaire appelée syndrome de Raynaud.

A. La forme primitive

a. Terrain de survenue et évolution

La forme primitive, nommée maladie de Raynaud est la forme la plus fréquente (80 - 90 % des phénomènes de Raynaud), surtout chez les jeunes femmes (prévalence de 6 % chez les femmes entre 25 et 40 ans). Heureusement, elle est bénigne dans la plupart des cas. [3] [13] [14]

Généralement, cette forme débute dans l'adolescence et s'atténue avec les années.

La MR est idiopathique puisque l'on ne connaît pas la cause de celle-ci. C'est pour cette raison que le diagnostic se fait par élimination des étiologies secondaires. [13] Toutefois, on observe une influence de la génétique puisque dans près d'un quart des cas, il existe un antécédent familial de premier degré. Des études génétiques ont été effectuées mais n'ont pas permis d'identifier formellement un ou plusieurs gènes potentiellement responsables de la pathologie ; seule une région génomique d'intérêt a été identifiée sur le bras court du chromosome 3. De plus, l'analyse généalogique a révélé que la transmission se fait majoritairement selon un mode autosomique dominant, c'est-à-dire qu'une seule copie du gène malade, chez la mère ou chez le père, peut suffire pour que la maladie s'exprime. Néanmoins, compte tenu de la physiopathologie multifactorielle, les méthodes de génétique moléculaire qui ont pour but de déterminer un ou plusieurs gènes de prédisposition sont difficiles à mettre en place. [15]

De plus, il existe une relation épidémiologique significative entre la migraine et la maladie de Raynaud : la fréquence de la migraine varie entre 15,3 % et 32,6 % chez les patients souffrant d'une maladie de Raynaud, contre 7 % en moyenne chez les témoins. A ce sujet, l'étude menée par Williams et al. sur 1 102 paires de jumeaux suggère un facteur génétique commun prédisposant à la migraine, la maladie de Raynaud, l'hypertension artérielle et l'angor spastique. [16]

b. Facteurs déclenchant les crises et favorisant la maladie de Raynaud

Bien qu'aucune cause ne soit réellement identifiée dans cette forme de RP, il y a tout de même des facteurs déclenchant les crises : le froid (recrudescence hivernale, amélioration estivale), l'humidité, le stress et les émotions fortes. Par ailleurs, il y a également des facteurs favorisant le RP de par un phénomène de vasoconstriction : le tabac, certains médicaments (β -bloquants, et anti-migraineux : dérivés de l'ergot de seigle et triptans), ainsi que les boissons et aliments contenant de la caféine (café, thé vert, fèves de cacao, boissons énergisantes, boissons au cola, guarana, maté, etc.). [2] [5]

B. La forme secondaire

a. Terrain de survenue et évolution

La forme secondaire, nommée syndrome de Raynaud est beaucoup moins fréquente (10 - 20 % des phénomènes de Raynaud) mais est plus sévère que la forme primitive.

Elle touche autant les hommes que les femmes et se manifeste à tout âge, bien qu'il y ait dans la majorité des cas un début de la pathologie après 40 ans. De plus, le SR s'aggrave au fur et à mesure des années.

Les crises sont plus sévères et peuvent se manifester aussi bien en période hivernale qu'estivale. [4] [5] [14]

b. Etiologies

A l'inverse de la forme primitive, de très nombreuses étiologies peuvent être à l'origine du SR. On peut catégoriser ces différentes causes et établir une liste qui n'est pas exhaustive.

Causes médicamenteuses :

- **β -bloquants** : cause iatrogène la plus fréquente, quel que soit le mode d'administration (même par voie oculaire via la diffusion dans la circulation générale après absorption du collyre par la muqueuse). Ils sont contre-indiqués en cas de RP. Parmi les β -bloquants, on distingue les β -bloquants cardiosélectifs et les β -bloquants non cardiosélectifs. Certains d'entre eux ont une activité sympathomimétique intrinsèque (ASI) permettant de limiter les effets vasculaires. Par exemple : le propranolol et le nadolol sont non sélectifs et sans ASI. Par conséquent, ils ont un effet important sur le SR. Toutefois, le labétalol et le carvedilol sont certes non sélectifs et sans ASI, mais ils présentent une action α -bloquante au niveau des vaisseaux et ont donc un intérêt dans les acrosyndromes.

Il existe de nombreux médicaments contenant un β -bloquant : acébutolol (sectral®), aténolol (tenoretic®, tenormine®), bisoprolol (cardensiel®, cosimpriel®, détensiel®, lodoz®), bétaxolol (betoptic®, kerlone®), cartéolol (cartéol®), carvedilol (carvécoral®, kredex®), céliprolol (célectol®), esmolol (brevibloc®, esmocard®), labétalol (trandate®), landiolol (rapibloc®), lévobunolol (betagan®), métoprolol succinate (logimax®, selozok®), métoprolol tartrate (lopressor®, seloken®), nadolol (corgard®), nébivolol (co-nébilox®, nébilox®, temerit®, temeritduo®), pindolol (visken®), propranolol (hemangiol®, karnodyl®), sotalol (sotalex®), timolol (azarga®, combigan®, cosidime®, cosopt®, costec®, dualkopt®, duotrav®, ecbirio®, filiop®, fixapost®, ganfort®, geltim®,

kilatim®, kivizidiale®, moducren®, timabak®, timacor®, timoptol®, xalacom®). Ces molécules sont indiquées dans diverses pathologies : hypertension artérielle, hypertension oculaire, angor stable chronique, prévention secondaire post-infarctus, arythmie, migraine, etc. [4] [5] [6] [9] [13] [14] [17] [18] [19]

- **Ergot de seigle et dérivés** : utilisés comme antimigraineux, ils sont également contre-indiqués en cas de RP. L'ergotamine est à la fois agoniste α_1 adrénergique et agoniste des récepteurs 5HT_{1B} / D de la sérotonine. Elle entraîne donc une inhibition de la libération des neuropeptides inflammatoires (substance P ; peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP)) et une vasoconstriction permettant ainsi d'enrayer la vasodilatation douloureuse à l'origine des migraines. Cette substance active est présente dans la spécialité gynergène caféiné®.
La dihydroergotamine peut aussi induire cette réaction, mais à un moindre degré car son activité et sa toxicité sont moindres. Cette molécule se trouve dans une spécialité qui s'administre par voie nasale : diergo-spray®. [4] [5] [6] [9] [13] [14] [17] [18] [20] [21]
- **Triptans** : utilisés principalement comme antimigraineux. Ils ont le même mécanisme d'action que l'ergot de seigle et ses dérivés, ce qui explique qu'ils sont eux aussi contre-indiqués en cas de RP. A ce jour, sept triptans ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché : almotriptan (almogran®), élétriptan (relpax®), frovatriptan (tigreat®), naratriptan (naramig®), rizatriptan (maxalt®, maxaltlyo®), sumatriptan (imigrane®), zolmitriptan (zomig®, zomigoro®). [4] [5] [6] [9] [20] [21]
- **Bromocriptine** (parlodel®) : agoniste dopaminergique dérivé de l'ergot de seigle indiqué dans la maladie de Parkinson. Avec ce traitement, un RP peut survenir rapidement lors de l'initiation et disparaître dans les trois semaines suivant l'interruption du traitement. [4] [6] [13] [22]
- **Sympathomimétiques** utilisés en tant que vasoconstricteurs dans le traitement du rhume, ils peuvent favoriser l'apparition d'un SR en cas d'utilisation abusive. Ils sont déconseillés de manière générale et d'autant plus s'il y a un RP. Quelques molécules sont sur le marché : par voie nasale : oxymétazoline (aturgyl®, pernazène®), éphédrine (rhino sulfuryl®), tuaminoheptane (rhinofluimucil®) ; par voie orale : pseudoéphédrine (actifed rhume®, dolirhume®, humex rhume®, nurofen rhume®, rhinadvil®). [4] [6] [9] [13] [23]
- **Clonidine** (catapressan®) : anti-hypertenseur central via son action en tant qu'agoniste partiel au niveau des récepteurs α_2 centraux engendrant ainsi une vasoconstriction. Ce mécanisme d'action explique que l'un des effets indésirables de ce médicament est l'apparition du RP. Cela reste toutefois peu fréquent. [6] [9] [18] [24]
- **Bléomycine, vinblastine** (velbe®) et **cisplatine** : anticancéreux agissant respectivement par cassure du double brin de l'ADN, par inhibition de la formation du fuseau mitotique et par inhibition de la réplication de l'ADN. Lors de chimiothérapies avec ces molécules, des cas de RP ont été rapportés. Il a été démontré que tous les patients traités par bléomycine présentaient des altérations au niveau de la microcirculation. Néanmoins, les effets sont généralement bénins et résolus en quelques semaines après l'arrêt du traitement. [4] [6] [9] [13] [14] [17] [25]

- **Interférons α** (pegasys®), **β** (avonex®, betaferon®, extavia®, plegridy®, rebif®) **et γ** (imukin®) : grâce à ses effets antiprolifératifs, immunomodulateurs et antiviraux, l'interféron s'est avéré constituer une modalité thérapeutique prometteuse pour les hépatites virales, les hémopathies malignes, les tumeurs solides et vasculaires, la sclérose en plaques et d'autres affections pathologiques. Toutefois, le RP reste un effet secondaire rare de ce traitement ; il est le plus souvent réversible à son arrêt mais peut entraîner, chez certains patients, des lésions microvasculaires permanentes. L'étiologie de la pathologie vasculaire chez les patients traités par interféron n'est pas connue. Les théories proposées sont les suivantes : un effet vasospastique direct ; une accélération de l'attachement des lymphocytes aux cellules endothéliales induite par les médicaments ; une augmentation du facteur de croissance fibroblastique dans les cellules endothéliales ; une prolifération de ces cellules et l'amélioration de l'angiogenèse ; un effet nocif sur les protéines plasmatiques et l'induction de cryoprécipités sériques ; une activité procoagulante entraînant des occlusions artérielles multifocales par thrombus ; un dépôt de complexes immuns et une vascularite ; et l'induction ou l'exacerbation d'une maladie du collagène. Dans certains cas, un tabagisme excessif, l'utilisation concomitante d'autres médicaments vasoconstricteurs, ou des lésions vasculaires antérieures causées par des affections telles que l'hépatite ou la sclérodermie systémique semblent favoriser la pathologie vasculaire. [4] [6] [9] [13] [14] [17] [26] [27] [28] [29]
- **Ciclosporine** (ikervis®, néoral®, sandimmun®, verkazia®) : médicament immunosuppresseur qui génère une diminution du flux sanguin à la fois de la micro-circulation et de la macro-circulation. Ce phénomène serait dose-dépendant et réversible, mais le mécanisme conduisant au RP n'est pas totalement élucidé. [4] [6] [9] [14] [17] [30] [31]
- Etc.

Causes toxiques :

- **Amphétamine** : l'amphétamine et ses dérivés sont des psychotropes stimulant le système nerveux central. Ils sont couramment utilisés comme drogue récréative et également dans le traitement du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH). Il existe quelques spécialités sur le marché : méthylphénidate LP®, concerta LP®, medikinet LM®, quasym LP®, ritaline®, ritaline LP®. En raison de l'activité sympathomimétique de cette substance active entraînant une vasoconstriction, l'un des effets indésirables possible est le RP. [4] [5] [6] [13] [14] [17] [32]
- **Cocaïne** : tout comme l'amphétamine, la cocaïne est une drogue récréative qui a un puissant effet vasoconstricteur de par son activité sympathomimétique. [4] [5] [6] [13] [14] [33] [34]
- **Cannabis** : plante renfermant des cannabinoïdes, dont le tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD). Le cannabis est la drogue récréative la plus consommée au monde. Le composé actif THC est classé comme psychotrope ; sa consommation est interdite en France et sa vente est illégale. A l'inverse, le CBD n'est pas classé comme psychotrope et est accessible en vente libre ; il est généralement utilisé contre le stress, l'anxiété, l'insomnie, les douleurs chroniques, ainsi que les spasmes. Du 26 mars 2021 au 31 décembre 2024, une expérimentation a été faite sur l'usage du

cannabis thérapeutique. Cinq indications ont été retenues : douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies accessibles, certaines formes d'épilepsie sévères et résistantes aux médicaments habituels, certains symptômes rebelles en oncologie liés au cancer ou à ses traitements, soins palliatifs, spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ou des autres pathologies du système nerveux central. [35] [36]

Bien que cette plante puisse avoir des effets bénéfiques dans certains cas, elle est également responsable de l'artérite du cannabis, maladie vasculaire périphérique qui se manifeste par une atteinte des artérioles terminales associant RP, coloration violacée des extrémités pouvant évoluer en nécrose et en phénomène de claudication intermittente dû à d'importantes crampes et à une douleur accrue. Cette pathologie ressemble à la maladie de Buerger (*cf explications dans les causes systémiques, page 35*) mais en diffère par le caractère modéré de la consommation du tabac et, au contraire, la régularité et l'importance de la consommation du cannabis. [4] [5] [33] [37] [38] [39]

- **Tabac** : la nicotine inhalée diffuse très rapidement par voie artérielle et agit sur le système sympathique via une augmentation de la sécrétion de noradrénaline, ce qui entraîne une vasoconstriction, particulièrement mesurable aux extrémités des mains et des pieds. De plus, la fumée du tabac est un puissant thrombogène, essentiellement par l'activation de l'agrégation plaquettaire, l'augmentation du taux de fibrinogène et la diminution de l'activité fibrinolytique physiologique. Des études expérimentales ont montré une atteinte de la vasodilatation endothélium-dépendante, liée à une diminution de la synthèse de monoxyde d'azote (NO). Autre constat : le tabagisme est associé à une élévation des leucocytes circulants et à une élévation des marqueurs de l'inflammation. Ces mécanismes sont intimement liés au stress oxydatif induit par la fabrication des espèces réactives à l'oxygène (EROs). Par conséquent, fumer exacerbe les symptômes du phénomène de Raynaud, et a un rôle inducteur et aggravant de la maladie de Buerger (*cf explications dans les causes systémiques, page 35*). [4] [5] [6] [14] [33] [40] [41]
- **Arsenic** : substance qui est à l'origine d'intoxications professionnelles chroniques pouvant engendrer un phénomène de Raynaud. Cette maladie professionnelle est inscrite au tableau n°20 du régime général et au tableau n°10 du régime agricole. En effet, des cas ont été rapportés chez des viticulteurs exposés à des pesticides et fongicides contenant de l'arsenic (arséniate de plomb) et également chez les travailleurs de fonderies. Aujourd'hui, l'utilisation de l'arsenic est restreinte voire interdite dans le domaine du travail (en particulier, l'arséniate de plomb longtemps employé par les viticulteurs dans le traitement des vignes). Toutefois, des salariés peuvent encore être exposés dans les fonderies de cuivre ou en verrerie. L'arsenic agirait comme un agent vasoconstricteur. Le mécanisme de toxicité semble impliquer une réduction du taux d'adénosine monophosphate cyclique (cAMP), une induction de l'apoptose endothéliale, l'agrégation plaquettaire et une inhibition de l'angiogenèse. Au travers d'études, on a pu observer qu'après suppression de l'exposition à l'arsenic, l'excrétion urinaire diminue et la tendance vasospastique digitale tend à disparaître. [4] [13] [33] [42] [43] [44] [45]
- **Silice** : tout comme l'arsenic, c'est une étiologie toxique professionnelle à l'origine d'affections vasculaires. Cette maladie est inscrite au tableau n°25 et 25 bis du régime général. Les travailleurs exposés sont les mineurs de charbon ou d'or, les fondeurs,

sableurs, carriéristes, potiers, cimentiers, etc. Parfois, l'exposition est moins évidente, comme celle des prothésistes-dentaires. Le nombre de salariés exposés à la silice cristalline, souvent sous forme de particules ultra-fines, est encore aujourd'hui très important, notamment dans le secteur des Bâtiments et Travaux Publics (BTP). Cette substance est à l'origine du syndrome d'Erasmus, un syndrome caractérisé par l'association d'une sclérodémie systémique (*cf explications dans les causes systémiques, page 33*) et d'une exposition à la silice avec ou sans silicose. La sclérodémie peut accompagner la silicose ou la suivre de plusieurs années. Dans certains cas, la sclérodémie apparaît sans silicose associée.

En ce qui concerne sa toxicité, la silice semble agir directement sur le système immunitaire, avec comme cible privilégiée : le macrophage. Elle entraîne soit la mort cellulaire avec libération enzymatique, lésions tissulaires, et apparition de néo-antigènes, soit une modulation des fonctions macrophagiques. L'augmentation de l'expression des antigènes de classe II et la persistance dans l'organisme de néo-auto-antigènes ou de micro-organismes étrangers favoriseraient chez le sujet prédisposé l'apparition d'une maladie auto-immune, par exemple la sclérodémie systémique. [4] [44] [45] [46] [47]

- **Chlorure de vinyle (PVC)** : la première description de retentissement microcirculatoire du chlorure de vinyle date de 1963. Les troubles angio-neurotiques des doigts et des orteils chez les travailleurs exposés au chlorure de vinyle sont reconnus comme maladie professionnelle, inscrits au tableau n° 52 du régime général. En effet, l'exposition à cet élément peut entraîner des états « sclérodémiques like » avec des atteintes cutanées touchant les mains, les avant-bras et parfois la face. Les ouvriers les plus touchés sont ceux travaillant en polymérisation : transformation du chlorure de vinyle monomère (CVM) en polymère (polychlorure de vinyle, PVC). De nos jours, cet élément est toujours très utilisé dans la fabrication de matières plastiques, mais l'automatisation du façonnage du PVC et les mesures de prévention mises en place au travail ont permis de fortement diminuer les risques d'atteinte vasculaire notamment d'acro-syndrôme des mains, des pieds, associés à des lyses osseuses. Cependant, les atteintes microvasculaires peuvent persister longtemps après la fin de l'exposition. [4] [6] [18] [44] [45] [48]
- Etc.

Causes systémiques :

- **Maladies auto-immunes :**
 - **Sclérodémie systémique (ScS)** : maladie auto-immune rare caractérisée par une atteinte vasculaire des artérioles, des microvaisseaux et du tissu conjonctif, responsable d'une fibrose systémique variable d'une personne à l'autre (atteintes digestive, cardiaque, pulmonaire, rénale, articulaire, etc.). La ScS atteint plus fréquemment les femmes que les hommes, avec un sex-ratio de 4 femmes pour 1 homme. Elle peut débuter à tout âge, mais elle se manifeste habituellement aux alentours de 40 - 50 ans. Le RP est pratiquement constant au cours de la ScS et est le plus souvent le premier signe clinique de la maladie. 95 % des patients sclérodémiques sont touchés par le RP. [4] [5] [6] [13] [14] [17] [18] [49] [5]

- **Connectivite mixte (syndrome de Sharp)** : maladie auto-immune, inflammatoire et chronique, qui se manifeste par des symptômes très variables d'une personne à l'autre et qui peut toucher tous les organes. Le terme « mixte » décrit le fait que cette maladie regroupe des symptômes de quatre autres maladies de la famille des connectivites : la sclérodermie, la polymyosite, le lupus systémique, et la polyarthrite rhumatoïde. Le syndrome de Sharp est une forme particulière et limitée de connectivite mixte. Cette affection touche essentiellement les femmes (80 - 90 %) entre 20 et 50 ans, en moyenne vers 35 ans. Le RP est présent chez 70 - 80 % des patients atteints de connectivite mixte. C'est l'un des premiers symptômes de la maladie. Il peut même être le seul symptôme pendant plusieurs années. [4] [5] [6] [13] [14] [17] [50]
- **Syndrome de Gougerot-Sjögren** : maladie auto-immune caractérisée par un infiltrat lymphoïde des glandes salivaires et lacrymales. En termes de fréquence, c'est la deuxième maladie auto-immune systémique, derrière la polyarthrite rhumatoïde. Elle touche majoritairement les femmes (90 %), avec un pic de fréquence de la maladie qui se situe autour de 50 ans. Ce syndrome se manifeste souvent par la triade douleur (articulaire et/ou musculaire), sécheresse (oculaire, buccale, cutanée, génitale ou bronchique) et fatigue, qui est souvent au premier plan clinique. Parfois, le signe ou le symptôme révélateur est le RP ; il est présent chez 30 % des patients. [4] [5] [6] [13] [14] [17] [18] [51]
- **Myopathies inflammatoires (myosites)** : grande famille hétérogène de maladies auto-immunes dont le dénominateur commun est l'atteinte du muscle strié squelettique. La myosite auto-immune peut être classée en quatre groupes : dermatomyosite, polymyosite (myosite de chevauchement), myopathie nécrosante à médiation auto-immune, et myosite à corps d'inclusion. Les principales atteintes sont cutanées, articulaires et pulmonaires. Le RP est présent chez 30 % des patients atteints de myopathies inflammatoires. [4] [5] [6] [13] [14] [17] [18] [52]
- **Lupus systémique (lupus érythémateux aigu disséminé)** : maladie auto-immune, inflammatoire et chronique, qui touche majoritairement les femmes en âge de procréer. De nombreux organes peuvent être atteints, notamment la peau, les reins, les articulations, les poumons et le système nerveux. Les manifestations de cette maladie sont extrêmement variées. Une mauvaise circulation au niveau des extrémités des doigts touche à peu près un tiers des malades, de sorte que 20 - 30 % des patients ont un RP. [4] [5] [6] [13] [14] [17] [18] [53]
- **Polyarthrite rhumatoïde** : maladie auto-immune, inflammatoire chronique, qui touche les articulations. Elle apparaît généralement entre 30 et 50 ans, avec un pic autour de 45 ans. Elle est deux à trois fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. Cette pathologie débute le plus souvent par un enraidissement douloureux et le gonflement de plusieurs articulations,

généralement au niveau des poignets, des mains et des doigts. Puis, au bout de plusieurs années d'évolution, la polyarthrite rhumatoïde finit par provoquer des déformations articulaires et des destructions des tendons. Chez certains patients, on peut observer un dysfonctionnement microvasculaire, pouvant être à l'origine d'un RP, avec une prévalence de 1 / 10. [13] [14] [17] [54]

- **Vascularite cryoglobulinémique** : maladie auto-immune caractérisée par la présence anormale de cryoglobulines : immunoglobulines capables de précipiter au froid et de se solubiliser lors du réchauffement. Cette pathologie entraîne divers symptômes, notamment un RP. [4] [13] [14] [17] [18] [55]
- **Cryofibrinogénémie** : maladie due à la présence anormale de cryofibrinogène : protéine qui précipite dans un plasma refroidi à 4°C et qui se redissout à 37°C. Elle peut être primitive ou secondaire (pathologies auto-immunes, hémopathie, sepsis). Ce sont majoritairement les femmes entre 50 et 60 ans qui sont touchées. La manifestation clinique principale est l'atteinte cutanée : RP, purpura, livedo. [4] [18] [56]
- **Maladie des agglutinines froides** : anémie hémolytique auto-immune causée par des anticorps réagissant contre les hématies à une température de 3 - 4°C. Cette pathologie est plus fréquente après 55 ans et s'accompagne souvent d'un RP. [4] [13] [17] [57] [58]
- Etc.
- **Artériopathies** :
 - **Maladie de Buerger (thrombo-angéite oblitérante)** : artériopathie non athéroscléreuse, segmentaire et inflammatoire, touchant les artères de petit et moyen calibre et les veines des extrémités des membres. Cette pathologie atteint surtout l'homme fumeur, avant 45 ans. Le tabac semble avoir un rôle prépondérant dans l'initiation, l'entretien et la progression de la maladie. Un RP est retrouvé dans 40 % des cas ; c'est le signe le plus précoce de la maladie. [4] [6] [13] [14] [17] [18] [40] [41] [59]
 - **Maladie de Horton (artérite à cellules géantes, artérite temporale)** : artérite inflammatoire survenant la plupart du temps chez les personnes âgées. Elle atteint particulièrement les artères temporales. Les principaux symptômes incluent des maux de tête, une perte de poids, des douleurs, des difficultés lors de la mastication, et un risque important de troubles visuels voire de perte de la vision. Toutefois, dans de rares cas, un RP peut également se manifester. Le cas atypique d'une patiente de 76 ans a d'ailleurs été rapporté en 2015 : RP unilatéral et isolé qui a été révélateur de la maladie de Horton. [4] [5] [6] [13] [14] [60] [61]

- **Maladie de Takayasu** : artérite inflammatoire, survenant la plupart du temps chez les sujets jeunes. Elle atteint l'aorte et ses principales branches. Les symptômes varient en fonction des organes touchés. Tout comme la maladie de Horton, il arrive dans de rares situations qu'un RP survienne. Le cas d'une jeune femme de 36 ans a été décrit en 2009 : RP comme manifestation initiale de la maladie de Takayasu, ainsi que du syndrome de Sharp. [4] [5] [6] [13] [14] [62] [63]
- **Athérome** : maladie qui se caractérise par l'accumulation dans les artères de plaques d'athérome composées de lipides, réduisant ainsi la circulation sanguine. Si ces plaques se forment dans les petites artères, un RP peut apparaître. [4] [6] [9] [14] [17] [18] [64]
- Etc.
- **Néoplasies :**
 - **Syndromes myéloprolifératifs (SMP)** (maladie de Vaquez, thrombocythémie essentielle, leucémie myéloïde chronique, etc.) : hémopathies malignes chroniques, acquises et clonales, touchant la cellule souche hématopoïétique. Les SMP sont caractérisés par l'hyperplasie d'une ou plusieurs lignées myéloïdes au niveau médullaire. Contrairement à l'atteinte thrombotique artérielle et veineuse, l'atteinte microcirculatoire est peu décrite dans les études scientifiques. Pourtant, elle permet de faire le diagnostic de SMP avant l'apparition de complications thrombotiques graves. L'atteinte de la microcirculation dans les SMP est liée à l'activation et à l'agrégation plaquettaire principalement dans les artéioles. Elle s'observe particulièrement dans la thrombocythémie essentielle. Il a été montré que plus de 90 % de ces patients ont un gradient de température entre la paume et les doigts (doigts plus froids), confirmant la présence de troubles circulatoires au niveau des extrémités des membres. L'acrosyndrome le mieux identifié et pour lequel la littérature est la plus riche est l'érythermalgie avec une fréquence variable selon les études (de 6 % à 65 %) ; le RP acquis est cité, mais relativement rare. [4] [14] [17] [18] [65] [66]
 - Etc.
- **Causes endocriniennes :**
 - **Hypothyroïdie** : elle résulte de l'hypoactivité de la thyroïde qui provoque une diminution de la production d'hormones thyroïdiennes et un ralentissement des fonctions vitales. L'un des symptômes est la sensation de froid constante, l'incapacité à tolérer le froid. L'altération de la thermorégulation est une cause aggravante du RP. [6] [14] [17] [18] [67]
 - Etc.

Causes loco-régionales :

- **Causes professionnelles** : la recherche d'une cause professionnelle doit être systématique dans l'enquête étiologique d'un RP, surtout si celui-ci apparaît après l'adolescence, et que le patient est un travailleur manuel.
 - **Maladie des engins vibrants (maladie des vibrations)** : les ouvriers qui utilisent des outils mécaniques générant des vibrations (bûcheron, fraiseur, polisseur, marteau-piqueur, etc.) ont plus de risque de déclencher un RP. C'est d'ailleurs la cause professionnelle la plus fréquente. Sous certaines conditions, ce phénomène peut être reconnu comme maladie professionnelle au titre du tableau n°69 du régime général de la sécurité sociale, intitulé « Affections provoquées par les vibrations et chocs transmis par certaines machines-outils, outils et objets et par les chocs itératifs du talon de la main sur des éléments fixes ». Une adaptation du poste de travail peut alors être nécessaire. La physiopathologie de cette maladie n'est pas clairement établie. Le premier effet des vibrations semble être la vasodilatation des vaisseaux de petit calibre et l'augmentation de leur perméabilité, puis dans un second temps, on observe une hypertrophie des cellules musculaires des parois vasculaires et une hypersensibilité avec vasoconstriction lors de l'exposition au froid. L'utilisation de machines vibrantes une à deux heures par jour est suffisante pour déclencher le RP. [1] [4] [5] [6] [13] [14] [17] [18] [45] [68] [69] [70] [71]
 - **Maladie du marteau (syndrome du marteau hypothénar)** : certains ouvriers font des travaux exposant couramment à l'utilisation de la paume de la main en percussion répétée de l'éminence hypothénar (saillie que forment les muscles permettant le mouvement de l'auriculaire, sur la face interne de la paume de la main ; figure 1) comme outil de percussion direct ou indirect (marteau). Les professions du bâtiment sont particulièrement exposées (carreleur, maçon, etc.) mais aussi les employés agricoles, et parfois les camionneurs avec le levier de vitesses. Tout comme la maladie des engins vibrants, le RP induit par ce type d'activité professionnelle peut être reconnu comme maladie professionnelle au titre du tableau n°69 du régime général de la sécurité sociale.

D'un point de vue physiopathologique, des traumatismes répétés ou plus exceptionnellement un traumatisme unique et violent lèsent l'artère ulnaire entraînant un aspect dysplasique de celle-ci. Par conséquent, il se constitue un anévrisme (dilatation anormale localisée de la paroi de l'artère, sous forme d'une poche ou sous forme d'un élargissement anormal de l'artère ; figure 2), plus ou moins thrombosé, source d'embolies au niveau des artères digitales. L'affection se révèle par un RP sévère, le plus souvent unilatéral, touchant la main dominante, avec des signes d'ischémie digitale se compliquant une fois sur deux de nécroses digitales. [4] [5] [6] [13] [14] [45] [68] [69] [70] [71] [72] [73]

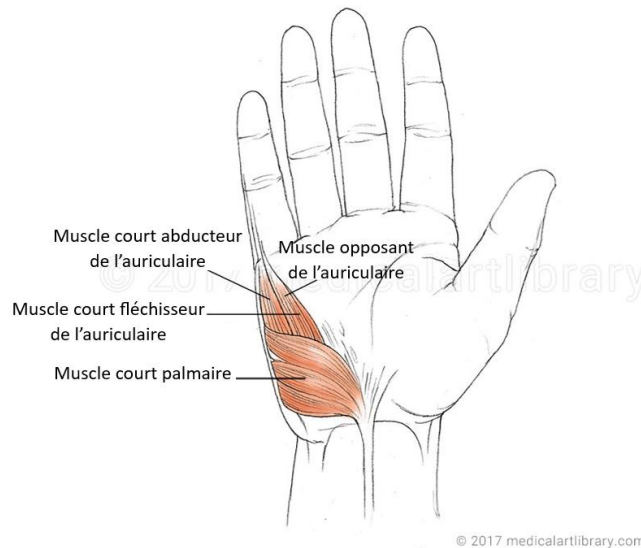


Figure 1 : Eminence hypothénar - Figure adaptée de [74]

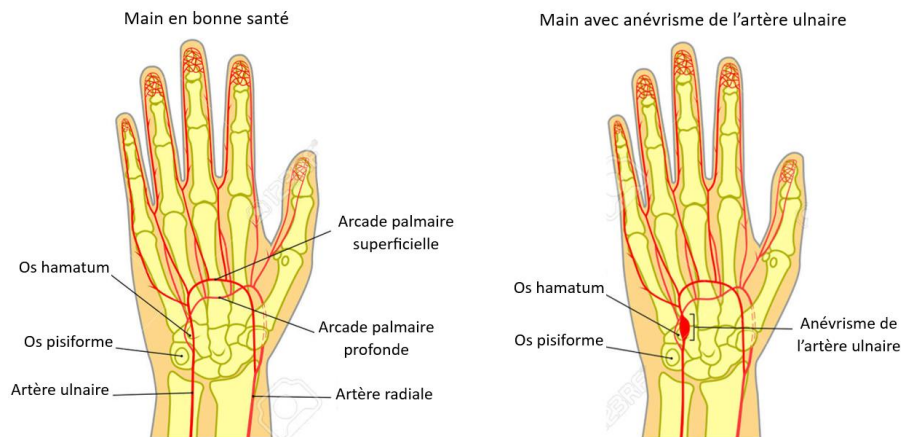


Figure 2 : Anévrisme de l'artère ulnaire - Figure adaptée de [75]

- **Microtraumatismes localisés chroniques** (karatéka, volleyeurs, etc.) : de la même manière que la maladie du marteau, certaines pratiques sportives exposent à des mouvements répétitifs qui peuvent occasionner un RP. [5] [13] [17] [45]
- **Syndrome du canal carpien (SCC)** (figure 3) : ce syndrome est caractérisé par la présence de symptômes au niveau des trois premiers doigts de la main (douleurs, troubles de la sensibilité et diminution de la force). Il résulte d'une compression du nerf médian au poignet et il est favorisé par la répétition de certains mouvements ou postures de la main ainsi que par certaines maladies. Cette constriction du nerf semble irriter les fibres sympathiques.

Il n'y a pas de preuve d'une relation épidémiologique entre SCC et RP. Il pourrait y avoir une influence sur le mode d'expression du RP mais il ne doit pas être considéré comme un facteur étiologique, et un traitement chirurgical ne doit pas être proposé pour le seul traitement d'un RP. Cette vision des choses a été retenue dans les recommandations élaborées en 2010 par le groupe « microcirculation » de la Société Française de Médecine Vasculaire et de la Société Française de Microcirculation.

Afin de voir s'il y a un lien entre SCC et RP, une étude a été réalisée en Savoie en 1990. Celle-ci a mis en évidence que le SCC s'accompagne d'une sensibilité des doigts au froid, mais joue plus le rôle de facteur aggravant plutôt que de facteur étiologique pour le RP. En revanche, le SCC est une complication bien connue de la ScS : compression du nerf médian pendant la phase œdémateuse. [4] [6] [13] [14] [18] [45] [71] [76] [77] [78]

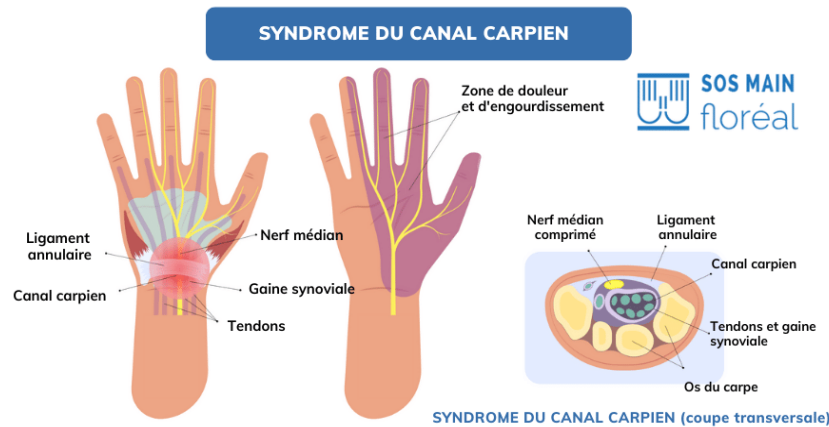


Figure 3 : Syndrome du canal carpien [79]

- **Syndrome du défilé costo-claviculaire (syndrome de la traversée thoraco-brachiale, STTB)** (figure 4) : ensemble de troubles provoqués par l'irritation ou la compression des racines inférieures du plexus brachial et des vaisseaux sous-claviers par un obstacle anatomique qui peut être une côte cervicale surnuméraire, une bride fibreuse, une insertion basse anormale du muscle scalène antérieur ou une hypertrophie de son tendon. Parmi les désagréments induits par ce syndrome, le RP en fait partie. En effet, des crises vasomotrices de la main ou de l'avant-bras à prédominance nocturne peuvent survenir. L'hypothèse d'une relation entre STTB et RP a été soulevée dès 1919 par Stopford qui évoquait l'irritation des fibres sympathiques par la première côte. De la même manière que pour le syndrome du canal carpien, il n'y a pas de preuve de relation épidémiologique entre ces deux phénomènes ; mais en 1995, Pistorius et Planchon ont suggéré un lien entre le caractère unilatéral du RP et l'existence d'un STTB. Pour tenter de comprendre le rapport entre les deux, des résections de la première côte ont été effectuées chez des patients atteints de RP ; cependant, aucune preuve d'amélioration n'a été apportée. [4] [5] [13] [14] [77] [80]

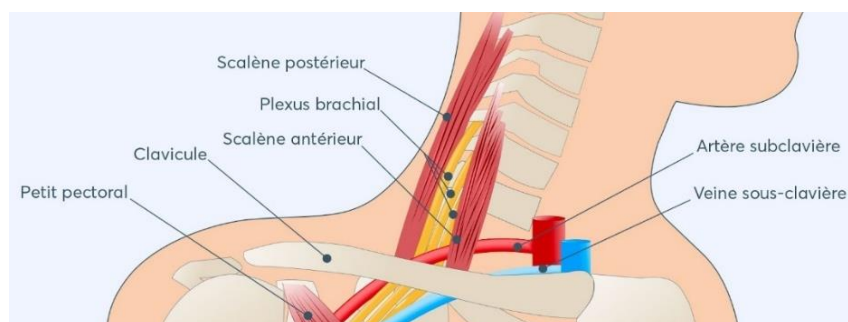


Figure 4 : Défilé costo-claviculaire [81]

PARTIE 2 : Physiologie et physiopathologie

I. Physiologie

Pour comprendre la physiopathologie du RP, il faut tout d'abord connaître la physiologie de la microcirculation sanguine cutanée et sa régulation par le système sympathique, ainsi que la régulation du tonus vasculaire.

A. La microcirculation

La microcirculation cutanée assure quatre fonctions majeures :

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

Elle est constituée de microvaisseaux : artérioles, veinules, capillaires et anastomoses artério-veineuses (AAV).

Entre artérioles et veinules, les capillaires constituent un réseau complexe appelé lit capillaire. Celui-ci présente des AAV, également nommés shunts artério-veineux. Ce sont de véritables courts-circuits permettant au sang de passer directement de l'artériole à la veinule via un système de sphincters précapillaires, sans emprunter le circuit capillaire. Ainsi, les AAV ne contribuent pas au flux sanguin nutritionnel, mais elles ont surtout un rôle dans la thermorégulation.

- Quand il fait chaud (figure 5), les sphincters pré-capillaires sont fermés et les AAV sont ouvertes, favorisant ainsi l'augmentation du débit sanguin cutané, ce qui induit la déperdition de chaleur à la surface cutanée. [82]
- Quand il fait froid (figure 6), le corps a besoin de conserver sa chaleur. Par conséquent, les sphincters pré-capillaires sont ouverts et les AAV sont fermées, permettant ainsi la diminution du débit sanguin cutané et l'irrigation sanguine du lit capillaire. [83]

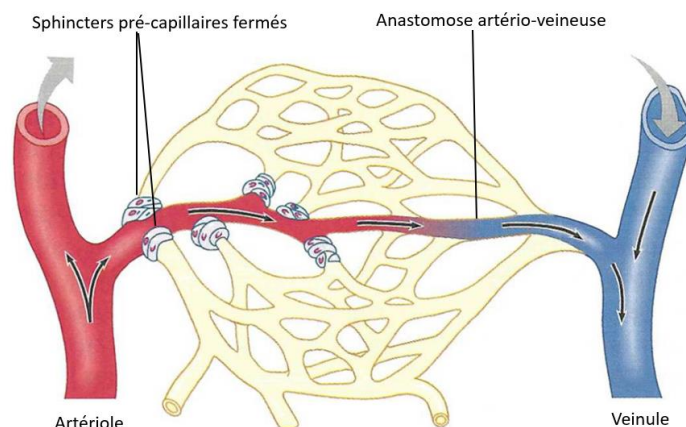


Figure 5 : La microcirculation cutanée quand il fait chaud – Figure adaptée de [84]

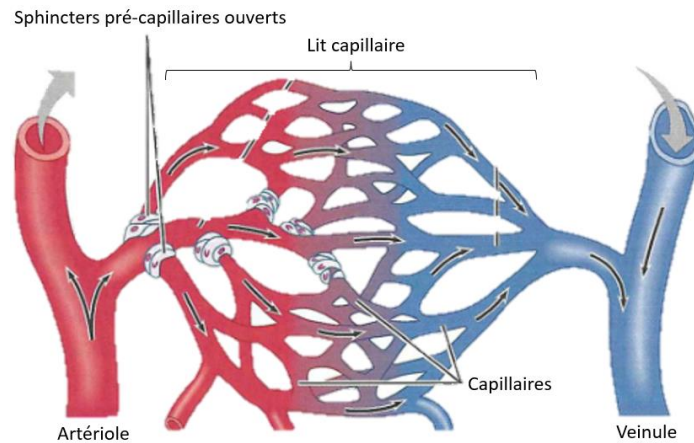


Figure 6 : La microcirculation cutanée quand il fait froid – Figure adaptée de [84]

Le RP affecte des zones cutanées spécifiques que sont les doigts, les orteils, le nez, les oreilles et les lèvres. Ces sites possèdent une grande quantité d'AAV qui ont un rôle important dans la thermorégulation, ce qui explique donc que le froid est fortement impliqué dans la physiopathologie de ce phénomène. [83]

B. Le système sympathique

Le système nerveux sympathique et le système nerveux parasympathique font partie du système nerveux autonome (également appelé système nerveux végétatif) permettant de réguler diverses fonctions automatiques de l'organisme, dont la circulation artérielle. Il agit sur l'organisme par l'intermédiaire de neurotransmetteurs : l'adrénaline, la noradrénaline et l'acétylcholine. [85]

Le système nerveux sympathique joue un rôle primordial dans la régulation de la microcirculation périphérique. La noradrénaline (également appelée norépinéphrine) est la principale substance libérée par les fibres sympathiques. Elle agit par le biais de récepteurs qui sont localisés au niveau des muscles lisses.

- Les récepteurs α_1 et α_2 post-synaptiques entraînent une vasoconstriction lorsqu'ils sont stimulés. Les récepteurs α_2 sont les plus fréquents au niveau des artères digitales. La noradrénaline peut aussi, si elle agit sur un récepteur α_2 pré-synaptique, entraîner une inhibition de sa propre sécrétion.
- Les récepteurs β_2 post-synaptiques entraînent un relâchement des fibres musculaires lisses et par conséquent une vasodilatation lorsqu'ils sont stimulés. [86]

C. Le tonus musculaire des vaisseaux sanguins

Le tonus musculaire des vaisseaux sanguins est déterminé par l'état contractile des cellules musculaires lisses de la paroi des vaisseaux. Cette contractilité est liée à l'activation de voies de signalisation entraînant des variations de concentration de calcium intracellulaire, induites par 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 des chaînes légères de myosine (MLCK, myosin light-chain kinase) est activée par la formation d'un complexe calcium – calmoduline. Cette kinase va phosphoryler les chaînes légères d'actine, permettant l'interaction actine – myosine, qui entraîne ainsi la contraction musculaire. Ce phénomène est réversible par l'action de la phosphatase des chaînes légères de myosine (MLCP, myosin light-chain phosphatase), permettant la relaxation musculaire (figure 7).

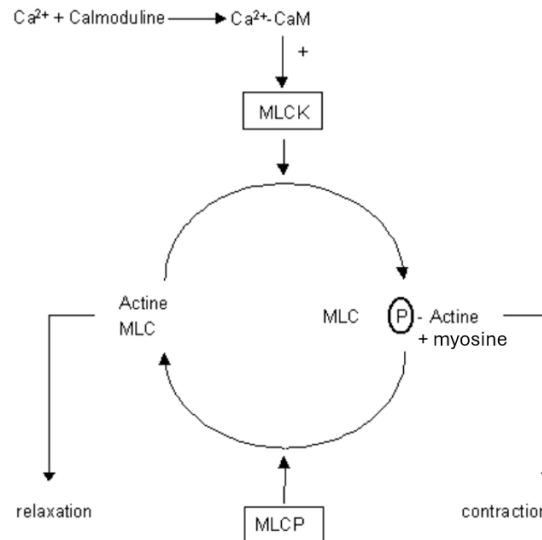


Figure 7 : Régulation de la contraction musculaire via l'action de la MLCK et de la MLCP –
Figure adaptée de [87]

Par conséquent, l'augmentation de calcium entraîne une vasoconstriction alors que la diminution de calcium entraîne une vasorelaxation. La vasoconstriction dépendante de l'endothélium est liée à la production de facteurs produits par l'endothélium : les dérivés du métabolisme de l'acide arachidonique (les endoperoxydes, le thromboxane A2 (TXA2), la prostaglandine H2, l'endothéline 1 (ET-1)), les espèces réactives à l'oxygène (EROs) et l'angiotensine II (AgII), entraînant une contraction du muscle lisse. Les cellules endothéliales sont également capables de moduler la vasomotricité grâce à la production de facteurs vasodilatateurs que sont la prostacycline (PGI2), le monoxyde d'azote (NO) et le facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium (EDHF, endothelium derived hyperpolarizing factor). [88]

II. Physiopathologie

La physiopathologie du RP est complexe et multifactorielle. Les mécanismes responsables de ce phénomène ne sont pas encore totalement élucidés. Toutefois, on distingue trois grands types d'anomalies : les anomalies vasculaires, les anomalies de la neurorégulation et les anomalies intravasculaires. [18] [89]

A. Anomalies vasculaires

Comme vu dans la physiologie de la microcirculation, le flux sanguin a un rôle nutritionnel et thermorégulateur (via les AAV).

Lorsqu'il fait froid, le flux sanguin est réduit.

- Chez les personnes n'ayant pas le RP, le flux sanguin total et le flux dans les AAV sont réduits, mais il n'y a aucun changement dans le flux sanguin nutritionnel.
- Chez les patients atteints par le RP, le flux sanguin est très fortement réduit et touche le flux sanguin nutritionnel en plus du flux sanguin dans les AAV.

Le RP secondaire affecte plus sévèrement le flux sanguin que le RP primaire. En effet, chez les patients atteints du RP secondaire, lorsqu'il fait froid, le flux sanguin subit une réduction plus sévère et prolongée ; lors du réchauffement local, la récupération du flux sanguin est également plus longue, probablement à cause des altérations structurelles. [6] [18] [90]

a. Anomalies vasculaires fonctionnelles

Sur le plan fonctionnel, une grande partie du problème semble se dérouler au niveau de l'endothélium : il s'agit en effet d'une structure qui produit et qui réagit à de nombreuses substances vasoactives, tant vasoconstrictrices que vasodilatatrices. [83] [89]

Le RP se produit lorsque l'équilibre du tonus vasculaire est perturbé, favorisant la vasoconstriction. L'activation et/ou l'endommagement endothélial entraînent une sous-production et une inefficacité des vasodilatateurs et/ou une surproduction de vasoconstricteurs. [18]

❖ Diminution de la vasodilatation

Les substances essentiellement vasodilatatrices sont le monoxyde d'azote (également nommé oxyde nitrique, NO) et la prostacycline. [83] [89]

Des doutes persistent quant à savoir s'il y a une sous-production de ces substances au niveau de l'endothélium ou si elles sont altérées. Toutefois, dans le cas du RP primaire, la vasodilatation semble préservée, tandis que dans le RP secondaire, la vasodilatation est altérée et s'aggrave au fur et à mesure de la progression de la maladie. Cela est dû à l'altération endothéliale dans le RP secondaire. [18]

❖ Augmentation de la vasoconstriction

Les substances vasoconstrictrices sont l'endothéline 1 et l'angiotensine II.

Dans le RP secondaire, les cellules endothéliales lésées surproduisent ces substances vasoconstrictrices. De plus, le déséquilibre du système rénine - angiotensine favorise la production de l'AgII engendrant ainsi la vasoconstriction et l'activité pro-fibrotique. [18] [83] [89]

b. Anomalies vasculaires structurelles

Même si l'on peut parfois observer de minimes altérations au niveau microvasculaire dans le RP primaire, il est généralement admis que le problème est plutôt d'ordre fonctionnel. A l'opposé, dans le RP secondaire, en particulier dans la ScS, on note des anomalies vasculaires d'ordre structural, au niveau microvasculaire, notamment au niveau des artères digitales. En telle situation, le flux vasculaire est perturbé même à température ambiante, mais peut être aggravé lors de l'exposition au froid, et provoquer des lésions tissulaires irréversibles. Ce type d'atteintes est lié à des phénomènes endothéliaux tels que l'apoptose cellulaire endothéliale, l'expression augmentée de molécules d'adhésion, et la mise en circulation de facteurs de croissance et de nombreuses cytokines impliquées dans l'inflammation. [83] [89]

B. Anomalies de la neurorégulation

Le système nerveux sympathique a un rôle clé dans les phénomènes de thermorégulation.

Les terminaisons nerveuses du système nerveux autonome pourraient contribuer de manière importante à la pathogenèse du RP par le biais de mécanismes aussi bien périphériques que centraux. [83] [89]

a. Anomalies périphériques

Le système nerveux autonome régule le tonus vasculaire par l'intermédiaire d'un certain nombre de substances chimiques (médiateurs), qui déclenchent soit la vasodilatation (le CGRP, la substance P, la neurokinine A, le peptide intestinal vasoactif), soit la vasoconstriction (agonistes adrénergiques et protéine tyrosine kinase). [18]

❖ Diminution de la vasodilatation

Le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP, Calcitonin Gene-Related Peptides ; figure 8) est un puissant vasodilatateur produit par les neurones centraux et périphériques, qui se lie à un récepteur hétérodimère composé du récepteur couplé à la protéine G (RCPG) et de la protéine de modification de l'activité du récepteur (RAMP-1). Le CGRP déclenche la synthèse intracellulaire de l'adénylate cyclase dans les cellules musculaires lisses (CML) qui augmente l'adénosine monophosphate cyclique (cAMP), conduisant à la relaxation des CML (figure 9). L'immunoréactivité du peptide lié au gène de la calcitonine est réduite dans la peau des doigts du patient atteint de RP et surtout chez les patients atteints de ScS. [18]

De manière intéressante, une réduction du nombre des fibres nerveuses CGRP-immunoréactives, a été démontrée, par immunohistochimie, sur des biopsies nerveuses de patients souffrant de RP primaire ou secondaire. Partant de cette observation, la perfusion de CGRP par voie intraveineuse (IV) a montré une augmentation du flux sanguin chez des patients présentant un RP secondaire sévère. [83] [89]

De plus, des patients migraineux ayant un traitement anti-CGRP ont rapporté une exacerbation du RP avec le frémanezumab (ajovy®) et le galcanézumab (emgality®), et l'apparition du RP avec l'érénumab (aimovig®). [91]

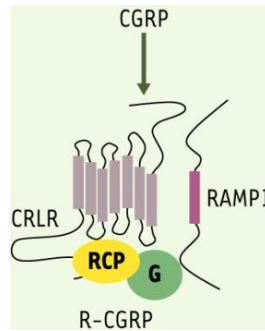


Figure 8 : CGRP [92]

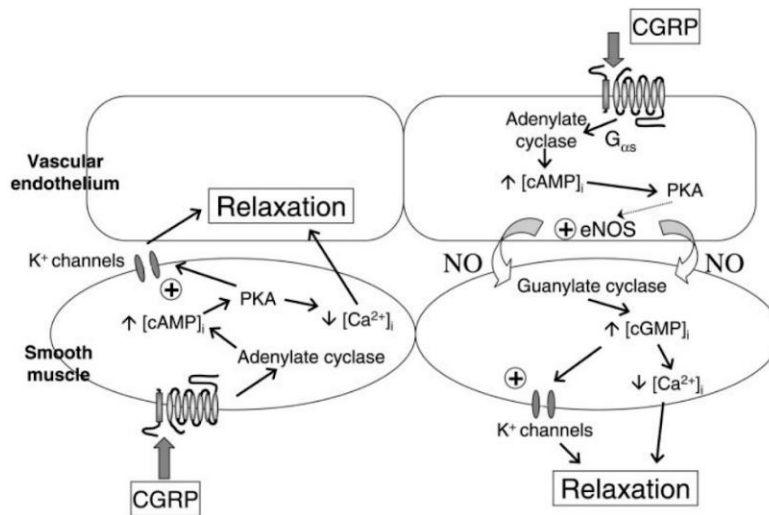


Figure 9 : Mécanisme de relaxation induit par le CGRP [93]

D'autres vasodilatateurs, dont la substance P, la neurokinine A et le peptide intestinal vasoactif sont moins étudiés mais semblent avoir un rôle dans le RP. [18]

❖ Augmentation de la vasoconstriction

Un autre volet de la neurorégulation impliquée dans le tonus vasculaire est la fonction adrénargique. L'adrénaline provoque une vasoconstriction via les récepteurs $\alpha 1$ et $\alpha 2$, mais les récepteurs $\alpha 2$ adrénargiques sont les plus impliqués dans le tonus vasculaire digital. Le froid en particulier stimule la fonction des récepteurs $\alpha 2$. Il existe en fait trois types de récepteurs $\alpha 2$ adrénargiques : $\alpha 2A$, $\alpha 2B$ et $\alpha 2C$. Les récepteurs $\alpha 2C$ semblent être tout spécialement impliqués dans la thermorégulation, et seraient surexprimés à la surface cellulaire en réponse au froid. Un autre élément remarquable est la notion que les récepteurs $\alpha 2$ adrénargiques sont exprimés davantage au niveau des artères digitales qu'au niveau des artères plus proximales, ce qui contribuerait aussi au RP. [83] [89] [90]

L'étude de Philip B Furspan et al. a montré que la réponse contractile exagérée lors de l'exposition aux agonistes $\alpha 2$ adrénargiques et au froid chez les patients avec RP (en comparaison avec des sujets sains) était associée à une augmentation de l'activité de la protéine tyrosine kinase (PTK) ; et que cette vasoconstriction pouvait être reversée par l'utilisation de génistéine, un inhibiteur de la PTK. [89] [94]

De plus, on peut noter que les œstrogènes sont des hormones féminines qui jouent un rôle indéniable dans le RP. C'est d'ailleurs pour cette raison que la prévalence du RP est supérieure chez les femmes. En effet, il a été démontré que la perfusion cutanée varie en fonction du taux d'œstrogènes : l'augmentation du taux d'œstrogènes, en particulier du 17- β -estradiol, entraîne l'augmentation de l'expression des récepteurs α_2 adrénergiques des cellules musculaires lisses et par conséquent une vasoconstriction plus accrue. Ainsi, lors de la grossesse, période durant laquelle il y a une forte augmentation du taux d'œstrogènes, et lors de la prise de contraceptif contenant des œstrogènes, il y a un accroissement du risque de déclencher un RP. [95] [96]

b. Anomalies centrales

Par ailleurs, un fait bien établi dans la survenue d'un RP est le contexte émotionnel : un stimulus neurologique central pourrait se surajouter à l'élément périphérique, comme le suggère l'étude d'Edwards et al. : cette dernière a montré qu'en réponse à un signal d'alerte (un signal sonore par exemple), la vasoconstriction périphérique réflexe est modifiée chez les patients avec un RP primaire : la vasoconstriction périphérique est de plus longue durée, vraisemblablement en relation avec la libération de médiateurs vasoconstricteurs (l'endothéline 1 par exemple). [83] [89] [97]

C. Anomalies intravasculaires

De nombreux facteurs circulants sont impliqués dans le RP, et surtout dans le RP secondaire. Ils comprennent notamment l'activation plaquettaire avec relargage de thromboxane A₂, un puissant vasoconstricteur, et de sérotonine ; l'augmentation de la production de fibrine ; les altérations de la fibrinolyse (libération de tissu plasminogen activator antigen (t-PA), habituellement libéré par les cellules endothéliales activées et initiant la fibrinolyse), ce qui prédisposerait au dépôt de fibrine et aboutirait à des phénomènes d'obstruction vasculaire. D'autres éléments figurés du sang pourraient également jouer un rôle : les leucocytes participent au stress oxydatif, et les érythrocytes se déforment et ralentissent donc le flux vasculaire. [18] [83] [89] [90]

Finalement, le RP se caractérise essentiellement par un déséquilibre entre la vasodilatation et la vasoconstriction (figure 10). D'un côté, le RP primaire est majoritairement induit par une hyperstimulation des récepteurs α_2 adrénergiques et par une réponse vasospastique exagérée au froid ou à un stress émotionnel ; d'un autre côté, le RP secondaire fait suite à des altérations structurelles de la microvascularisation.

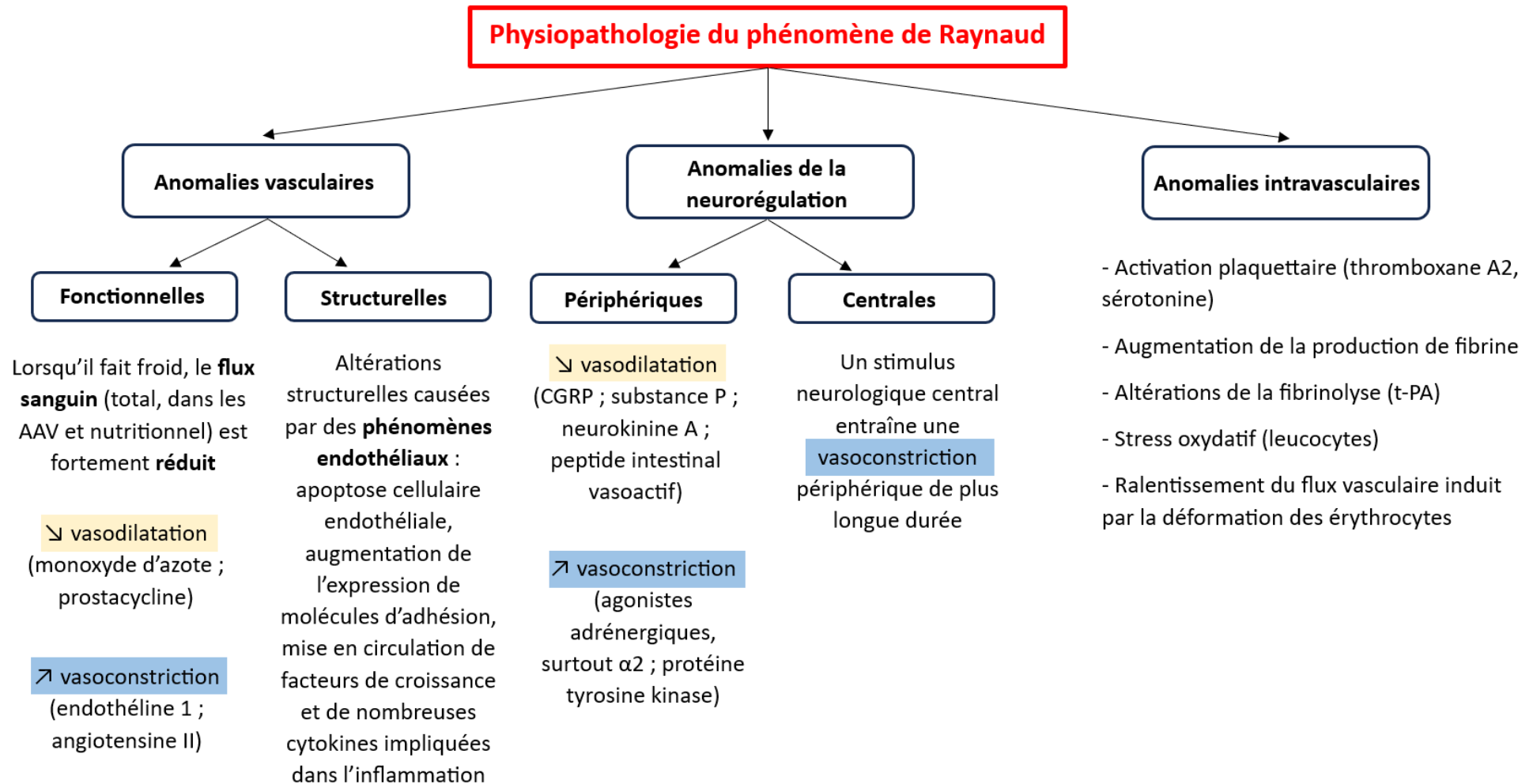


Figure 10 : Diagramme récapitulatif de la physiopathologie du phénomène de Raynaud

PARTIE 3 : Clinique et diagnostic

I. Clinique

A. Trois phases

Le RP se manifeste généralement par la succession de trois phases (figure 11 ; figure 12) :

1. **Phase syncopale (ischémique, blanche)** : extrémités pâles (aspect exsangue, avec limite très nette), froides, avec une perte de la sensibilité (anesthésie au froid). On parle d'une impression de « doigts morts ». Cette phase dure de quelques minutes à quelques heures, essentiellement en fonction de la durée d'exposition au froid. Elle est causée par la vasoconstriction excessive des capillaires.
2. **Phase cyanique (asphyxique, bleue)** : aspect cyanosé, bleuté ou violacé. De l'engourdissement, des picotements et des fourmillements peuvent être ressentis. Cette phase peut être douloureuse et dure quelques minutes. Elle est due à la stase de sang désoxygéné dans les veinules.
3. **Phase hyperhémique (érythémateuse, rouge)** : recoloration et réchauffement qui se manifeste par des extrémités rouges, sensibles (dysesthésie) voire douloureuses. Il y a une sensation de cuisson ou de brûlure. Cette phase dure quelques minutes, avant la reprise d'un aspect normal. Le retour de la circulation sanguine est à l'origine de cette dernière phase.

La succession des trois phases survient chez environ un tiers des patients avec RP primaire et chez deux tiers des RP secondaires associés à la ScS. Toutefois, on ne l'observe pas toujours. Seule la phase syncopale est obligatoire. Les deux autres phases sont inconstantes. En effet, dans certains cas, la crise se limite à la première phase, puis la circulation sanguine redevient normale à l'issue de cet épisode. C'est d'ailleurs pour cette raison que seule la phase syncopale est indispensable au diagnostic du RP. [2] [3] [4] [5] [6] [9] [13]

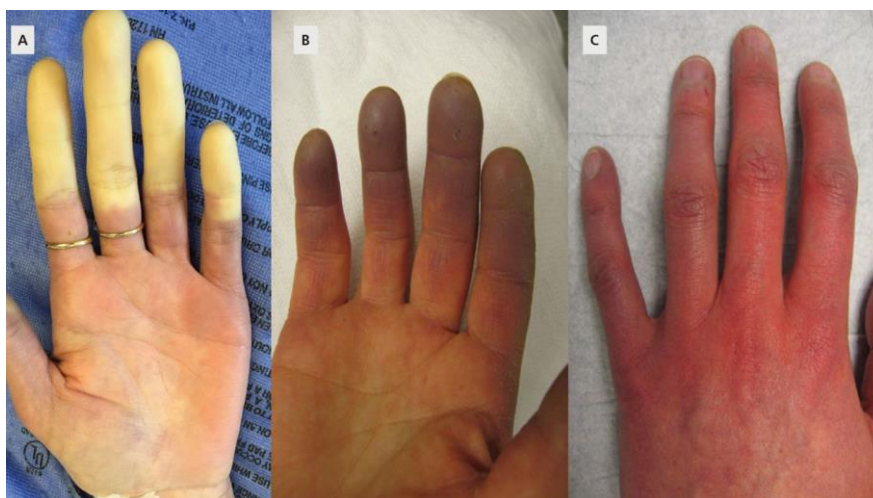


Figure 11 : Phases syncopale (A), cyanique (B), hyperhémique (C) [98]

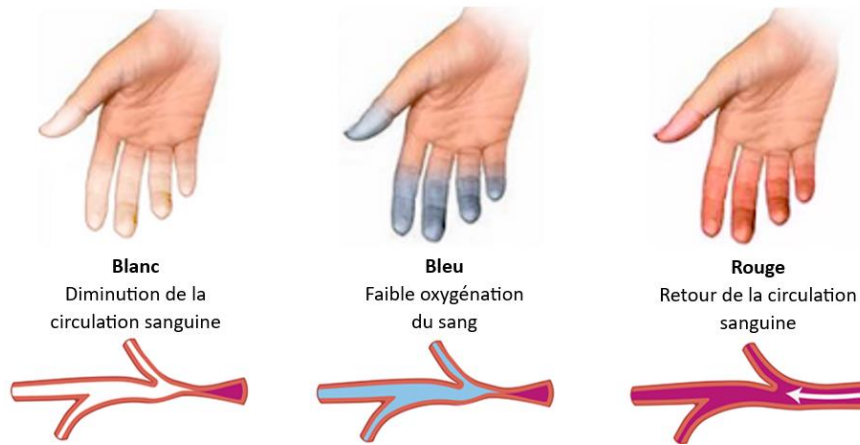


Figure 12 : Schémas représentant les trois phases de coloration des doigts –
Figure adaptée de [99] [100]

B. Complications

Si les épisodes de vasospasmes récidivent et sont prolongés, on peut parfois observer l'apparition d'ulcères (plaies douloureuses, cicatrisant difficilement ; figure 13) voire de nécroses (mort de la peau, tissulaire ou cellulaire, qui laisse entrevoir un noircissement et un dessèchement ; figure 14). Dans les cas les plus graves de RP, qui sont rares, la diminution permanente de la circulation sanguine peut entraîner la déformation des doigts ou des orteils. C'est principalement observé dans le RP secondaire, et notamment dans la ScS. [101] [102] [103]



Figure 13 : Ulcère digital [104]



Figure 14 : Nécrose digitale [105]

II. Diagnostic

A. Diagnostic du phénomène de Raynaud

Le diagnostic du RP est essentiellement clinique. Il se base principalement sur un interrogatoire et un examen clinique. Toutefois, des examens complémentaires peuvent être nécessaires, soit pour confirmer le diagnostic de RP primaire, ou pour rechercher l'étiologie secondaire du syndrome de Raynaud. [5] [9]

L'objectif premier du diagnostic est de faire la distinction entre le RP primaire et le RP secondaire. En effet, la prise en charge est différente. [83]

a. Interrogatoire

L'interrogatoire se base sur les caractéristiques du RP. Il permet une première approche et peut donner des critères d'orientation vers le RP primaire ou secondaire.

Le praticien s'intéresse à différents éléments [83] [106] :

- Sexe
- Âge d'apparition
- Durée d'évolution
- Antécédents familiaux
- Profession, loisirs (exposition aux vibrations ou à certains matériaux et produits chimiques, traumatismes, stress, etc.)
- Toxiques (tabac, cannabis, cocaïne, amphétamine, etc.)
- Prise de médicaments (β -Bloquants, vasoconstricteurs, triptans, etc.)
- Signes généraux (amaigrissement, asthénie, sécheresse des muqueuses, arthralgies, myalgies, troubles digestifs, etc.)
- Caractère unilatéral ou bilatéral de l'atteinte
- Caractère symétrique de l'atteinte
- Topographie de l'atteinte (pouces ? doigts médians ? derniers doigts ?)
- Déroulement de la crise : présence des trois phases
- Facteurs déclenchant les crises
- Évolution et intermittence des symptômes
- Présence d'une rémission estivale

b. Examen clinique

Le praticien effectue un examen minutieux des mains à la recherche de signes de ScS débutante : ischémie asymétrique et incomplète, troubles trophiques (ulcérations, cicatrices pulpaire), sclérodactylie (épaississement de la peau des doigts), doigts boudinés, télangiectasies péri-unguéales (dilatation permanente des capillaires ; figure 15), etc. [83] [106]



Figure 15 : Syndrome de Raynaud dans le cadre d'une sclérodermie : ischémie asymétrique et incomplète, doigts boudinés, télangiectasies [13]

La prise de la pression artérielle aux deux bras, ainsi que la palpation des pouls périphériques aux membres supérieurs et inférieurs doivent être systématiques. [5]

La manœuvre d'Allen (figure 16) permet de détecter une obstruction artérielle. En créant une ischémie de la main par compression des artères ulnaire et radiale, elle permet d'apprécier la fonctionnalité de la circulation digitale et palmaire, et ainsi d'identifier une occlusion ulnaire ou radiale.

Cette manœuvre consiste à :

- Demander au patient de serrer très fort la main pour vider le sang veineux
- Comprimer les artères radiale et ulnaire au niveau du poignet
- Demander au patient de faire des mouvements de flexion - extension des doigts jusqu'à ce que la main se décolore
- Lever la compression vasculaire de l'une des deux artères, la recoloration de la main doit être rapide et homogène. Ce geste doit être répété pour tester la deuxième artère

Dans le cas où la recoloration est rapide et homogène, la manœuvre est négative. Cependant, si la recoloration est retardée ou hétérogène, la manœuvre est alors positive. [5] [13]



Figure 16 : Manœuvre d'Allen [107]

En présence d'un RP unilatéral, d'autres manœuvres peuvent être effectuées pour rechercher un syndrome du canal carpien (SCC) ou un syndrome de la traversée thoraco-brachiale (STTB):

- Test de Tinel (figure 17) : ce test permet d'évaluer le fonctionnement nerveux. Il consiste à percuter le nerf médian au niveau du canal carpien. Si cela provoque des décharges électriques, des paresthésies (fourmillements) ou des douleurs, le résultat du test est alors positif. Cela signifie que le patient peut souffrir du SCC. [108]

Test de Tinel

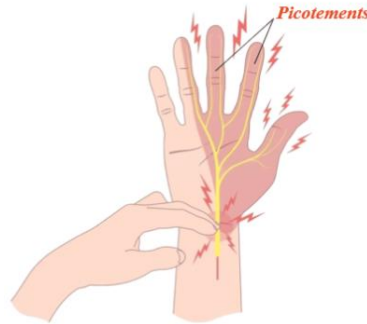


Figure 17 : Test de Tinel [109]

- Signe de Phalen (figure 18) : cette manœuvre a été mise au point par George Phalen en 1966 puis a ensuite évolué. Tout comme le test de Tinel, le signe de Phalen consiste à reproduire les symptômes ressentis par les patients au niveau des doigts (notamment le pouce, l'index et le majeur). Pour cela, il faut placer les mains dos à dos, doigts vers le bas ; obligeant ainsi le patient à fléchir le poignet à 90°. Cette position doit être conservée durant une minute afin de comprimer le nerf médian. Si le patient ressent des fourmillements, voire une perte de sensibilité, cela peut être lié au SCC. Plus le SCC est sévère, plus ce test est fiable. [108]

Test de Phalen

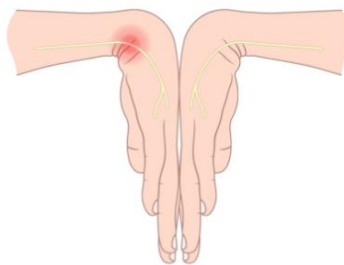


Figure 18 : Test de Phalen [109]

- Test de Durkan (figure 19) : ce test vise à reproduire les symptômes du SCC. Pour cela, il faut exercer une légère pression avec le pouce sur le nerf médian au niveau du canal carpien pendant trente secondes. Cela suffit à comprimer le nerf médian et à observer les réactions induites : engourdissements et/ou fourmillements dans les doigts au bout d'une vingtaine de secondes. [108]



Figure 19 : Test de Durkan [110]

- Manœuvre du chandelier (test de Roos) (figure 20) : le patient doit positionner ses bras vers le haut, avant-bras fléchis à 90°, en position « haut les mains », puis il doit ouvrir et fermer les poings de façon répétée. Le test est positif s'il reproduit rapidement la symptomatologie du STTB : une douleur et une faiblesse au niveau du membre supérieur, un engourdissement et des fourmillements dans les bras et les doigts. [111] [112]

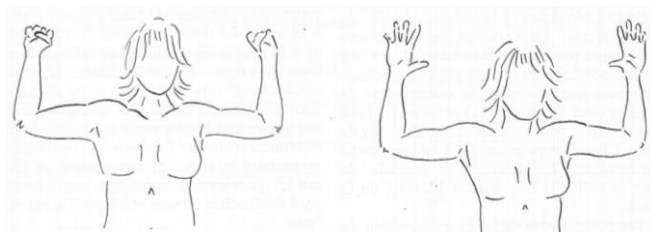


Figure 20 : Manœuvre du chandelier [113]

Un examen général peut également être effectué : auscultation pulmonaire, palpation de la thyroïde, etc. [83] [106]

c. Examens complémentaires

En l'absence de tout signe évoquant un RP secondaire à l'interrogatoire et à l'examen clinique, aucun examen complémentaire ne doit être réalisé. [5] Seule la capillaroscopie peut éventuellement être effectuée en complément. Ainsi, le diagnostic est orienté vers la maladie de Raynaud. Toutefois, un recul de deux ans est nécessaire pour poser ce diagnostic. [4]

En revanche, en cas de suspicion de RP secondaire, deux examens de première intention doivent être réalisés :

1. La capillaroscopie péri-unguéale (figure 21) : outil non invasif permettant de visualiser la morphologie et l'organisation des capillaires situés au niveau du repli sus-unguéal, grâce à un microscope et de l'huile à immersion.
Cet examen est réalisé à température ambiante, entre 22 et 26°C pour éviter la vasoconstriction, en position assise, sur tous les doigts des deux mains sauf les pouces. Il est recommandé de ne pas appliquer de vernis à ongles, de ne pas prendre de médicaments vasoconstricteurs et de ne pas consommer de tabac et de café quatre à six heures avant l'examen.

Grâce à la capillaroscopie, des paramètres quantitatifs peuvent être mesurés : la taille des capillaires, la densité capillaire par millimètre, et la présence ou non de plages dites désertes ou avasculaires, c'est-à-dire de zones où la densité capillaire est inférieure à 2 capillaires/mm ; des paramètres qualitatifs peuvent également être observés : la forme des capillaires, la forme des parois capillaires, l'organisation des capillaires, la couleur du tissu péri-capillaire, la qualité du flux capillaire, la présence d'œdème, et la présence d'hémorragies. Cette évaluation qualitative et quantitative des capillaires dermiques permet de distinguer un paysage capillaroscopique normal au cours d'un RP primaire, d'un paysage sclérodermique au cours d'un RP secondaire, avec un risque très élevé d'évolution ultérieure vers une sclérodermie.

Une capillaroscopie normale est caractérisée par une organisation régulière des capillaires, en U inversé, répartis de façon homogène sur le repli unguéal, parallèles entre eux, avec une densité comprise entre 9 et 14 capillaires/mm (toujours supérieure à 8 capillaires/mm). Le diamètre des anses est inférieur à 20 μm . Le cas contraire laisse présager un paysage sclérodermique : présence de mégacapillaires (diamètre > 50 μm), de zones avasculaires (raréfaction des anses capillaires) et de micro-hémorragies. En effet, ces trois facteurs sont significativement associés à la sclérodermie. [114]

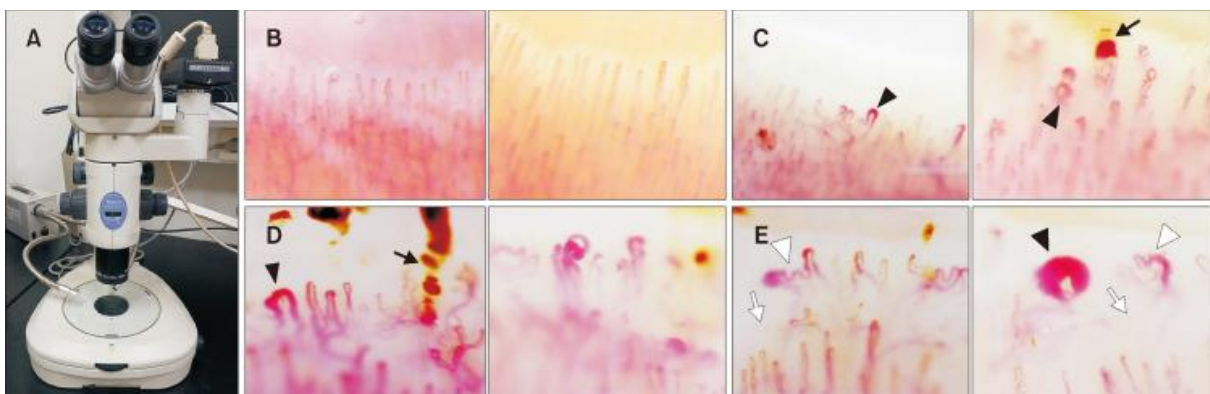


Figure 21 : La capillaroscopie péri-unguéal :

(A) Microscope.

(B) Capillaroscopie normale chez des patients atteints de RP primaire.

(C - D - E) Capillaroscopie chez les patients atteints de ScS progressive, montrant les effets de l'hypoxie tissulaire.

(C) Présence de mégacapillaires (*pointe de flèche noire*) et de micro-hémorragies (*flèche noire*).

(D) Augmentation du nombre de mégacapillaires et de micro-hémorragies.

(E) Néoangiogenèse avec des capillaires dilatés (*pointe de flèche blanche*) et la perte des capillaires avec des zones avasculaires (*flèche blanche*).

[115]

2. La recherche d'anticorps antinucléaires (AAN) : test sanguin permettant de doser des anticorps qui attaquent les protéines présentes dans le noyau des cellules. Les anticorps antinucléaires représentent un groupe hétérogène d'auto-anticorps. La détermination du titre de ces anticorps et la visualisation de l'aspect de la fluorescence nucléaire permettent le dépistage des maladies auto-immunes. [116]

En cas de suspicion de RP secondaire, sans anomalie trouvée, une consultation annuelle est nécessaire afin de rechercher l'apparition de signes de ScS ou de toute autre maladie auto-immune. En effet, le RP peut précéder de plusieurs mois les premiers signes cliniques d'une pathologie. [4]

De plus, tout patient présentant un RP unilatéral ou asymétrique, ou avec une anomalie vasculaire clinique (manœuvre d'Allen positive), ou avec des facteurs de risque d'athérosclérose, doit effectuer un écho-doppler artériel. [5] Cet examen d'imagerie médicale utilisant les ultrasons permet de voir la perméabilité et la forme des artères, mais aussi d'étudier les flux sanguins. [117]

D'autres explorations optionnelles peuvent également être proposées dans certains cas particuliers [4] [83] :

- Hémogramme (hémopathie) et myélogramme (SMP)
- Cryoglobulines (vascularite cryoglobulinémique), cryofibrinogène (cryofibrinogénémie), agglutinines froides (maladie des agglutinines froides)
- Thyréostimuline (TSH) (hypothyroïdie)
- Etc.

B. Récapitulatif du diagnostic différentiel entre le phénomène de Raynaud primaire et le phénomène de Raynaud secondaire

Critères	Phénomène de Raynaud primaire (maladie de Raynaud)	Phénomène de Raynaud secondaire (syndrome de Raynaud)
Prévalence	80 - 90 %	10 - 20 %
Sexe	Femme > Homme (ratio 4 / 1)	Femme = Homme (ratio 1 / 1)
Âge de début	Avant l'âge de 35 - 40 ans Souvent à l'adolescence	A tout âge Souvent après 40 ans
Ancienneté et évolution	Suivi > 2 ans sans apparition d'autre cause	Peut précéder de plusieurs mois l'apparition d'autres signes de maladies auto- immunes : suivi clinique +++
Antécédents familiaux	Fréquent	Rare
Facteur professionnel	Absent	Possible
Facteurs déclenchants	Froid (recrudescence hivernale), humidité, stress, émotions fortes	Froid et/ou spontané
Physiopathologie	Altérations fonctionnelles	Altérations fonctionnelles et structurelles
Topographie	Bilatérale, symétrique Épargne des pouces	Bilatérale ou unilatérale, asymétrique Atteinte des pouces
Description de la crise	Succession des trois phases	Les trois phases ne sont pas forcément toutes présentes
Troubles trophiques des doigts	Absence	Présence (actuels ou passés) : ulcère, nécrose
Examen clinique	Normal : - Pression artérielle normale aux deux bras - Perception de tous les pouls	Anormal : - Pression artérielle différente aux deux bras - Anomalie des pouls - Signes de connectivite : sclérose cutanée, doigts boudinés, télangiectasies...
Manœuvre d'Allen	Négative	Positive
Capillaroscopie péri-unguéale	Normale	Anormale
Anticorps anti-nucléaires	Négatifs	Positifs en cas de maladie auto-immune associée

Tableau 1 : Tableau récapitulatif du diagnostic différentiel du phénomène de Raynaud primaire et du phénomène de Raynaud secondaire [3] [5] [13]

C. Diagnostic de la sclérodermie systémique

Face à un phénomène de Raynaud, il est important de se poser la question d'une sclérodermie débutante ou de toute autre maladie auto-immune. Effectivement, comme dit précédemment, le RP est pratiquement constant au cours de la ScS puisqu'il est présent chez 95 % des patients atteints de sclérodermie. De plus, c'est généralement le premier signe clinique de la maladie, précédant les autres symptômes de plusieurs mois, voire plusieurs années. C'est la première expression de l'altération vasculaire endothéliale. [5]

De nombreux signes cutanés sont caractéristiques de la ScS et doivent être observés minutieusement lors du bilan clinique : augmentation du volume des extrémités digitales, doigts boudinés, épaississement progressif de la peau des doigts (sclérodactylie), télangiectasies péri-unguéales, calcifications sous-cutanées, cicatrices pulpaire et ulcérations. Il faut être particulièrement attentif à ces signes, car le risque d'ulcération est important : près de la moitié des patients vont, au cours de la maladie, avoir au moins un épisode d'ulcère digital, qui dans trois quarts des cas survient au cours des cinq premières années de la maladie. [5] [13] [118] [119]

En dehors du RP, d'autres symptômes doivent faire évoquer le diagnostic de ScS : polyarthralgie, troubles gastro-intestinaux de type reflux gastro-œsophagien (RGO) et dysphagie, troubles respiratoires telles que la toux ou encore la dyspnée. [118]

Lorsque la maladie évolue, le patient sclérodermique peut aussi présenter des manifestations cardiopulmonaires (insuffisance cardiaque, hypertension artérielle pulmonaire, pneumopathie interstitielle, etc.) et rénales. [118]

En plus de l'interrogatoire et du bilan clinique faisant ressortir les symptômes caractéristiques pour poser le diagnostic de ScS, la capillaroscopie est également un examen important à réaliser. Un paysage sclérodermique peut être observé : mégacapillaires (ectasie), zones avasculaires et micro-hémorragies. Ces anomalies capillaroscopiques sont présentes dans 90 % des cas.

Parfois, les hémorragies du lit capillaire sous-unguéal sont même visibles à l'œil nu, et associées à une hypertrophie de la cuticule de l'ongle (figure 22). [5] [13]



Figure 22 : Hémorragies du lit capillaire sous unguéal visibles à l'œil nu avec hypertrophie de la cuticule [5]

Comme expliqué précédemment, la biologie fait également partie du diagnostic avec la recherche des anticorps antinucléaires, notamment les anticorps anti-centromères, les anticorps anti-topoisomérase I (anticorps anti Scl 70) ou encore les anticorps anti-ARN polymérase III. [4] [5] [118]

Cette maladie pouvant atteindre divers organes, d'autres examens peuvent être nécessaires [118] [120] :

- Numération formule sanguine (NFS), à la recherche d'un syndrome inflammatoire
- Fibroscopie digestive et manométrie œsophagienne, à la recherche d'une atteinte digestive
- Scanner thoracique et exploration fonctionnelle respiratoire (EFR), à la recherche d'une atteinte pulmonaire
- Imagerie par résonance magnétique (IRM) myocardique, échocardiographie avec électrocardiogramme (ECG), à la recherche d'une atteinte cardiaque
- Prise de sang (créatininémie, estimation du débit de filtration glomérulaire) et analyse d'urine (protéinurie, albuminurie), à la recherche d'une atteinte rénale
- Etc.

D. Diagnostic différentiel des autres acrosyndromes

Il convient de savoir différencier les différents acrosyndromes vasculaires [3] [4] [13] :

Acrosyndromes vasomoteurs :

- Paroxystiques :
 - Phénomène de Raynaud
 - Érythermalgie (ou érythromélgie)
- Permanents :
 - Acrocyanose

Acrosyndromes trophiques :

- Engelure
- Ischémie digitale permanente

a. Érythermalgie (ou érythromélgie)

C'est un acrosyndrome vasomoteur paroxystique rare, secondaire à une vasodilatation microcirculatoire des extrémités.

Il en existe deux types :

1. L'érythermalgie, forme idiopathique. Elle est rare et survient le plus souvent chez les hommes de moins de 40 ans. Des antécédents familiaux peuvent être en cause : transmission autosomique dominante de mutations des canaux sodiques voltage dépendant (gain de fonction dans le gène SCN9A codant pour ces canaux) [121]. Il peut aussi être lié à une neuropathie des petites fibres nerveuses. Biologiquement, les plaquettes sont normales. Cette forme primitive débute généralement précocement ; elle est souvent très intense, bilatérale et symétrique.

2. L'érythromélgie, forme secondaire à un SMP (maladie de Vaquez, thrombocythémie essentielle) dans plus de 50 % des cas. Étant due à l'activation des plaquettes par l'intermédiaire du thromboxane A₂, les plaquettes sont élevées (> 400 G/L). De façon plus anecdotique, l'érythromélgie peut être secondaire à une hyperthyroïdie ou à un lupus systémique.

Cette forme peut survenir aussi bien chez les hommes que chez les femmes, généralement après 40 ans.

Cliniquement, cet acrosyndrome se caractérise par des douleurs très intenses de type brûlures au niveau des extrémités, associées à la rougeur et à la chaleur (figure 23). C'est une évolution par crises qui peuvent durer de quelques minutes à quelques heures, et qui sont calmées par le froid et/ou le repos. Les pieds sont plus touchés que les mains.

La chaleur est un important facteur déclenchant, toutefois, l'effort et l'orthostatisme peuvent également déclencher les crises. [3] [4] [5] [13] [122]



Figure 23 : Erythromélgie (érythromélagie) [107]

L'érythromélgie se distingue donc du RP par son intolérance à la chaleur et par le fait qu'elle touche plus souvent les pieds que les mains. [107]

Cet acrosyndrome ne doit pas être confondu avec l'acrocholose, qui se traduit par une sensation de chaleur des extrémités (surtout des pieds) qui peut être observée au cours de pathologies neurologiques. Toutefois, il n'y a ni douleur, ni érythème, ni facteur déclenchant. [13]

Le diagnostic repose sur la recherche d'arguments en faveur d'une hémopathie ; la NFS est donc systématiquement réalisée. D'autres paramètres biologiques peuvent également être analysés : TSH, AAN. [3] [13]

b. Acrocyanose essentielle

C'est un acrosyndrome vasomoteur permanent, lié à une stase capillaro-veinulaire par ouverture permanente des AAV, anormalement nombreuses et développées, avec une microangiopathie fonctionnelle bénigne.

L'acrocyanose est fréquente au cours de l'anorexie mentale ou chez le sujet âgé dénutri. En effet, elle est favorisée par un indice de masse corporelle (IMC) bas. Cette pathologie survient dans 90 % des cas chez les femmes, le plus souvent jeunes, minces ou ayant récemment perdu du poids. Elle débute généralement à l'adolescence.

Cliniquement, cet acrosyndrome se caractérise par une atteinte bilatérale indolore des pieds et des mains : extrémités froides, moites, parfois œdématisées, de coloration rouge, bleue voire violacée, s'effaçant à la vitropression (figure 24). Ces signes cliniques peuvent être majorés par le froid et la déclivité.



Figure 24 : Acrocyanose avec hyperhidrose [107]

Fréquemment, l'acrocyanose est associée à un livedo de stase (érythème violacé dessinant des mailles plus ou moins marquées et régulières sur la peau [123]), une hyperhidrose (hypersudation) des mains et des pieds, un RP, des engelures et des mycoses péri-unguéales.

L'acrocyanose se distingue donc du RP par son caractère permanent (non paroxystique) et surtout par l'absence de phase syncopale (phase blanche).

Cet acrosyndrome ne doit pas être confondu avec l'acrorrhigose, qui se traduit par une sensation de froid permanente et symétrique des extrémités, sans signe objectif. Il n'y a pas de changement de couleur.

Le diagnostic est clinique ; aucun examen complémentaire n'est nécessaire en l'absence de phénomène de Raynaud associé. [3] [4] [5] [13]

c. Engelure

C'est un acrosyndrome vasculaire à composante trophique, c'est-à-dire accompagné de lésions histologiques.

Les engelures sont fréquentes, surtout chez les jeunes femmes en insuffisance pondérale. Un lien avec des antécédents familiaux peut être retrouvé.

Cliniquement, ce sont des lésions inflammatoires cutanées (figure 25) survenant douze à vingt-quatre heures après une exposition prolongée au froid modéré (8 - 10°C) mais humide. Cette pathologie a donc un caractère saisonnier, principalement en automne et en hiver. Les lésions siègent préférentiellement sur les doigts, les orteils, voire sur toute une zone cutanée qui aurait été exposée au froid. Elles se présentent sous forme de macule érythémateuse, puis de papule rouge - violacée, voire de nodule ou de plaque, unique ou multiple, et asymétrique. Elles sont généralement accompagnées de prurit, douleur, brûlure, surtout au moment du réchauffement. Parfois, elles sont œdémateuses.

L'évolution est spontanément régressive en quelques semaines.



Figure 25 : Engelures multiples [107]

L'engelure peut être accompagnée d'acrocyanose et/ou d'hyperhidrose.

Elle se distingue donc du RP de par son caractère trophique et sa résolution plus longue de l'ordre de quelques semaines.

Cet acrosyndrome ne doit pas être confondu avec, d'une part, les gelures, qui correspondent à des lésions cutanées survenant après exposition intense au froid, et d'autre part, avec les pseudo-engelures, secondaires à différents contextes pathologiques comme le lupus, la vascularite, des embolies de cristaux de cholestérol, l'hypercoagulabilité, la cryoglobulinémie, la maladie des agglutinines froides, ou encore d'origine iatrogène (mêmes étiologies iatrogènes que le RP). [3] [4] [5] [13]

Le diagnostic est clinique ; aucun examen complémentaire n'est nécessaire dans les formes typiques. En cas d'engelures sévères ou atypiques, d'évolution récente (moins de deux ans de recul) ou de début tardif après trente ans, avec récurrence fréquente, malgré les mesures de protection, une histologie cutanée, un bilan de coagulation, une NFS, la recherche d'AAN, d'agglutinines froides, d'anticoagulants circulants et d'anti-cardiolipines se justifie, en fonction du contexte clinique. [107]

d. Ischémie digitale permanente

C'est un acrosyndrome vasculaire à composante trophique, causé par un déficit de la perfusion sanguine en rapport avec des lésions artérielles en amont, dont il existe de très nombreuses étiologies : mécanisme thrombotique ou occlusif (athérome, maladie de Buerger, maladie de Vaquez, etc.), processus embolique (athérome de l'aorte, arythmie cardiaque, etc.), processus traumatique ou mécanique (maladies professionnelles), ou encore processus inflammatoire (sclérodémie, cryoglobulinémie, vascularite, etc.).

L'ischémie se traduit cliniquement par les doigts ou les orteils qui sont froids, bleutés, et douloureux (figure 26). Le temps de recoloration est allongé : plus de trois minutes. Des épisodes paroxystiques syncopaux, puis semi-permanents, et enfin permanents, ainsi que de la douleur (surtout nocturne), surviennent entre les crises. Au stade ultime, apparaissent ulcérations, puis nécroses.

Il existe également deux signes quasiment pathognomoniques, c'est-à-dire spécifiques de cette maladie : la présence d'hémorragies sous-unguéales en flammèches (figure 27), et de stries hémorragiques sous-unguéales. [3] [4] [5] [13]



Figure 26 : Ischémie digitale permanente [124]



Figure 27 : Hémorragies sous-unguéales en flammèches [125]

Le RP peut aboutir à terme à une ischémie digitale, surtout dans le cas d'un RP secondaire, sévère, le plus souvent unilatéral ou franchement asymétrique. [107]

Le diagnostic repose sur des analyses biologiques correspondant aux étiologies suspectées : NFS, bilan lipidique, protéine C réactive (CRP), AAN, etc. [4]

e. Algorithme de diagnostic face à un acrosyndrome vasculaire

L'algorithme de diagnostic (figure 28) permet d'avoir un aperçu plus visuel et simplifié de la démarche diagnostique à avoir face à un acrosyndrome vasculaire.

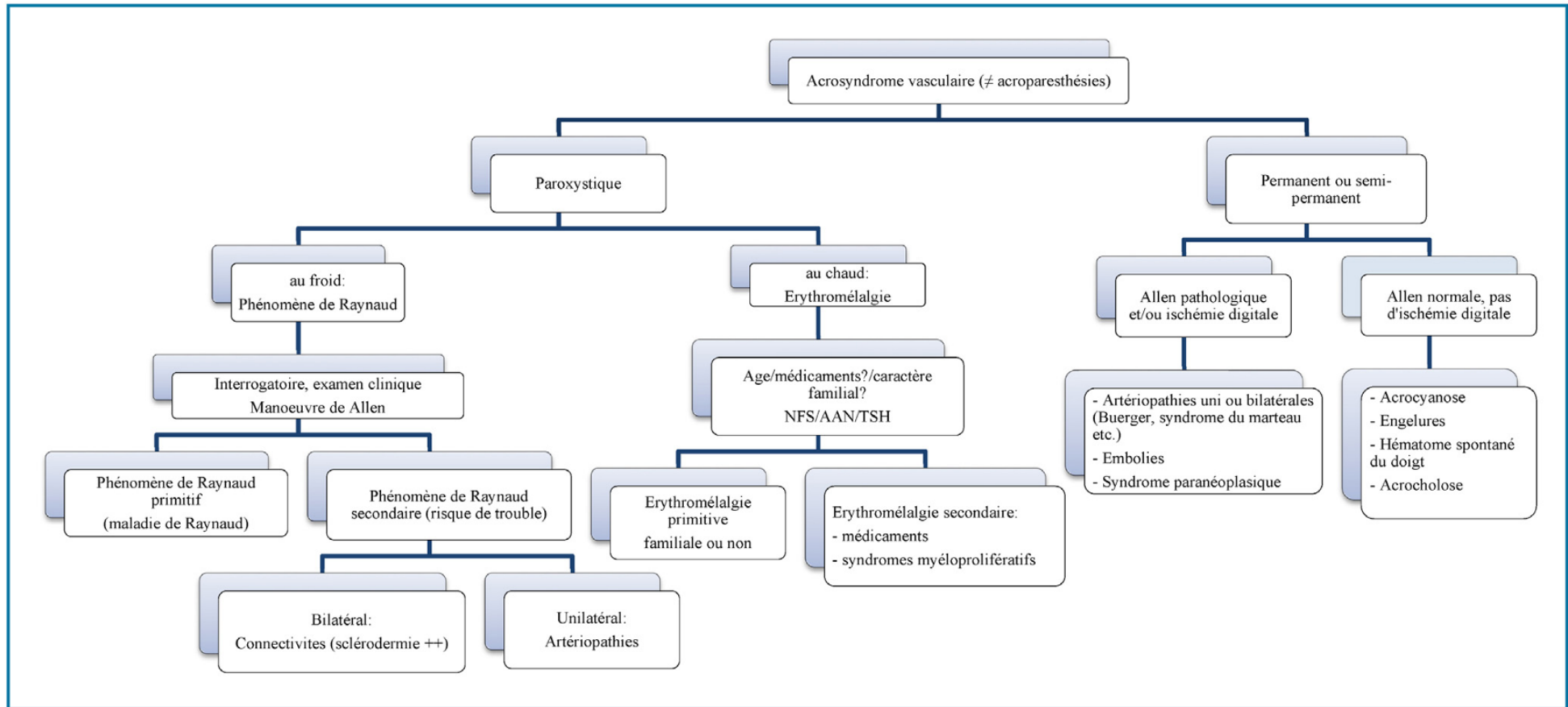


Figure 28 : Algorithme de diagnostic face à un acrosyndrome vasculaire [107]

Partie 4 : Prise en charge

I. Conseils hygiéno-diététiques

A ce jour, il n'existe pas de méthode curative pour le RP. La prise en charge de cette pathologie a pour but de réduire le nombre de crises, d'améliorer la qualité de vie et de prévenir la survenue de lésions tissulaires.

En premier lieu, la prise en charge du RP repose systématiquement sur des mesures générales associant, quel que soit le type de RP, les mesures hygiéno-diététiques et la correction des facteurs déclenchants de la crise. [126] [127]

A. 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. Par conséquent, la protection contre le froid est indispensable pour réduire la sévérité des crises, voire même pour les éviter.

De nombreux conseils peuvent être prodigués aux patients pour lutter contre le froid. Ces recommandations seront à adapter en fonction de l'activité et du mode de vie de chacun. Chaque personne doit trouver la méthode qui lui convient le mieux.

a. Protection du corps

Pour protéger le corps face au froid, il est nécessaire de porter des vêtements chauds et d'enfiler plusieurs épaisseurs : il est préférable de superposer des couches de vêtements minces plutôt que de porter une seule couche épaisse. En effet, le système multicouche favorise le maintien d'une bonne température corporelle :

- **La première couche :**

Cette couche est composée d'un sous-vêtement gardant le corps au sec. Il doit permettre d'accélérer l'évacuation de la transpiration à l'effort. Il est composé de préférence de polyester ou de polypropylène. Les fibres d'acrylique, de soie, de nylon ou de laine peuvent également être utilisées, bien qu'elles soient moins efficaces que le polyester et le polypropylène. Le coton est quant à lui déconseillé puisqu'il ne sèche pas assez rapidement.

On peut par exemple conseiller :

- Pour le haut du corps : un débardeur ou un tee-shirt
- Pour le bas du corps : un legging ou des collants

- La deuxième couche (couche intermédiaire) :

Cette couche permet de conserver la chaleur dégagée par le corps, et doit empêcher le passage des courants d'air. La matière à préférer est la laine. Par temps sec et sans vent, cette deuxième couche peut être suffisante sur un sous-vêtement.

- La troisième couche :

Cette troisième couche sert à se protéger 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

Il convient donc de choisir un coupe-vent, un imperméable, ou un manteau, composé de la matière la plus adaptée aux activités du patient.

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.

Il faut également souligner que plus de la moitié de la chaleur du corps peut être perdue par la tête : il est donc essentiel que la tête et le cou soient bien au chaud. Bonnet et écharpe doivent donc compléter la tenue. [128] [129]

b. Protection des extrémités

Protection des mains :

Les mains doivent être protégées sans être à l'étroit. Le port de moufles est à préférer par rapport aux gants. En effet, dans les moufles, il est possible de bouger les doigts, ce qui n'est pas le cas avec les gants.

Si cela reste insuffisant, il est possible de mettre en place le système multicouche en enfilant une paire de gants en soie ou en laine polaire, sous les moufles.

Il faut adapter la paire de moufles de façon à ce que les doigts puissent bouger, mais que l'air froid ne passe pas au niveau des poignets.

Il existe également des moufles ou des gants chauffants qui fonctionnent sur batterie, ainsi que des chaufferettes renfermant des produits chimiques qui, une fois agitées, génèrent de la chaleur durant quelques heures.

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.

Tout comme pour les mains, si cela reste insuffisant, il est possible de mettre en place le système multicouche en enfilant une première paire de chaussettes en polyester ou en polypropylène, et une deuxième couche en laine.

Concernant les chaussures, elles doivent être assez larges afin que les orteils puissent bouger. Le choix de la matière se porte de préférence sur le cuir.

Il existe également des chaussettes et des semelles chauffantes, ainsi que des chauffe-pieds électriques. Les chaufferettes peuvent être mises dans les chaussures si celles-ci le permettent.

En hiver, si les crises surviennent la nuit, il est conseillé de porter des chaussettes pour dormir. [128] [129] [130]

c. Autres mesures de protection contre le froid

Gérer les écarts de température en évitant tout changement brusque de température [128] [129] [130] :

- Éviter de se baigner dans des eaux trop froides.
- Mettre des gants ou utiliser un contenant isolant avant de manipuler les produits réfrigérés et congelés. D'une manière générale, il faut éviter de prendre tout objet froid (volant de voiture le matin, poignées de portes extérieures, etc.) ; et pour réduire les chocs thermiques, il faut penser systématiquement à avoir un vêtement supplémentaire et des gants.
- En été, si le logement est climatisé, il faut maintenir la climatisation au minimum.

Autres accessoires de protection [128] :

- Une couverture chauffante électrique pour le lit à température constante ou à capteur thermique intégré réglant la chaleur selon la température du corps. Elle peut être utilisée pour préchauffer le lit ou pour servir de couverture principale.
- Un coussin chauffant pour le dos. Certains modèles sont adaptés pour la voiture.
- Une télécommande de démarrage à distance ou un réchauffeur pour automobile, avec ou sans minuterie.
- Etc.

B. Gestion du stress et de l'anxiété

Chez certains patients, les crises sont déclenchées ou amplifiées par le stress. 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 peuvent y aider [128] [129] [130] [131] :

- Pratiquer une activité physique régulière : elle permet le réchauffement, la détente, le bien-être physique et moral, et elle permet également de favoriser une bonne circulation sanguine.
- Mieux gérer son stress : éviter les situations stressantes ou apprendre à les gérer.
- Pratiquer des techniques de relaxation : méditation, exercices de respiration, yoga, cohérence cardiaque, sophrologie, musicothérapie, etc.

C. Conseils nutritionnels

L'alimentation n'impacte pas la fréquence ou la sévérité du RP. Toutefois, certaines substances peuvent déclencher ou amplifier les crises, il convient de diminuer fortement, voire même de stopper dans le meilleur des cas ces stimulants :

- Nicotine → arrêter de fumer : 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 (une seule cigarette peut diminuer la circulation cutanée pendant quatre à six heures) et peut augmenter le risque de crises, ainsi que l'intensité et la durée des symptômes. Les vasoconstrictions répétées altèrent 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. Par conséquent, la prise en charge de l'arrêt du tabac est indispensable avec un accompagnement psychologique dans la démarche de sevrage tabagique et la délivrance de substituts nicotiniques.
- Caféine → éviter les boissons riches en caféine comme le café, le thé, le chocolat, le cola, etc. Les effets stimulants de la caféine sont principalement dus à son action antagoniste sur les récepteurs membranaires spécifiques à l'adénosine, contribuant à la vasoconstriction des vaisseaux sanguins.
- Drogues → ne pas consommer d'amphétamine, de cocaïne et de cannabis. Ce sont, elles aussi, des substances vasoconstrictrices.

Il est également recommandé de s'hydrater suffisamment : 1,5 à 2 litres d'eau par jour.

La prise de boissons chaudes (chocolat chaud par exemple) peut aider l'organisme à se réchauffer. A l'inverse, l'alcool modifie la sensibilité du corps au froid et accroît la perte de chaleur par les extrémités ; il faut donc éviter sa consommation. [129] [131] [132] [133]

D. Conseils concernant l'activité professionnelle

Si le RP est lié à l'activité professionnelle, il faut en parler avec le médecin du travail ; une adaptation du poste de travail peut être nécessaire. De plus, il existe diverses façons de réduire la quantité de vibrations transmises par les outils vibrants :

- N'utiliser que des outils en bon état et bien entretenus.
- Tenir l'outil d'une prise aussi légère que possible et sans crispation, permettant ainsi une plus grande souplesse et moins de secousses pour les mains et les bras.
- Ranger l'outil dans un endroit chauffé pour que la poignée ne soit pas froide lors de la prochaine utilisation.
- Prévoir des pauses de manière à réduire l'exposition prolongée aux vibrations.
- Etc.

De nombreux outils sont désormais automatisés, il faut privilégier l'utilisation de ces derniers, et n'avoir recours aux outils vibrants manuels que si c'est vraiment nécessaire.

Il est également important que les travailleurs reconnaissent les premiers signes du RP et qu'ils obtiennent aussitôt les conseils nécessaires pour réduire leur exposition aux vibrations. [129] [131]

E. Autres conseils

D'autres conseils peuvent également être donnés aux patients [129] [130] [132] [134] :

- Éviter toute lésion aux mains et/ou aux pieds.
- Hydrater la peau avec des crèmes pour les mains et/ou les pieds pour prévenir les blessures et les fissures de la peau.
- Éviter de porter des bijoux serrés (bagues notamment) qui pourraient gêner, voire blesser si les doigts gonflent.
- Éviter de porter des charges à la main. En effet, cela coupe la circulation sanguine dans les doigts.
- Consulter la notice des médicaments pris dans le but d'identifier si le RP fait partie de leurs effets indésirables. Pour cela, le patient peut en discuter avec son pharmacien et/ou son médecin.
- Ne pas prendre de médicaments contre le rhume à base de pseudoéphédrine (molécule vasoconstrictrice), disponibles uniquement sur ordonnance depuis le 11 décembre 2024. Il faut être particulièrement vigilant avec ces molécules qui présentent des risques importants : cardiovasculaires (HTA, infarctus du myocarde), neurologiques (colites ischémiques), réactions cutanées graves, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible, etc.

F. Gestion d'un vasospasme des extrémités

Lorsque la crise survient, il convient de réchauffer les mains et/ou les pieds, en faisant couler de l'eau tiède sur les mains ou en plongeant les pieds dans une bassine d'eau tiède, jusqu'à ce que les extrémités retrouvent une couleur et une sensibilité normale. En revanche, il faut éviter l'eau très chaude qui pourrait créer un trop grand contraste de température, voire provoquer des brûlures.

Pour rétablir la circulation sanguine, il est possible de placer les mains sous les aisselles, de bouger les doigts et/ou les orteils, de masser les parties atteintes, de faire des mouvements de rotation rapide avec les mains, ou de faire des grands cercles avec les bras (moulin à vent).

On peut conseiller au patient de tenir un journal de crises : circonstances de survenue des symptômes, élément déclencheur, condition climatique (froid, humidité), boissons et/ou substances consommées, prise de nouveaux médicaments, tâches effectuées au travail, durée de la crise, passage par quelles phases (blanche, bleue, rouge), etc. Cela permettra ainsi de repérer les éventuels facteurs déclenchants et de les éviter par la suite. C'est également une précieuse aide diagnostique pour le praticien. [103] [130] [131] [132]

II. Prise en charge pharmacologique

A. Stratégie thérapeutique

La plupart du temps, les mesures générales citées précédemment sont suffisantes pour réduire la sévérité et la fréquence des crises chez un patient atteint de RP primaire. Cependant, l'échec de ces mesures et la sévérité du RP secondaire justifient parfois la mise en place d'un traitement médicamenteux.

Les objectifs de la prise en charge pharmacologique seront d'augmenter la vasodilatation, de réduire la vasoconstriction, de protéger l'endothélium et de lutter contre la thrombose. A ce jour, en France, il n'existe que quatre médicaments ayant une AMM : la nifédipine, le moxisylyte, le bosentan et l'iloprost. [89] [126] [127]

Ce nombre très limité de traitements pharmacologiques validés s'explique par le fait qu'il existe peu d'essais contrôlés randomisés (RCT, randomized controlled trial), en raison de l'absence de consensus concernant les critères d'évaluation. La plupart des études ont utilisé la fréquence, la durée et la sévérité des crises, recueillis dans un journal rempli par le patient. Cela pose ainsi la question de la fiabilité de ces données. De plus, il existe d'autres biais à l'interprétation des résultats des essais cliniques : la faible prévalence du RP et les difficultés rencontrées dans le recrutement des patients, la multiplicité des maladies associées au RP secondaire, l'influence des conditions climatiques et du mode de vie des patients, etc. [135]

Il existe tout de même un score permettant l'évaluation clinique : le Raynaud's Condition Score (RCS), une méthode validée et normalisée par Merkel et al. en 2002, permettant de mesurer la sévérité du RP. La traduction française de ce score a été effectuée en 2019 par Khouri et al. (annexe 1). Cet outil d'auto-évaluation effectué par les patients prend en compte le nombre de crises, la durée, la douleur, la gêne, etc. Sur une échelle de 11 points, 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. Ce score est parfois utilisé dans les études cliniques dans le but d'évaluer l'efficacité d'un traitement. [136]

De plus, il n'existe pas de directives officielles décrivant la stratégie à adopter dans le RP. Par conséquent, le choix de la stratégie thérapeutique n'est pas évident. Le praticien doit prendre en compte l'efficacité du traitement, et surtout l'adapter à chaque patient en fonction de : l'étiologie du RP, la sévérité des symptômes, la présence d'ischémie digitale, d'ulcères digitaux ou de toute autre complication, des effets secondaires du traitement, et enfin des éventuelles contre-indications et interactions médicamenteuses, etc.

Les inhibiteurs calciques (en particulier la nifédipine) sont recommandés en première intention dans le RP non compliqué. En cas d'échec ou d'intolérance à cette classe médicamenteuse, il existe des alternatives thérapeutiques hors AMM, qui sont plus ou moins bien évaluées et plus ou moins efficaces. Le chlorhydrate de moxisylyte a quant à lui l'AMM dans « l'amélioration du syndrome de Raynaud », mais il est très peu utilisé. Enfin, l'iloprost et le bosentan sont utilisés dans le RP compliqué avec ulcères digitaux ; en traitement des ulcères digitaux actifs pour l'iloprost ; et en prévention de la récurrence des ulcères digitaux pour le bosentan. [126] [127]

En l'absence de recommandations concernant les médicaments hors AMM utilisés dans le traitement du phénomène de Raynaud, les posologies citées ci-dessous sont basées sur le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), mais ne sont pas forcément validées dans cette indication.

B. Inhibiteurs calciques

a. Indication dans le phénomène de Raynaud

La nifédipine (adalate®) est un inhibiteur calcique de la famille des dihydropyridines, ayant l'AMM dans le traitement symptomatique du phénomène de Raynaud.

Il existe d'autres molécules de cette classe thérapeutique qui peuvent être utilisées : amlodipine (amlor®), nicardipine (loxen®), félodipine (flodil®), diltiazem (mono tildiem®, bi tildiem®). Toutefois, ces dernières n'ont pas l'AMM dans le RP.

De manière générale, ce sont des molécules qui sont utilisées dans les pathologies vasculaires (hypertension artérielle principalement), ou cardiaques (angor, certains troubles du rythme cardiaque, etc.). [122] [127] [137]

b. Mécanisme d'action

Parmi les inhibiteurs calciques, on distingue deux sous-familles, en fonction de la sélectivité tissulaire :

- Les médicaments ayant une sélectivité vasculaire prépondérante (dihydropyridines, également appelés inhibiteurs calciques non bradycardisants)
- Les médicaments ayant une sélectivité cardiaque prépondérante (vérapamil et diltiazem, également appelés inhibiteurs calciques bradycardisants)

Les inhibiteurs calciques se lient à la sous-unité α_1 des canaux calciques voltage dépendant de type L, dans le but d'inhiber l'entrée des ions calcium dans les cellules.

Les dihydropyridines se fixent préférentiellement sur les canaux à l'état inactivé, c'est-à-dire ceux dont la différence de potentiel de membrane de repos est faible. C'est le cas des cellules musculaires lisses artérielles qui sont plus dépolarisées au repos que les cardiomyocytes. Cela explique donc le tropisme vasculaire prépondérant de cette sous-famille d'inhibiteurs calciques. De cette sélectivité en découle un effet vasodilatateur artériel et artériolaire périphérique puissant, et une action peu marquée sur les cardiomyocytes. Par conséquent, ils permettent une diminution de la pression artérielle, sans modification du rythme cardiaque, ainsi qu'un effet préventif et curatif des spasmes artériels. [138] [139]

c. Posologie

Le traitement débute avec une posologie faible qui peut être progressivement augmentée en fonction de la réponse du patient et de la molécule utilisée.

- Nifédipine : 10 mg, trois fois par jour, soit 30 mg par jour.
Jusqu'en janvier 2020, il existait adalate® 10 mg en capsules molles, mais cette forme n'est plus commercialisée. Le dosage 10 mg n'existe donc plus en France.
A ce jour, seule la Nifédipine 30 mg sous forme libération prolongée (LP) est commercialisée. Le patient doit donc prendre un comprimé, tous les jours à la même heure, de préférence le matin, à jeun ou non. Il est d'ailleurs recommandé de prendre une forme à libération prolongée pour éviter une chute brutale de la tension artérielle,

avoir une meilleure tolérance et une plus longue durée d'action. [6] [115] [122] [127] [135] [137]

- Amlodipine : une gélule de 5 mg en une prise par jour. La posologie peut être augmentée à deux gélules de 5 mg, soit 10 mg, en une prise par jour, au cours ou en dehors d'un repas. [122] [135] [140]
- Nicardipine : un comprimé de 20 mg trois fois par jour, avant les repas ; ou une gélule de 50 mg LP matin et soir, avant les repas. [122] [135] [141] [142]
- Félodipine : un comprimé de 5 mg LP, le matin, en dehors des repas ou après un repas léger, pauvre en graisse et en sucre. La posologie peut être augmentée à deux comprimés de 5 mg LP, en une prise, soit 10 mg, le matin. [135] [143]
- Diltiazem : un comprimé de 60 mg trois fois par jour, en début de repas ; ou une gélule de 120 mg LP matin et soir, en début de repas ; ou une gélule de 200 mg LP voire 300 mg LP, en une prise par jour. [122] [135] [144] [145] [146]

d. Principaux effets indésirables et principales contre-indications

De par leurs propriétés vasodilatatrices puissantes, les dihydropyridines peuvent entraîner des effets indésirables : flush (bouffée vasomotrice), céphalées, œdèmes des membres inférieurs, hypotension artérielle, etc. [138]

Ces molécules sont contre-indiquées en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, ainsi que dans les troubles cardiovasculaires tels que l'infarctus du myocarde datant de moins d'un mois, l'angor instable, le choc cardiovasculaire, l'insuffisance cardiaque instable, l'hypotension sévère, etc. [137] [138] [140] [141] [142] [143] [144] [145] [146]

e. Conditions de prescription et de délivrance

Les inhibiteurs calciques sont sur liste I ; une prescription médicale est obligatoire. Il n'y a pas de restriction particulière de prescription et de délivrance.

Ces traitements sont disponibles à l'officine. [137] [140] [141] [142] [143] [144] [145] [146]

f. Études cliniques

En 2001, Thompson et al., ont réalisé une méta-analyse sur huit études dont les critères d'inclusion étaient : essais contrôlés randomisés d'une durée supérieure à deux jours, avec un taux d'abandon inférieur à 35 %, chez des personnes touchées par la ScS. Le nombre total de patients inclus était faible (n = 109). Ils ont pu en conclure que les inhibiteurs calciques entraînent une réduction modérée de la fréquence des crises (réduction moyenne de 8,3 crises en deux semaines) et une diminution de 35 % de la sévérité des crises, par rapport au

placebo. Toutefois, il n'y a pas suffisamment de données pour soutenir la conclusion d'une réduction de l'ulcération digitale. [18] [147] [148] [147]

En 2014, dans le cadre d'une revue Cochrane, Ennis et al., ont montré, au travers d'une méta-analyse de sept RCT incluant 296 patients présentant un RP primaire, que les inhibiteurs calciques ont une faible efficacité sur la diminution de la fréquence des crises (- 1,72 crises par semaine) et peu d'effets sur la sévérité (diminution de 0,2 points du score de sévérité). Ils n'ont pas pu conclure sur la durée des crises et l'amélioration des symptômes en raison de la petite taille des échantillons et de la qualité variable des critères d'évaluation. [18] [148]

C. Antagonistes des récepteurs adrénergiques

a. Indication dans le phénomène de Raynaud

Les antagonistes des récepteurs adrénergiques ont été les premiers médicaments utilisés dans le traitement du RP. Toutefois, à ce jour, il n'existe qu'un seul antagoniste des récepteurs α_1 qui possède l'AMM dans l'amélioration du syndrome de Raynaud : le chlorhydrate de moxisylyte (carlytène®). Il existe également trois autres antagonistes des récepteurs α_1 : prazosine (alpress®), doxazosine et térasozine (hytrine®, dysalfa®), mais ces molécules n'ont pas l'AMM dans le RP.

En revanche, aucune étude avec des molécules déjà présentes sur le marché pharmaceutique, n'évoque l'utilisation d'antagonistes des récepteurs α_2 dans le RP.

Dans la pratique, ces molécules ne sont pas ou très peu utilisées. Les praticiens penchent plus en faveur des inhibiteurs calciques en raison de leur meilleure tolérance et de la meilleure évaluation clinique.

De manière générale, ce sont des molécules qui sont utilisées dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'hypertrophie bénigne de la prostate. [135] [149] [150] [151] [152] [153]

b. Mécanisme d'action

La stimulation des récepteurs α_1 et α_2 post-synaptiques entraînent une vasoconstriction. Par conséquent, l'inhibition de ces récepteurs va permettre la vasodilatation des vaisseaux sanguins.

Les récepteurs α_2 sont d'autant plus importants dans le RP ; ils ont un rôle majeur dans la thermorégulation puisqu'ils sont présents en grande partie au niveau des artères digitales. [86] [135] [149]

c. Posologie

- Moxisylyte : un comprimé de 30 mg, matin, midi et soir, sans dépasser trois comprimés par jour. Il est préférable de le prendre au cours des repas. [150]

- Prazosine : le traitement doit être initié à une gélule de 2,5 mg LP, puis il est augmenté à une gélule de 5 mg LP par jour, en une prise, au cours ou en dehors d'un repas. [151]
- Doxazosine : le traitement doit être initié à un comprimé de 4 mg LP, puis il peut être augmenté à un comprimé de 8 mg LP, en une prise par jour, au cours ou en dehors d'un repas. [152]
- Tétrazosine : le traitement doit être initié à un comprimé de 1 mg en une prise au coucher. A partir du deuxième jour de traitement, la dose est augmentée à 2 mg par jour, en une prise unique, pendant une semaine. Puis, à partir du neuvième jour, la posologie habituelle est de 5 mg au coucher. [153]

d. Principaux effets indésirables et principales contre-indications

Ces molécules entraînent de nombreux effets indésirables : sédation, vertiges, céphalées, hypotension orthostatique, pollakiurie, incontinence urinaire, impuissance, etc. Généralement, les effets secondaires sont plus importants en début de traitement et s'atténuent par la suite.

La principale contre-indication à l'administration de ces médicaments est l'hypotension orthostatique. Ils sont également contre-indiqués, comme tout médicament, s'il y a une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. [150] [151] [152] [153]

e. Conditions de prescription et de délivrance

Le moxisylyte n'est pas soumis à prescription médicale. En revanche, la prazosine, la doxazosine et la tétrazosine sont sur liste I. Il n'y a pas de restriction particulière de prescription et de délivrance.

Ces traitements sont disponibles à l'officine. [150] [151] [152] [153]

f. Études cliniques

Le moxisylyte (carlytène®) dispose de l'AMM. Toutefois, il n'est pas recommandé puisqu'il est cliniquement très peu évalué. En effet, seules trois anciennes études ont été effectuées, mais elles ne sont pas représentatives de la réalité.

- L'étude de Von Wasilewski et al. (1971) : cette étude, randomisée, en double-aveugle, versus placebo et acide nicotinique, réalisée chez 52 patients, a évalué l'efficacité du moxisylyte sur l'amélioration de la circulation périphérique. Seuls 5 patients sur les 52 inclus présentaient un RP, par conséquent, les résultats de cette étude ne peuvent pas être pris en compte.
- L'étude de Westermann et al. (1973) : cette étude, randomisée, en double-aveugle, versus placebo, réalisée chez 18 patients a évalué l'effet du moxisylyte par voie orale sur la circulation sanguine des mains. Le moxisylyte a été administré à la dose de 80 mg en une prise, ce qui ne correspond pas à la posologie validée par l'AMM (30 mg, trois fois par jour). Par ailleurs, la répartition des patients en fonction du type de RP

(primaire ou secondaire) n'est pas connue et aucun test statistique global n'est disponible.

- L'étude de Nicolaides et al. (1989) : cette étude, randomisée, en double-aveugle, versus placebo, réalisée chez 24 patients, a évalué l'effet du moxisylyte administré à 40 mg quatre fois par jour et 80 mg quatre fois par jour chez des patients touchés par le RP. Le moxisylyte a été administré à des doses supérieures à la posologie maximale recommandée par l'AMM (30 mg, trois fois par jour).

En conséquence, il n'y a aucune recommandation préconisant l'emploi de carlytène® dans le RP. [154]

En 1998, dans le cadre d'une revue Cochrane, Harding et al., ont analysé deux essais contrôlés randomisés permettant la comparaison de la prazosine à un placebo : celui de Surwit en 1984 et celui de Russell en 1985. Le traitement par la prazosine a produit une diminution statistiquement significative de la fréquence des crises par rapport au placebo. Les effets indésirables du traitement n'ont pas été présentés dans cette revue, mais il faut noter que la prazosine diminue la pression artérielle, en particulier à des doses plus élevées, ce qui peut limiter son utilisation chez les patients qui développent une hypotension orthostatique symptomatique. La principale limite de ces RCT est le faible nombre total de patients : seulement 40 patients. Il a donc été conclu que la prazosine est modérément efficace dans le traitement du RP secondaire à la ScS. [155] [156] [149] [157]

Concernant les antagonistes des récepteurs α_2 , une étude croisée, randomisée, monocentrique, en double aveugle, contrôlée par placebo, a été menée en 2004 par Wise et al. concernant l'efficacité et la tolérance d'un antagoniste des récepteurs α_2C adrénergiques : OPC-28326. Ils ont constaté que l'OPC-28326 est bien toléré à des doses de 10 mg et 40 mg, et qu'à la dose de 40 mg, cette molécule permet une récupération plus rapide de la température cutanée (50 % de récupération à 5,8 minutes VS 10,0 minutes ; 70 % de récupération à 13,8 minutes VS 19,5 minutes). Cela suggère ainsi que le blocage sélectif du récepteur α_2C améliore la perfusion cutanée pendant la récupération après le refroidissement chez les patients atteints du RP secondaire à la ScS. Cette piste est donc à creuser et pourrait peut-être présenter un intérêt majeur. [149] [158]

D. Analogues de la prostacycline

a. Indication dans le phénomène de Raynaud

L'iloprost (ilomédine®) a l'AMM dans le traitement du phénomène de Raynaud sévère avec troubles trophiques en évolution. C'est un traitement de dernière intention, en complément des mesures hygiéno-diététiques, qui doit être réservé aux patients ayant un RP avec lésions trophiques sévères après échec des thérapies orales. [126] [159]

D'autres analogues de la prostacycline sont parfois évoqués dans les études. Toutefois, ces molécules ne disposent pas de l'AMM dans le RP. C'est notamment le cas de l'époprosténol (vélétri®) qui a l'AMM dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et la dialyse rénale. [160]

b. Mécanisme d'action

La prostacycline, produite par les cellules endothéliales, entraîne une relaxation du muscle vasculaire lisse et une inhibition de l'agrégation plaquettaire par le biais d'une augmentation de la concentration intracellulaire d'adénosine monophosphate cyclique. Elle a également une action antiproliférative sur les cellules musculaires lisses. [89] [161]

Le mécanisme d'action de l'iloprost n'est pas totalement élucidé. Cependant, divers effets pharmacologiques ont été observés [159] :

- Inhibition de l'agrégation, de l'adhésion, et de la sécrétion plaquettaire.
- Dilatation des artérioles et des veinules.
- Augmentation de la perfusion du réseau capillaire nutritif et diminution de l'hyperperméabilité vasculaire au niveau de la microcirculation.
- Activation de la fibrinolyse.
- Inhibition de l'adhésion et de la migration des leucocytes après une lésion endothéliale.
- Diminution de la libération de radicaux libres de l'oxygène.

c. Posologie

La posologie recommandée de l'iloprost varie entre 1,5 et 2 ng/kg/min selon la tolérance du patient. Cependant, le traitement doit être débuté à 0,5 ng/kg/min et doit être progressivement augmenté toutes les trente minutes, pour atteindre la dose maximale tolérée par le patient. [159]

En pratique, il est recommandé de diluer une ampoule de 0,5 mL dans 250 mL de soluté glucosé à 5 % donnant une concentration de 0,2 µg d'iloprost par mL. Durant les deux à trois premiers jours de traitement, on recherche la dose maximale tolérée par le patient. Durant cette phase de recherche de dose, on commence la perfusion à un débit de 10 mL/h pendant trente minutes (un débit de 10 mL/h correspond à la dose de 0,5 ng/kg/min pour un patient pesant 65 kg). Ensuite, on augmente la dose toutes les trente minutes par paliers de 10 mL/h jusqu'à un maximum de 40 mL/h (pour un patient pesant moins de 75 kg) ou de 50 mL/h (à partir d'un poids corporel de 75 kg).

La durée de la perfusion est de six heures par jour pendant un minimum de cinq jours consécutifs, en utilisant la dose maximale tolérée déterminée pendant les premiers jours de traitement. Cependant, l'intérêt de perfuser la totalité de l'ampoule de 0,5 mL, en prolongeant la durée de perfusion au-delà de six heures, mériterait d'être évalué. En effet, la durée de six heures semble arbitraire et on peut penser que plus la dose de prostacycline administrée est importante et meilleur sera l'équilibre de la balance prostacycline / thromboxane A₂, c'est-à-dire la balance vasodilatation / vasoconstriction. [162]

La répétition des cures doit se faire de préférence à intervalles de six à douze semaines (et jamais inférieurs à quatre semaines).

Par conséquent, cette molécule est administrée par voie veineuse et implique donc une hospitalisation du patient. [159]

d. Principaux effets indésirables et principales contre-indications

L'iloprost peut engendrer des effets indésirables réversibles et dose dépendants : céphalées, bouffées vasomotrices, fatigue, fièvre, nausées et vomissements, douleur de la mâchoire, troubles cardiaques (bradycardie, tachycardie, angor), augmentation de la pression artérielle, etc.

Au vu de ces effets indésirables pouvant s'avérer graves, une surveillance étroite de la tension artérielle et du rythme cardiaque par ECG doit être effectuée. [159]

En effet, quelques cas d'ischémie myocardique rapportés chez des patients coronariens sévères incitent à la prudence lors de l'augmentation progressive des doses pendant la première administration du médicament. Il relève de la bonne pratique de réaliser un ECG avant le début de la perfusion et une heure plus tard, particulièrement chez les patients âgés et polyvasculaires. Toute douleur thoracique survenant en cours de perfusion doit amener à son arrêt immédiat. [162]

L'iloprost est contre-indiqué dans les situations suivantes : hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, grossesse et allaitement, troubles cardiovasculaires (troubles coronariens sévères ou angor instable, infarctus du myocarde dans les six mois précédents le traitement, insuffisance cardiaque aiguë ou chronique, troubles sévères du rythme), œdème pulmonaire, affections où le risque hémorragique peut être accru en raison de l'effet anti-agrégant plaquettaire de l'iloprost, etc. [126] [156] [159]

e. Conditions de prescription et de délivrance

L'iloprost est sur liste I. Il n'y a pas de restriction particulière de prescription et de délivrance.

C'est un médicament réservé à l'usage hospitalier. [159]

f. Études cliniques

La principale étude concernant l'iloprost est celle de Wiglet et al. datant de 1994 : une étude multicentrique, comparative, randomisée, en double aveugle, effectuée sur 131 patients présentant un RP sévère secondaire à une ScS (101 femmes, 30 hommes ; âgés de 20 à 79 ans). Ils étaient considérés comme atteints sévèrement s'ils avaient un minimum de huit crises de Raynaud par semaine au cours des deux semaines précédant l'inclusion, ou s'ils avaient une ou plusieurs lésions cutanées ischémiques (ulcères, fissures ou paronychies). Les patients ont été randomisés pour recevoir pendant cinq jours les traitements suivants :

- Groupe iloprost : perfusion intraveineuse d'iloprost à une dose comprise entre 0,5 et 2,0 ng/kg/min, administrée pendant six heures par jour.
- Groupe placebo : perfusion intraveineuse de placebo, administrée pendant six heures par jour.

Ils ont observé : une diminution de 39,1 % du nombre hebdomadaire de crises (contre 22,2 % avec le placebo), une amélioration du score de sévérité de Raynaud de 34,8 % (contre 19,7 % pour le placebo), une amélioration globale de l'état du patient de 60,9 % (contre 26,9 % avec le placebo), et une cicatrisation des lésions de 25,7 % (contre 18,4 % avec le placebo). Toutefois, ils ont également constaté qu'au cours de la perfusion, 92 % des patients recevant

de l'iloprost ont eu un ou plusieurs effets indésirables, contre 57 % des patients recevant le placebo. Les événements les plus fréquemment rapportés sous iloprost ont été des céphalées, des bouffées vasomotrices, des nausées, une douleur à la mâchoire, des diarrhées, des vomissements et des réactions au site d'injection. Par conséquent, l'iloprost est efficace, mais n'est pas à utiliser en première intention en raison de son mode d'administration et des effets indésirables qu'il peut engendrer. [126] [163]

En 1998, Pope et al. ont réalisé une méta-analyse de sept RCT (dont celle de Wigley et al.), ce qui représente 332 patients. L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance des analogues de la prostaglandine (notamment l'iloprost IV et oral, ainsi que le cisaprost oral) par rapport au placebo dans le traitement du phénomène de Raynaud secondaire à la ScS. Un de ces RCT a étudié le cisaprost oral, que l'on ne détaillera pas puisqu'il n'est pas commercialisé en France. Concernant l'iloprost, ils ont pu conclure que l'iloprost IV est efficace dans le traitement du RP secondaire à la ScS : diminution de la fréquence et de la sévérité des crises, et cicatrisation des ulcères digitaux. L'effet semble être prolongé après l'administration de la perfusion IV. En revanche, par voie orale, l'iloprost est moins efficace. A noter que la forme orale n'est pas commercialisée en France. [155] [164]

En 1989, une étude randomisée, en double aveugle, a été menée par Rademaker et al. dans le but de comparer l'iloprost IV à la nifédipine par voie orale dans le traitement du RP chez les patients atteints de ScS. 23 patients ont été inclus : 12 patients sclérodermiques ont été traités par iloprost administré par perfusion IV de trois jours consécutifs pendant huit heures, avec une perfusion supplémentaire unique à la semaine 8 ; et 11 patients ont pris 30 mg de nifédipine pendant quatre semaines, puis 60 mg pendant douze semaines supplémentaires. Des mesures ont été effectuées à 0, 4, 8, 12 et 16 semaines. Les deux schémas ont entraîné une réduction du nombre, de la durée et de la gravité des crises. Après 16 semaines, le nombre moyen de lésions a été réduit avec l'iloprost (de 3,5 à 0,6) et avec la nifédipine (de 4,3 à 1,4). La température des mains et le flux sanguin ont été augmentés avec l'iloprost mais pas avec la nifédipine. Ils ont pu conclure que l'iloprost et la nifédipine sont tous deux bénéfiques dans le traitement du RP, sans différence significative. Cependant, avec la nifédipine, les effets indésirables sont fréquents. Les perfusions à court terme d'iloprost soulagent durablement les symptômes, et les effets indésirables ne surviennent que pendant les perfusions et sont dose-dépendants. [162] [165]

Plus récemment, en 2001, Scorza et al. ont réalisé une étude randomisée sur 46 patients atteints de ScS, qui testait en simple aveugle, sur une période de douze mois, l'effet de l'iloprost IV (2 ng/kg/min sur huit heures, cinq jours consécutifs, puis une perfusion de huit heures toutes les six semaines) versus nifédipine per os à la dose de 40 mg/j. À l'entrée dans l'étude, quatorze patients du groupe iloprost et trois du groupe nifédipine avaient des lésions digitales ischémiques. À l'issue des douze mois de suivi, les trois patients du groupe nifédipine et douze des quatorze du groupe iloprost avaient totalement cicatrisé. Cependant, les délais de cicatrisation ne sont rapportés par les auteurs dans aucun des deux groupes, et aucune étude statistique n'a été effectuée en raison du faible nombre de patients. [162]

En 2008, Hachulla E, Launay D, et Hatron PY, ont fait une synthèse des données publiées concernant l'utilisation de l'iloprost dans le traitement de la ScS. Ils en ont conclu que l'iloprost par voie IV est efficace dans le traitement du phénomène de Raynaud sévère, réduisant la sévérité et la fréquence des crises, et favorisant la cicatrisation des ulcérations digitales. Son administration est habituellement réalisée pendant cinq jours consécutifs en hospitalisation.

Le bénéfice thérapeutique apporté par l'iloprost sur le RP persistant survenant habituellement plusieurs semaines après son administration suggère un effet rémanent du produit. Étant administré de manière séquentielle, il améliore la qualité de vie des patients, mais son bénéfice sur le cours évolutif de la sclérodermie systémique elle-même reste à démontrer. [162]

Une étude en double aveugle contrôlée de l'époprosténol versus placebo a été effectuée en 1995 par Kingma et al. Douze patients atteints de RP sévère (ulcères ischémiques ou douleur ne disparaissant pas malgré la prise d'antalgiques) recevant de l'époprosténol par voie IV (vitesse de perfusion initiale de 2 ng/kg/min, avec une augmentation de 2 ng/kg/min toutes les trente minutes jusqu'à la dose maximale tolérée individuelle de 8 ng/kg/min) ont présenté une augmentation significative de la température de la peau du bout des doigts. Cependant, l'amélioration de la circulation sanguine n'a pas été durable et les effets bénéfiques ont disparu après une semaine. [135] [166]

E. Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5

a. Indication dans le phénomène de Raynaud

Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (iPDE-5) n'ont pas l'AMM dans le RP. Toutefois, le sildénafil (cetinor®, granpidam®, mysildecard®, revatio®, viagra®, vizarsin®, xybilun®), tadalafil (adcirca®, cialis®, kronalis®, talmanco®), et le vardénafil, peuvent être utilisés en cas de résistance ou d'intolérance aux inhibiteurs calciques.

Ces médicaments ont l'AMM chez les hommes adultes présentant des troubles de l'érection. [167] [168] [169]

b. Mécanisme d'action

Ce sont des inhibiteurs puissants et sélectifs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE-5) induisant une augmentation de la guanosine monophosphate cyclique (cGMP), permettant une diminution des taux de calcium et favorisant ainsi la relaxation des muscles lisses des artères (et des corps caverneux). [167] [168] [169] [170]

c. Posologie

Les posologies respectives de ces molécules sont [167] [168] [169] [171] :

- Sildénafil : 50 à 150 mg/jour, en une prise, de préférence à jeun (car la prise d'un repas riche en graisse peut retarder le délai d'action).
- Tadalafil : 10 à 20 mg/jour, en une prise, pendant ou en dehors du repas.
- Vardénafil : 10 mg, en une prise, de préférence à jeun.

d. Principaux effets indésirables et principales contre-indications

Les principaux effets indésirables de ces molécules sont : céphalées, vertiges, bouffées de chaleur, trouble de la vision, congestion nasale, dyspepsie, etc.

Ils sont contre-indiqués avec certains traitements qui pourraient engendrer des hypotensions sévères : dérivés nitrés et stimulateurs de la guanylate cyclase tel que le riociguat (adempas®). Ils sont également contre-indiqués chez les patients ayant une perte de la vision d'un œil due à une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique, et en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. [167] [168] [169]

e. Conditions de prescription et de délivrance

Ces médicaments sont sur liste I. Il n'y a pas de condition particulière de prescription et de délivrance.

Ils sont disponibles à l'officine. [167] [168] [169]

f. Études cliniques

En 2023, Maltez et al. ont analysé neuf RCT d'une durée comprise entre quatre et huit semaines, incluant un total de 411 participants. La majorité des patients étaient atteints d'un RP secondaire à la ScS. Le tadalafil a été évalué dans quatre études, le sildénafil dans trois études, le vardénafil dans une étude, et un nouvel inhibiteur de la PDE-5 connu sous le nom de « F-00489791 » dans une autre étude. Trois études étaient parallèles et six études ont été croisées. Dans cette revue Cochrane, ils ont conclu, sur la base de preuves de faible certitude et avec de nombreux biais, que les iPDE-5 peuvent entraîner une réduction de la fréquence (3 crises par semaine VS 24 crises par semaine avec le placebo) et de la durée des crises (5 minutes VS 55 minutes avec le placebo), améliorer la qualité de vie des patients et entraîner peu ou pas de différence de douleur (échelle visuelle analogique à 3 VS 2,9 avec le placebo). Il y a peu ou pas de différence en termes d'événements indésirables graves (2 % VS 4 % avec le placebo), mais il y a une augmentation de la probabilité d'arrêt du traitement en raison de l'apparition d'un événement indésirable (2 - 20 % VS 2 - 4 % avec le placebo). [172]

F. Antagonistes des récepteurs de l'endothéline

a. Indication dans le phénomène de Raynaud

En 2007, le bosentan (tracleer®) a obtenu l'indication dans la réduction du nombre de nouveaux ulcères digitaux chez les patients souffrant de sclérodermie systémique et d'ulcères digitaux évolutifs. Il s'agit donc d'un traitement préventif des ulcères digitaux après échec d'un traitement par inhibiteur calcique, inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 ou par iloprost. [126] [173] [174]

Ce médicament dispose également de l'AMM dans l'hypertension artérielle pulmonaire.

b. Mécanisme d'action

L'endothéline 1 est un puissant vasoconstricteur synthétisé par l'endothélium. L'action de l'ET-1 est modulée par deux récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G : les récepteurs ETA et ETB. Selon un schéma très simplifié, la liaison de l'ET-1 aux récepteurs ETA et ETB des cellules musculaires lisses vasculaires engendre la vasoconstriction et l'augmentation de la prolifération cellulaire, tandis que la liaison à l'ETB endothélial engendre un effet vasodilatateur transitoire par libération de monoxyde d'azote et de prostacycline.

Par conséquent, l'effet vasculaire final résulte de la balance entre l'effet vasoconstricteur direct via les récepteurs ETA et ETB, et la libération de vasodilatateurs modulée par l'ETB endothélial. Le déséquilibre entre ces deux voies d'action, en faveur de la liaison aux récepteurs ETA et ETB des cellules musculaires lisses, induisant ainsi une vasoconstriction trop importante, est en partie à l'origine du RP, en particulier du RP secondaire. [175] [176]

Le bosentan est un antagoniste mixte des récepteurs de l'endothéline, présentant une affinité pour les deux récepteurs de l'ET-1 : ETA et ETB. Par conséquent, il diminue les résistances vasculaires pulmonaires et systémiques, et augmente ainsi le débit cardiaque sans accélérer la fréquence cardiaque. [174]

c. Posologie

Le traitement doit être débuté et surveillé uniquement par un médecin expérimenté dans le traitement de la sclérodermie systémique.

Le traitement débute à la posologie de 62,5 mg deux fois par jour pendant quatre semaines, puis la posologie sera augmentée jusqu'à la posologie d'entretien de 125 mg deux fois par jour. Les comprimés doivent être pris, matin et soir, au cours ou en dehors d'un repas.

La réponse du patient au traitement et la nécessité de poursuivre le traitement doivent régulièrement être ré-évaluées. Une évaluation minutieuse du rapport bénéfice / risque doit être faite en prenant en considération la toxicité hépatique du bosentan.

Il faut souligner que la boîte du médicament contient une Carte de Signal Patient contenant des informations importantes sur la sécurité d'emploi que les patients doivent connaître avant et pendant le traitement par tracleer® (annexe 2). Cette carte met l'accent sur le moyen de contraception et l'examen sanguin de la fonction hépatique. En effet, ce traitement est tératogène et embryotoxique, en plus de rendre inefficace la contraception hormonale. C'est pour cette raison qu'une femme en âge de procréer doit absolument avoir un moyen de contraception fiable et adapté : elle ne doit pas utiliser pour seule contraception la méthode hormonale (incluant les contraceptifs oraux, injectables, implantables ou transdermiques), mais il conviendra d'utiliser une méthode de contraception complémentaire tel qu'un préservatif ou un diaphragme. Il est également recommandé de réaliser un test de grossesse chaque mois afin de pouvoir détecter une éventuelle grossesse le plus précocement possible. De plus, ce traitement est hépatotoxique, un bilan sanguin de vérification de la fonction hépatique est indispensable : les aminotransférases hépatiques sériques sont dosées avant le début du traitement puis tous les mois pendant toute la durée du traitement, et également deux semaines après toute augmentation de posologie. [173] [174]

d. Principaux effets indésirables et principales contre-indications

Les principaux effets indésirables de ce traitement sont les œdèmes, les bouffées vasomotrices, l'hypotension, les palpitations, les réactions d'hypersensibilité cutanée, les céphalées, le reflux gastro-œsophagien, la diarrhée, l'anémie, etc.

Comme tout médicament, il ne doit pas être administré s'il y a une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

En raison de l'hépatotoxicité et de la tératogénicité de ce traitement, le bosentan est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Insuffisance hépatique modérée à sévère correspondant à la classe B ou C de la classification de Child-Pugh
- Taux sériques des aminotransférases hépatiques, aspartate aminotransférase (ASAT) et/ou alanine aminotransférase (ALAT), supérieurs à trois fois la limite de la normale avant la mise en route du traitement
- Grossesse
- Femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes fiables de contraception

Il est également contre-indiqué avec l'utilisation de ciclosporine A, puisque le bosentan est inducteur du cytochrome P450 (CYP450), engendrant ainsi une diminution de la concentration plasmatique de ciclosporine A, qui sera alors moins efficace. Cette interaction engendre également une augmentation de la concentration plasmatique du bosentan via une probable inhibition des protéines de transport du bosentan dans les hépatocytes par la ciclosporine. [174] [177]

e. Conditions de prescription et de délivrance

Le bosentan est sur liste I. C'est un médicament soumis à prescription hospitalière et réservé aux spécialistes en cardiologie, dermatologie, médecine interne, pneumologie, et rhumatologie. Il nécessite une surveillance particulière pendant le traitement, notamment de la fonction hépatique et de l'absence de grossesse.

Étant donné son inscription sur la liste de rétrocession, il n'est pas disponible à l'officine. [174]

f. Études cliniques

Le développement clinique du bosentan repose sur deux études pivots comparatives versus placebo, randomisées, en double aveugle, RAPIDS-1 (2004) et RAPIDS-2 (2006), d'une durée respective de 16 et 24 semaines, incluant un total de 312 patients ayant des ulcères digitaux secondaires à une sclérodémie systémique.

Tout d'abord, dans l'étude RAPIDS-1, une différence statistiquement significative a été observée entre le groupe placebo et le groupe bosentan sur la survenue de nouveaux ulcères digitaux chez des patients atteints de sclérodémie systémique durant les 16 semaines de traitement (1,4 dans le groupe bosentan versus 2,7 dans le groupe placebo). Toutefois, cette étude présente des limites : la population incluse semble être moins sévèrement atteinte que la population généralement observée en pratique. Seulement 50 % des patients à l'inclusion

avaient un RP secondaire, or dans la pratique, 90 % des patients atteints de ScS ont un RP. De plus, un faible pourcentage de patients inclus dans l'étude (environ 50 %) étaient traités par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou des inhibiteurs calciques, ce qui ne correspond pas à la prise en charge habituelle. Ceci limite donc la pertinence des résultats.

Ensuite, dans l'étude RAPIDS-2, une différence statistiquement significative a été observée entre le groupe placebo et le groupe bosentan sur la survenue de nouveaux ulcères digitaux chez des patients atteints de sclérodémie systémique durant les 24 semaines de traitement (1,9 dans le groupe bosentan versus 2,7 dans le groupe placebo). Toutefois, aucun effet sur la cicatrisation des ulcères digitaux n'a été observé dans le groupe bosentan comparé au groupe placebo. Tout comme dans l'étude RAPIDS-1, il y a des limites : la présence de patients fumeurs dans l'étude montre que la prise en charge standard de la ScS n'a pas été mise en œuvre car l'arrêt du tabac est l'une des premières mesures prophylactiques. Ceci limite donc la pertinence des résultats car la population incluse est peu représentative de celle vue en pratique. De plus, on ne dispose pas de données sur les autres traitements habituellement utilisés dans la prise en charge d'ulcères digitaux tels que les traitements locaux. [173] [174]

G. Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

a. Indication dans le phénomène de Raynaud

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) n'ont pas l'AMM dans le RP. Toutefois, le losartan (cozaar[®]) peut être utilisé en cas d'intolérance aux inhibiteurs calciques.

De manière générale, ce médicament est utilisé dans les pathologies cardiovasculaires : hypertension artérielle, insuffisance cardiaque chronique, etc. [127] [178]

b. Mécanisme d'action

L'angiotensine II, vasoconstricteur puissant, est la principale hormone active du système rénine-angiotensine-aldostérone, et un déterminant important de la physiopathologie de l'hypertension. L'angiotensine II se lie aux récepteurs AT1 présents dans de nombreux tissus (muscle lisse vasculaire, glande surrénale, reins et cœur par exemple) et exerce plusieurs actions biologiques importantes, notamment la vasoconstriction et la libération d'aldostérone. L'angiotensine II stimule également la prolifération des cellules musculaires lisses.

Le losartan étant un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, il inhibe sélectivement les récepteurs AT1. Ainsi, il inhibe les effets de l'angiotensine II permettant une vasorelaxation. [178]

c. Posologie

La posologie recommandée du losartan est de 50 mg par jour, au cours ou en dehors du repas. [127] [178] [179]

d. Principaux effets indésirables et principales contre-indications

Les principaux effets indésirables induits par le losartan sont : étourdissements, vertiges, hypotension, asthénie, etc.

Ce médicament fait l'objet de deux principales contre-indications : le deuxième et le troisième trimestre de grossesse, ainsi que l'insuffisance hépatique sévère. [178]

e. Conditions de prescription et de délivrance

Le losartan est sur liste I. Il n'y a pas de restriction particulière de prescription et de délivrance.

Ce traitement est disponible à l'officine. [178]

f. Études cliniques

Une seule étude a été menée en 1999 par Dziadzio et al. Dans cette étude randomisée, les auteurs ont comparé l'efficacité du losartan (50 mg par jour), à celle de la nifédipine (20 mg deux fois par jour), sur une période de douze semaines, en hiver. 52 patients ont été inclus (26 dans chaque groupe) : dans le groupe losartan, 12 patients avec un RP primaire et 14 avec un RP secondaire à la ScS ; dans le groupe nifédipine, 13 patients avec un RP primaire et 13 avec un RP secondaire à la ScS. La moyenne d'âge était de 51 ans. Les traitements vasodilatateurs avaient été arrêtés trois semaines avant le début du protocole. Pour analyser les résultats, ils se sont basés sur le Raynaud's Condition Score (annexe 1), sur l'examen doppler, et sur les dosages sanguins de molécules ayant un rôle important au niveau de l'endothélium : la molécule d'adhésion intercellulaire-1 (ICAM-1, InterCellular Adhesion Molecule-1), la molécule soluble d'adhésion des cellules vasculaires-1 (sVCAM-1, Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1), l'E-sélectine, l'endothéline 1, le facteur de Von Willebrand, le fibrinogène et le procollagène de type 1. Ainsi, ils ont pu observer qu'avec le traitement par losartan, un nombre de patients significativement important a présenté une amélioration clinique : diminution significative du nombre et de la sévérité des crises. Cette amélioration n'a cependant été constatée que chez les patients atteints de RP primaire, mais pas chez ceux atteints de ScS. Dans le groupe de patients traités par nifédipine, il n'y avait aucune différence tant sur la fréquence que sur la sévérité des crises. [180]

H. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

a. Indication dans le phénomène de Raynaud

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) n'ont pas l'AMM dans le RP. Toutefois, le captopril (noyada®) et l'énalapril (renitec®) peuvent être prescrits dans le RP en cas d'intolérance aux antagonistes calciques. [127]

Tout comme les ARA II, les IEC sont également utilisés dans les pathologies cardiovasculaires : hypertension artérielle, insuffisance cardiaque chronique, etc. [181] [182]

b. Mécanisme d'action

Le captopril et l'énalapril sont des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, une enzyme qui catalyse la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, substance vasoconstrictrice. Cette inhibition provoque ainsi une diminution de l'angiotensine II, entraînant une baisse des résistances périphériques totales avec une action préférentielle sur les territoires musculaire et rénal, sans que cette baisse ne s'accompagne de rétention hydrosodée, ni de tachycardie réflexe. Par conséquent, il en résulte une vasorelaxation. [181] [182]

c. Posologie

Les posologies respectives des deux molécules sont :

- Captopril : 12,5 à 25 mg par jour
- Énalapril : 20 mg par jour

Ces traitements peuvent être pris au cours ou en dehors du repas. [135] [181] [182]

d. Principaux effets indésirables et principales contre-indications

Les principaux effets indésirables de cette classe thérapeutique sont : hypotension, céphalées, vertiges, asthénie, troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, constipation, etc.), toux sèche, prurit, voire angioœdème (effet indésirable rare mais grave).

Ils sont contre indiqués dans certains cas : hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, antécédent d'angioœdème (œdème de Quincke) lié à la prise d'un IEC, angioœdème héréditaire / idiopathique, deuxième et troisième trimestres de la grossesse, et en cas d'utilisation concomitante avec un traitement par sacubitril / valsartan (entresto®) puisque cela majore le risque d'angioœdème. [181] [182]

e. Conditions de prescription et de délivrance

Ces médicaments sont sur liste I. Il n'y a pas de condition particulière de prescription et de délivrance.

Ils sont disponibles à l'officine. [181] [182]

f. Études cliniques

Stewart et al., dans une revue Cochrane de 2012, ont évalué les effets de divers médicaments avec des actions vasodilatatrices sur le RP primaire, dont le captopril et l'énalapril. Cette méta-analyse porte sur huit RCT, incluant 290 participants. L'énalapril a été associé à une légère augmentation de la fréquence des crises par semaine. Concernant le captopril, il n'a pas été mis en évidence d'effet sur la fréquence, la sévérité ou la durée des crises. De plus, il faut noter que la mauvaise qualité méthodologique, la faible taille des échantillons et les données limitées disponibles ont entraîné une moindre précision des résultats statistiques et une

valeur limitée des résultats globaux. Ces deux traitements ne présentent donc pas une réelle efficacité dans le traitement du RP. [18] [183]

Gliddon et al. ont étudié l'efficacité du quinapril (80 mg par jour), dans un RCT en double aveugle, incluant 210 patients touchés par un RP secondaire à la ScS. Après une période de traitement de deux ans, aucune différence significative n'a été retrouvée concernant la fréquence et la sévérité des crises entre le quinapril et le placebo. Ils ont donc conclu que le quinapril n'est pas efficace dans le traitement du RP. [155] [184]

I. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

a. Indication dans le phénomène de Raynaud

La fluoxétine (prozac®) n'a pas l'AMM dans le RP. Toutefois, dans les recommandations de l'European League Against Rheumatism (EULAR) datant de 2017, la fluoxétine peut être une alternative en cas d'échec ou d'intolérance aux vasodilatateurs. [127]

En revanche, elle a l'AMM dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs, ainsi que des troubles obsessionnels compulsifs (TOC). [185]

b. Mécanisme d'action

La fluoxétine est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), induisant une augmentation de la concentration intra-synaptique de sérotonine et une diminution de la concentration intra-plaquettaire.

Étant sélective des récepteurs à la sérotonine, cette molécule n'a pratiquement pas d'affinité pour les autres récepteurs tels que les récepteurs α_1 -, α_2 - et β -adrénergiques, dopaminergiques, histaminergiques, muscariniques et les récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). [185] [186]

Les effets de la sérotonine sur le tonus vasculaire sont extrêmement complexes et ne sont pas encore totalement élucidés. La sérotonine peut induire, soit une vasoconstriction, soit une vasodilatation.

Le rôle de la sérotonine dans la physiopathologie et le traitement du RP n'est donc pas clairement établi. Cela pourrait être dû à la diminution de la sérotonine plaquettaire. En effet, à dose thérapeutique, les ISRS inhibent le transporteur de la sérotonine (SERT) de la plaquette, provoquant une diminution de la sérotonine intra-plaquettaire et entraînant une diminution de la fonctionnalité des plaquettes, sans thrombopénie associée. C'est d'ailleurs pour cette raison que cette classe thérapeutique est à l'origine d'une augmentation du risque hémorragique. [171] [186]

c. Posologie

La posologie de la fluoxétine est de 20 mg par jour, pendant ou en dehors des repas. [185]

d. Principaux effets indésirables et principales contre-indications

Les effets indésirables de cette classe thérapeutique sont nombreux : insomnie, nervosité, fatigue, céphalées, vertiges, troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, etc.), baisse de l'appétit et perte de poids, baisse de la libido et dysfonction érectile, éruption cutanée, bouffées vasomotrices, saignements (gynécologiques, gastro-intestinaux, nasaux, etc.) palpitation et allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, vision floue, etc.

Il faut être vigilant à l'état psychologique du patient, particulièrement aux idées suicidaires qui pourraient survenir en début de traitement.

La fluoxétine est contre-indiquée en association avec les inhibiteurs non sélectifs et irréversibles de la monoamine oxydase (IMAO) (par exemple l'iproniazide), en raison du risque de survenue du syndrome sérotoninergique (hyperthermie, rigidité, myoclonies, troubles du système nerveux autonome avec risques de variations rapides des fonctions vitales, troubles neuropsychiques comprenant confusion, irritabilité et agitation importante pouvant évoluer vers un délire et un coma). En raison de l'effet prolongé des IMAO durant deux semaines, le traitement par la fluoxétine ne peut être instauré que deux semaines après l'arrêt d'un IMAO non sélectif et irréversible. De même, un délai d'au moins cinq semaines est nécessaire entre l'arrêt du traitement par la fluoxétine et l'instauration d'un traitement par IMAO non sélectif et irréversible.

La fluoxétine est également contre-indiquée avec le métoprolol, β -bloquant utilisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Le métabolisme de ce dernier pourrait être diminué par la fluoxétine, induisant une bradycardie excessive.

De même que tout médicament, elle est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. [185]

e. Conditions de prescription et de délivrance

Ce médicament est sur liste I. Il n'y a pas de condition particulière de prescription et de délivrance.

Il est disponible à l'officine. [185]

f. Études cliniques

En 2001, Coleiro et al. ont mené une étude croisée sur 26 patients atteints de RP primaire et 27 patients atteints de RP secondaire qui ont reçu, soit de la fluoxétine (20 mg par jour), soit de la nifédipine (40 mg par jour), pendant six semaines, suivi d'une période sans traitement de deux semaines, puis une inversion des deux traitements. Ils ont observé une réduction de la fréquence et de la sévérité des crises avec les deux traitements. Toutefois, l'effet a été statistiquement significatif uniquement avec la fluoxétine. Cela montre ainsi la supériorité de la fluoxétine par rapport à la nifédipine. Les femmes atteintes du RP primaire ont bénéficié d'une amélioration plus importante que les autres patients. Cependant, d'autres études devraient être menées pour tirer de meilleures conclusions. [127] [171] [187]

J. Statines

a. Indication dans le phénomène de Raynaud

Les statines n'ont pas l'AMM dans le RP. Toutefois, l'utilisation de cette classe thérapeutique a été étudiée dans des essais cliniques, notamment l'atorvastatine 40 mg (tahor®) et la simvastatine 20 mg (zocor®). [188] [189]

En revanche, elles ont l'AMM dans le traitement de l'hypercholestérolémie et dans la prévention des maladies cardiovasculaires. [190] [191]

b. Mécanisme d'action

Les statines inhibent de façon compétitive l'activité de l'hydroxyméthylglutaryl-coenzyme A réductase (HMG-CoA réductase) en se substituant à son substrat naturel, l'hydroxyméthylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA), au niveau du site catalytique de l'enzyme. L'HMG-CoA réductase est l'enzyme permettant la transformation de l'HMG-CoA en mévalonate, étape limitante de la synthèse du cholestérol par les cellules. Par conséquent l'inhibition de cette enzyme entraîne une diminution de la concentration intracellulaire de cholestérol. Les statines permettent également une augmentation du nombre de récepteurs des lipoprotéines de faible densité (LDL) à la surface des hépatocytes, amplifiant ainsi le captage et le catabolisme du LDL cholestérol.

En plus de leur effet bénéfique sur la diminution du cholestérol, les statines agissent en diminuant l'inflammation et le stress oxydant et en exerçant une « up » régulation de l'activité de la NO synthase endothéliale. Ainsi, les statines améliorent les fonctions endothéliales et stabilisent la plaque athéromateuse. L'action pléiotrope sur la fonction endothéliale aurait un effet bénéfique sur le RP. [192]

c. Posologie

Ces deux molécules ont été étudiées à 40 mg pour l'atorvastatine et 20 mg pour la simvastatine. Cependant, il existe d'autres dosages sur le marché : 10 mg - 20 mg - 40 mg - 80 mg pour l'atorvastatine, et 10 mg - 20 mg - 40 mg pour la simvastatine.

Ces traitements se prennent en une administration unique le soir, pendant ou en dehors du repas. [190] [191] [192]

d. Principaux effets indésirables et principales contre-indications

Le principal effet indésirable des statines est l'atteinte musculaire dose dépendante se traduisant par des myalgies, une fatigue musculaire ou des crampes. Si des symptômes apparaissent, le dosage de la créatine phosphokinase (CPK) sera nécessaire.

Des effets gastro-intestinaux bénins et transitoires (constipation, nausées, etc.), des céphalées et des réactions allergiques peuvent également survenir.

Parfois, une élévation modérée des aminotransférases hépatiques est observée. Un bilan biologique hépatique doit être réalisé avant le début du traitement, puis régulièrement après l'instauration de celui-ci.

Les statines sont contre-indiquées dans les situations suivantes : hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, myopathie, affection hépatique évolutive et/ou élévation prolongée des aminotransférases, femme enceinte ou en âge de procréer sans moyen de contraception efficace, femme allaitante, et administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, inhibiteurs de protéase du VIH (par exemple nelfinavir), bocéprévir, télaprévir, érythromycine, clarithromycine, télichromycine, néfazodone et les médicaments contenant du cobicistat) qui augmentent les concentrations de statines, majorant ainsi le risque de toxicité musculaire. [190] [191] [192]

e. Conditions de prescription et de délivrance

Ces médicaments sont sur liste I. Il n'y a pas de condition particulière de prescription et de délivrance.

Ces traitements sont disponibles à l'officine. [190] [191]

f. Études cliniques

En 2008, Abou-Raya et al. ont réalisé une étude randomisée incluant 84 patients atteints de RP secondaire à la ScS, en cours de traitement vasodilatateur. 56 patients ont reçu de l'atorvastatine 40 mg par jour et 28 patients ont reçu un placebo, pendant quatre mois. Le principal résultat était le nombre d'ulcères, qui sont passés de 3,3 au départ à 2,4 à quatre mois dans le groupe atorvastatine contre une réduction de 3,4 au départ à 3 à quatre mois dans le groupe placebo. Les patients du groupe atorvastatine ont présenté en moyenne 1,6 nouveaux ulcères contre 2,5 nouveaux ulcères par patient dans le groupe placebo. Les patients traités par l'atorvastatine ont également eu une amélioration de leur qualité de vie et de l'échelle visuelle analogique de la douleur. Le traitement par l'atorvastatine entraînait également une amélioration du niveau de marqueurs de l'activation endothéliale, notamment le monoxyde d'azote et l'endothéline 1. [156] [171] [188]

Également en 2008, Del Papa et al. ont quant à eux évalué les effets de la simvastatine sur la vascularisation, indiqués par l'expansion des cellules progénitrices endothéliales circulantes et les marqueurs de lésions vasculaires dans le sang périphérique des patients atteints de ScS. 26 patients atteints de ScS avec une concentration normale de cholestérol et 20 patients atteints d'hypercholestérolémie ont reçu 20 mg par jour de simvastatine pendant douze semaines. Des échantillons de sang périphérique ont été prélevés avant le traitement, puis douze semaines après l'instauration, et enfin quatre semaines après l'arrêt. Après traitement, ils ont pu observer une diminution significative des cellules endothéliales matures et des marqueurs de l'activation endothéliale. Par conséquent, la simvastatine entraîne une amélioration rapide et significative des cellules progénitrices endothéliales circulantes, suggérant un rôle potentiel des statines dans le traitement du RP chez le patient atteint de ScS. L'efficacité potentielle des molécules de cette classe thérapeutique semble

principalement attribuée à leur rôle dans la modulation des mécanismes d'activation endothéliale. [189]

K. Récapitulatif des études cliniques

Type, auteur et date de l'étude	Nombre de patients	Critères de jugement	Principaux résultats
INHIBITEURS CALCIQUES			
Méta-analyse sur 8 RCT Thompson et al. 2001 [147]	109	- Inhibiteurs calciques VS placebo - RP secondaire : ScS - RCT - Durée > 2 jours - Taux d'abandon < 35%	- Réduction moyenne de 8,3 crises en 2 semaines. - Diminution de 35 % de la sévérité des crises. - Données insuffisantes pour conclure sur la réduction de l'ulcération digitale.
Méta-analyse sur 7 RCT Ennis et al. 2016 [148]	296	- Inhibiteurs calciques VS placebo - RP primaire - RCT	- Faible efficacité sur la diminution de la fréquence des crises (- 1,72 crises par semaine). - Peu d'effets sur la sévérité (diminution de 0,2 points du score de sévérité). - Données insuffisantes pour conclure sur la durée des crises et l'amélioration des symptômes.
ANTAGONISTES DES RECEPTEURS ADRENERGIQUES			
Etude Von Wasilewski et al. 1971 [154]	52	- Moxisylyte VS placebo et acide nicotinique - RP primaire et secondaire - RCT en double aveugle	Les résultats ne peuvent pas être pris en compte car seuls 5 patients sur les 52 inclus présentaient un RP.
Etude Westermann et al. 1973 [154]	18	- Moxisylyte (80 mg en une prise) VS placebo - RP primaire et secondaire - RCT en double aveugle	Les résultats ne peuvent pas être pris en compte car la posologie ne correspond pas à celle validée par l'AMM.

Etude Nicolaides et al. 1989 [154]	24	- Moxisylyte (40 mg et 80 mg en quatre prises par jour) VS placebo - RP primaire et secondaire - RCT en double aveugle	Les résultats ne peuvent pas être pris en compte car la posologie ne correspond pas à celle validée par l'AMM.
Méta-analyse sur 2 RCT Harding et al. 1998 [157]	40	- Prazosine VS placebo - RP secondaire : ScS - RCT - Résultats cliniques au début du traitement - Taux d'abandon < 35%	Diminution statistiquement significative de la fréquence des crises mais faible nombre de patients inclus, donc il a été conclu que la prazosine est modérément efficace dans le traitement du RP secondaire à la ScS.
Etude Wise et al. 2004 [158]	13	- OPC-28326 (antagoniste des récepteurs $\alpha 2C$ adrénergiques) (10 mg et 40 mg) VS placebo - RP secondaire : ScS - RCT croisée, monocentrique, en double aveugle - Méthode : mesure du temps de récupération de la température cutanée de 50 % et de 70 %, après une exposition au froid	L'OPC-28326 est bien toléré à des doses de 10 mg et 40 mg. À la dose de 40 mg, cette molécule permet une récupération plus rapide de la température cutanée (50 % de récupération à 5,8 minutes VS 10,0 minutes ; 70 % de récupération à 13,8 minutes VS 19,5 minutes). Cela suggère ainsi que le blocage sélectif du récepteur $\alpha 2C$ améliore la perfusion cutanée pendant la récupération après le refroidissement chez les patients atteints du RP secondaire à la ScS.
ANALOGUES DE LA PROSTACYCLINE			
Etude Wiglet et al. 1994 [126,163]	131	- Iloprost VS placebo - RP sévère secondaire à la ScS (> 8 crises par semaine au cours des 2 semaines précédant l'inclusion ou si présence de lésions cutanées ischémiques)	- Diminution de 39,1 % du nombre hebdomadaire de crises (VS 22,2 % avec le placebo). - Amélioration du score de sévérité de Raynaud de 34,8 % (VS 19,7 % pour le placebo).

		- RCT multicentrique, en double aveugle	- Amélioration globale de l'état du patient de 60,9 % (VS 26,9 % avec le placebo). - Cicatrisation des lésions de 25,7 % (VS 18,4 % avec le placebo). - 92 % des patients recevant de l'iloprost ont eu un ou plusieurs effets indésirables (VS 57 % des patients recevant le placebo). Ils ont conclu que l'iloprost est efficace, mais n'est pas à utiliser en première intention en raison de son mode d'administration et des effets indésirables qu'il peut engendrer.
Méta-analyse sur 7 RCT Pope et al. 1998 [164]	332	- 5 essais : iloprost IV VS placebo - 1 essai : iloprost par voie orale VS placebo - 1 essai cisaprost par voie orale VS placebo - RP secondaire : ScS - RCT - Résultats cliniques au début du traitement - Taux d'abandon < 35%	- L'iloprost IV est efficace dans le traitement du RP secondaire à la ScS : diminution de la fréquence et de la sévérité des crises, et cicatrisation des ulcères digitaux. L'effet semble être prolongé après l'administration de la perfusion IV. - L'iloprost par voie orale est moins efficace.
Etude Rademaker et al. 1989 [165]	23	- Iloprost IV (perfusion IV de 3 jours consécutifs pendant 8h, avec une perfusion supplémentaire unique à la semaine 8) VS nifédipine par voie orale (30 mg de nifédipine pendant 4 semaines, puis 60 mg pendant 12 semaines) - RP secondaire : ScS - RCT en double aveugle	- Le nombre moyen de lésions a été réduit avec l'iloprost (de 3,5 à 0,6) et avec la nifédipine (de 4,3 à 1,4). - La température des mains et le flux sanguin ont été augmentés avec l'iloprost mais pas avec la nifédipine. Ils ont conclu que l'iloprost et la nifédipine sont tous deux bénéfiques dans le traitement du RP,

			sans différence significative.
Etude Scorza et al. 2001 [162]	46	- Iloprost IV (2 ng/kg/min sur 8h, 5 jours consécutifs, puis une perfusion de 8h toutes les 6 semaines) VS nifédipine par voie orale (40 mg/j), pendant 12 mois - RP secondaire : ScS - RCT en simple aveugle	À l'entrée dans l'étude, 14 patients du groupe iloprost et 3 du groupe nifédipine avaient des lésions digitales ischémiques. À l'issue des 12 mois de suivi, les 3 patients du groupe nifédipine et 12 des 14 du groupe iloprost avaient totalement cicatrisé. Les délais de cicatrisation ne sont rapportés par les auteurs dans aucun des deux groupes. Aucune étude statistique n'a été faite en raison du faible nombre de patients.
Etude Kingma et al. 1995 [166]	12	- Époprosténol IV VS placebo - RP sévère (ulcères ischémiques ou douleur ne disparaissant pas malgré la prise d'antalgiques) - RCT en double aveugle	Augmentation significative de la température de la peau du bout des doigts. Cependant, l'amélioration de la circulation sanguine n'a pas été durable et les effets bénéfiques ont disparu après une semaine
INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTERASE DE TYPE 5			
Méta-analyse sur 9 RCT Maltez et al. 2023 [172]	411	- iPDE-5 (tadalafil, sildénafil, vardénafil, F-00489791) VS placebo - RP primaire et secondaire - RCT	- Réduction de la fréquence (3 crises par semaine VS 24 crises par semaine avec le placebo) et de la durée des crises (5 minutes VS 55 minutes avec le placebo). - Amélioration de la qualité de vie des patients. - Peu ou pas de différence de douleur (échelle visuelle analogique à 3 VS 2,9 avec le placebo). - Peu ou pas de différence en termes d'événements indésirables graves (2 % VS 4 % avec le placebo)

			- Augmentation de la probabilité d'arrêt du traitement en raison de l'apparition d'un événement indésirable (2-20 % VS 2 – 4 % avec le placebo). Les conclusions ont été faites sur la base de preuves de faible certitude et avec de nombreux biais.
ANTAGONISTES DES RECEPTEURS DE L'ENDOTHELINE			
Etude RAPIDS-1 Korn et al. 2004 [173,174]	122	- Bosentan VS placebo (16 semaines) - RP secondaire à la ScS, avec ulcères digitaux - RCT en double aveugle	1,4 nouveaux ulcères digitaux avec le bosentan (VS 2,7 avec le placebo).
Etude RAPIDS-2 Seibold et al. 2006 [173,174]	190	- Bosentan VS placebo (24 semaines) - RP secondaire à la ScS, avec ulcères digitaux - RCT en double aveugle	- 1,9 nouveaux ulcères digitaux avec le bosentan (VS 2,7 avec le placebo). - Aucun effet sur la cicatrisation des ulcères digitaux .
ANTAGONISTES DES RECEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE II			
Etude Dziadzio et al. 1999 [180]	52	- Losartan (50 mg par jour) VS nifédipine (20 mg deux fois par jour) (12 semaines) - RP primaire et secondaire - RCT	- Avec le losartan : diminution significative du nombre et de la sévérité des crises, uniquement chez les patients atteints de RP primaire. - Avec la nifédipine : aucune différence tant sur la fréquence que sur la sévérité des crises.
INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION			
Méta-analyse sur 8 RCT Stewart et al. 2012	290	- Énalapril VS placebo - Captopril VS placebo - RP primaire - RCT	- L'énalapril a été associé à une légère augmentation de la fréquence des crises par semaine. - Le captopril n'a aucun effet sur la fréquence, la

[183]			sévérité et la durée des crises.
Etude Gliddon et al. 2007 [155,184]	210	- Quinapril (80 mg par jour) VS placebo (2 ans) - RP secondaire : ScS - RCT en double aveugle	Aucune différence significative n'a été retrouvée concernant la fréquence et la sévérité des crises entre le quinapril et le placebo.
INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE			
Etude Coleiro et al. 2001 [187]	53	- Fluoxétine (20 mg par jour) VS nifédipine (40 mg par jour) (6 semaines de traitement, suivi de 2 semaines sans traitement, puis inversion des 2 traitements) - RP primaire et secondaire - RCT croisée	- Réduction de la fréquence et de la sévérité des crises avec les deux traitements. Toutefois, l'effet a été statistiquement significatif uniquement avec la fluoxétine. - Les femmes atteintes du RP primaire ont bénéficié d'une amélioration plus importante que les autres patients.
STATINES			
Etude Abou-Raya et al. 2008 [171,188]	84	- Atorvastatine (40 mg par jour) VS placebo (4 mois) - RP secondaire : ScS (en cours de traitement vasodilatateur) - RCT	- Réduction du nombre d'ulcères qui sont passés de 3,3 au départ à 2,4 après 4 mois de traitement avec atorvastatine (VS 3,4 au départ et 3 après 4 mois sous placebo) - Réduction du nombre de nouveaux ulcères (1,6 nouveaux ulcères VS 2,5 avec le placebo) - Amélioration de la qualité de vie et de l'échelle visuelle analogique de la douleur - Amélioration du niveau de marqueurs de l'activation endothéliale (monoxyde d'azote, endothéline 1)

Etude			
Del Papa et al.			
2008	46	- Simvastatine (20 mg par jour) (12 semaines) - RP secondaire : ScS	Diminution significative des cellules endothéliales matures et des marqueurs de l'activation endothéliale.
[189]			

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des études cliniques

III. Prise en charge des patients réfractaires aux traitements pharmacologiques

Malgré le large panel de traitements pharmacologiques, certains patients restent réfractaires. Dans ce cas, des injections de toxine botulique de type A (BTX-A) ou une intervention chirurgicale peuvent être envisageables. L'objectif ultime est d'éviter l'amputation.

A. Intérêt de la toxine botulique de type A

La toxine botulique de type A est une neurotoxine sécrétée par la bactérie *Clostridium botulinum*. Cette toxine est un polypeptide composé d'une chaîne lourde à liaison covalente (150 kDa) et d'une chaîne légère (50 kDa). Il existe huit exotoxines (A, B, C₁, C₂, D, E, F et G), parmi lesquelles, C₂ n'est pas une neurotoxine. Seules les exotoxines A et B sont utilisées chez l'Homme. Cette toxine exerce son effet principalement au niveau présynaptique de la jonction neuromusculaire ; elle inhibe l'exocytose des vésicules contenant l'acétylcholine, bloquant ainsi la libération de l'acétylcholine (figure 29). À faibles doses, elle diminue la transpiration de la peau et provoque l'inhibition sélective de la vasodilatation médiée par l'acétylcholine. À doses élevées, elle inhibe la vasoconstriction adrénergique et l'exocytose endothéliale de l'endothéline 1 et du facteur Von Willebrand, des substances chimiques jouant un rôle dans la vasoconstriction et la thrombose. [193] [194]

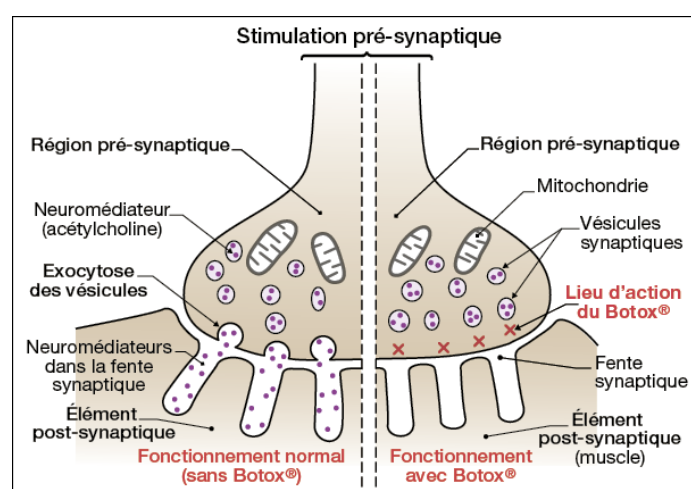


Figure 29 : Mécanisme d'action de la toxine botulique de type A (BOTOX ®) [195]

La BTX-A est commercialisée sous forme de poudre pour solution injectable sous le nom de BOTOX® 50, 100 et 200 unités Allergan. Son usage est réservé à l'hôpital. Elle dispose de l'AMM dans plusieurs pathologies spastiques (spasticité des membres supérieurs et inférieurs, spasme hémifacial, etc.), mais elle est également utilisée dans un certain nombre d'indications hors AMM. Parmi ces indications, la BTX A intradermique peut être injectée chez les patients atteints d'ischémie sévère ou d'ulcères digitaux. [196]

En 2021, Ennis et al. ont analysé trente-trois études évaluant l'efficacité de la BTX-A dans le RP primaire et secondaire : vingt-huit rapports de cas et cinq essais contrôlés randomisés. Cela représente un total de 421 patients : 74 patients atteints de RP primaire et 324 patients atteints de RP secondaire (sclérodermie systémique, maladie rhumatismale auto-immune systémique, lupus érythémateux disséminé, maladie du tissu conjonctif, maladie de Buerger, néoplasie, etc.). Les doses évaluées dans les études allaient de 24 à 200 unités par patient avec une dose maximale de 100 unités par main. Le site d'injection le plus fréquent était la paume de la main. La durée moyenne du suivi était de 6,1 mois (intervalle de 1,75 à 23,4 mois). Ils en ont conclu que la majorité des essais cliniques montre une amélioration statistiquement significative de la température de la pulpe des doigts (variation de 1,3 degrés), du Raynaud's Condition Score (annexe 1), de la cicatrisation des ulcères digitaux et une diminution de la douleur. L'effet indésirable le plus fréquent est la faiblesse musculaire. Par conséquent, la recherche menée sur l'utilisation de la BTX-A dans le traitement du RP est prometteuse. Néanmoins, ces études présentent tout de même de nombreuses limites, notamment la variabilité de la sévérité du RP et de l'administration de la BTX A (site d'injection et volume injecté). Des études contrôlées randomisées, ainsi qu'une meilleure compréhension du mécanisme d'action, de la dose et de la fréquence des injections, sont nécessaires pour conclure quant à l'efficacité de cette méthode. [194]

L'efficacité de la toxine botulique de type B (BTX-B) a été évaluée dans un seul essai randomisé. Motegi et al. ont effectué cette étude sur 45 patients atteints de sclérodermie systémique. Quatre groupes ont été formés : un groupe témoin sans traitement et trois groupes de traitement, utilisant respectivement 250, 1 000 ou 2 000 unités de BTX-B par injection dans la main présentant des symptômes plus sévères. Quatre semaines après l'injection, la douleur mesurée avec une échelle visuelle analogique et le Raynaud's Condition Score (annexe 1), dans les groupes traités par 1 000 et 2 000 unités de BTX-B, étaient significativement inférieurs à ceux du groupe témoin et du groupe traité par 250 unités de BTX-B. Ces effets bénéfiques se sont maintenus jusqu'à seize semaines après l'injection unique. De plus, quatre semaines après l'injection, la récupération de la température cutanée dans le groupe traité par 2 000 unités de BTX-B était significativement améliorée, le nombre d'ulcères digitaux dans les groupes traités par 1 000 et 2 000 unités de BTX-B était significativement inférieur à celui du groupe témoin. En conclusion, les injections de 1 000 et 2 000 unités de BTX-B ont permis une amélioration des symptômes du RP et une diminution des ulcères digitaux chez les patients atteints de ScS. Toutefois, il faut noter que les doses nécessaires pour obtenir une efficacité sur le RP sont largement supérieures pour la BTX-B comparativement à la BTX-A ; c'est probablement la raison pour laquelle on privilégie la BTX-A plutôt que la BTX-B. [197]

B. Prise en charge chirurgicale

La chirurgie n'est utilisée qu'en dernier recours chez les patients présentant une ischémie tissulaire persistante lorsque le traitement pharmacologique s'est avéré insuffisant. 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.

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 choix de l'intervention doit être réalisé après évaluation multidisciplinaire, notamment de médecins spécialistes et de chirurgiens.

a. Sympathectomie

La sympathectomie est une option chirurgicale visant à soulager le vasospasme en interrompant les signaux nerveux sympathiques vers les artères digitales. Il existe deux approches chirurgicales principales : la sympathectomie thoracique et la sympathectomie digitale locale.

- La sympathectomie thoracique est pratiquée dans la partie supérieure du thorax. Elle consiste à sectionner le nerf sympathique situé le long de la colonne vertébrale. La technique utilisée est la thoracoscopie : une caméra est introduite dans le thorax par une petite incision pratiquée dans l'aisselle afin de repérer le nerf sympathique ; ce dernier est ensuite sectionné sur une courte distance.
- La sympathectomie digitale locale, également nommée sympathectomie péri-artérielle ou palmaire, consiste quant-à-elle à sectionner les nerfs sympathiques alimentant les artères digitales de la main (artères numériques, inter-métacarpiennes, radiales et cubitales) par une incision palmaire.

Parfois, la sympathectomie est couplée à la revascularisation et reconstruction artérielle afin d'améliorer la perfusion vasculaire digitale. [115] [127] [198]

1. Sympathectomie thoracique

Plusieurs études ont été réalisées pour évaluer l'efficacité de cette technique chirurgicale.

En 2011, Coveliers H.M.E et al. ont publié une revue de la littérature de 1980 à 2010 concernant la sympathectomie thoracique chez des patients atteints de RP primaire et secondaire. Treize études rétrospectives et cinq études prospectives ont ainsi été analysées dans cette revue ; il n'y a pas eu d'essais contrôlés randomisés. Sur les 580 patients, ils ont mis en évidence un effet positif post-opératoire initial chez 92 % des patients atteints de RP primaire et chez 89 % des patients atteints de RP secondaire. L'effet bénéfique à long terme était également de 89 % pour le RP secondaire, alors qu'il était seulement de 58 % pour le RP primaire. La cicatrisation des ulcères a été réalisée dans 81%, l'amélioration dans 14 % et la sympathectomie n'a pas eu d'effet dans 2 % des cas. [199]

Toutefois, cette technique présente un risque de complications : hémithorax (accumulation de sang entre le poumon et la paroi thoracique), pneumothorax (présence anormale d'air dans la cavité pleurale), perturbations sudorales (assèchement des sécrétions de la main et de la

région axillaire, mais compensation par l'augmentation des sécrétions dans les autres parties du corps) et syndrome de Claude Horner qui se caractérise par un myosis, une chute de la paupière, et une pseudo-énophtalmie, c'est-à-dire un enfoncement du globe oculaire dans l'orbite. [115] [198]

De plus, à long terme, les récurrences sont fréquentes. Thune et al. ont mené une étude rétrospective sur 34 patients : 19 patients atteints de RP primaire et 15 patients atteints de RP secondaire. Ils ont analysé les dossiers hospitaliers (sexe, âge, procédures de diagnostic, durée du séjour à l'hôpital, opération unilatérale ou bilatérale, niveau de sympathectomie, durée de l'intervention chirurgicale et éventuelles complications postopératoires), ainsi que les questionnaires envoyés aux patients pour les interroger sur leurs symptômes avant l'intervention chirurgicale, les conséquences immédiates après l'opération, les problèmes de mains sèches et l'apparition de transpiration excessive compensatoire, l'éventuelle réapparition de symptômes, s'ils avaient des antécédents familiaux de symptômes similaires, s'ils souffraient d'autres maladies, s'ils consommaient du tabac, et enfin s'ils étaient satisfaits ou à l'inverse s'ils ont regretté l'opération. Ainsi, ils ont obtenu les résultats suivants : un effet immédiat a été observé chez 83 % des patients, mais les symptômes sont réapparus chez 60 % d'entre eux après une durée médiane de 5 mois de suivi (de 2 à 18 mois), 13 patients (43 %) ont regretté l'opération en raison d'une réapparition des symptômes ou d'une transpiration excessive compensatoire. [200]

La sympathectomie thoracique peut donc être envisagée dans le cas d'un RP secondaire sévère notamment pour prévenir l'amputation. Le patient doit toutefois être informé des risques et des effets indésirables de l'intervention.

2. Sympathectomie digitale locale

De même que pour la sympathectomie thoracique, cette seconde méthode a également été évaluée au travers de plusieurs études.

En 2002, Ruch D.S et al. ont évalué l'efficacité de l'intervention sur 29 patients sclérodermiques souffrant d'ischémie chronique digitale résistante à une prise en charge pharmacologique. A l'issue d'une période de suivi moyenne de 31 mois, le flux microvasculaire a augmenté significativement chez 22 patients. 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 rapportées chez 24 patients. [201]

Une autre étude a mis en avant les résultats à long terme de la sympathectomie péri-artérielle ciblée sur les zones d'ulcération, chez des patients atteints de RP secondaire à une maladie auto-immune (20 patients) ou à une athérosclérose généralisée (8 patients). Après une moyenne de 96 mois de suivi, 15 patients ont présenté une cicatrisation complète ou une diminution du nombre d'ulcères dans le groupe de patients atteints de maladie auto-immune. En revanche, seulement un patient a présenté une cicatrisation complète ou une diminution du nombre d'ulcères dans le groupe de patients atteints d'athérosclérose. 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. [202]

Une autre étude rétrospective datant de 2016, a évalué l'efficacité de la sympathectomie péri-artérielle digitale chez des joueurs professionnels de handball atteints de RP induit par des impacts répétés au niveau des mains. En sept ans et chez 60 patients, 182 interventions ont été réalisées sur 114 doigts. Après l'opération et à l'issue d'environ 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. [203]

Lors de l'intervention, l'injection de toxine botulique de type A et la greffe de graisse permettent une vasodilatation prolongée. De plus, les injections de BTX-A dans la main non opérée permettent un soulagement bilatéral de l'inconfort ischémique. [204]

Cependant, 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. De plus, il arrive que la vasodilatation obtenue n'apporte au patient qu'un soulagement temporaire avec l'apparition de récurrences. [205]

3. Reconstruction artérielle

Même si des études complémentaires sur la reconstruction artérielle sont nécessaires pour évaluer les résultats cliniques à long terme, cette méthode semble améliorer les résultats de la sympathectomie digitale chez les patients atteints de ScS présentant une aggravation de la douleur ischémique digitale et un phénomène de Raynaud. A ce sujet, un rapport de cas a été décrit en 2000, par Tomaino.M.M, sur un patient de 47 ans, atteint d'un RP secondaire à une ScS, qui a ressenti une douleur ischémique du doigt. Cette douleur a été traitée avec succès par sympathectomie palmaire, associée à une reconstruction de l'artère digitale par une greffe veineuse dans la partie distale palmaire de l'avant-bras qui a été anastomosée en sens inverse à ce vaisseau en proximal et à l'artère digitale radiale au niveau de l'articulation interphalangienne distale. Lors de l'examen de suivi à un an et demi, le patient ne ressentait ni douleur, ni symptômes de RP ; le bilan était satisfaisant. [206]

b. Greffe de graisse

La greffe de graisse est également une option chirurgicale possible. Cette technique est prometteuse : elle favorise la néovascularisation par l'action des cellules souches présentes dans le tissu adipeux greffé, elle permet une amélioration des symptômes et une accélération de la cicatrisation des ulcères. En 2014, Bank J et al. ont réalisé une étude sur 13 patients qui ont pu bénéficier d'une greffe de graisse à partir de graisse abdominale : 12 patients avaient déjà reçu une injection de toxine botulique et 11 patients avaient déjà subi une sympathectomie. Ils ont observé une réduction de la douleur (réduction moyenne de 6,86 sur 10 à 2,38 sur 10), une diminution des crises induites par le froid, une amélioration de la structure des tissus mous, une diminution des ulcérations et une amélioration du ressenti perçu par les patients. De plus, il n'y a pas eu de complications majeures. Par conséquent, ils ont conclu que la greffe de graisse peut être bénéfique pour les patients atteints de RP ne répondant pas aux traitements pharmacologiques. Toutefois, les recherches doivent être poursuivies pour avoir un meilleur recul sur cette technique. [115] [207]

c. Chirurgie d'amputation

Il convient d'éviter autant que possible l'utilisation de la chirurgie d'amputation. Toutefois, dans certains cas d'ischémie, de nécrose ou de bouts de doigts très douloureux non soulagés par les autres traitements ou interventions, l'amputation s'avère nécessaire en dernier recours. [127]

IV. Médecines alternatives et complémentaires

Plusieurs thérapeutiques dites alternatives et complémentaires peuvent être proposées dans le RP. Ces méthodes ne se substituent pas à la prise en charge thérapeutique initiale, mais peuvent être complémentaires. Pour la plupart d'entre elles, elles ne sont pas prises en charge par la sécurité sociale. Toutefois, certaines mutuelles remboursent une partie des frais, sous condition de présentation d'une facture.

A. L'homéopathie

A ce jour, il n'existe pas 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.

Il existe de nombreuses souches homéopathiques qui peuvent être utilisées. Le choix se fera en fonction du patient (tempérament et mode réactionnel) et de ses symptômes (type de symptômes, sévérité de la pathologie). Une consultation chez un homéopathe peut s'avérer utile pour déterminer le ou les types de souches les plus adaptées, ainsi que la dilution adéquate.

Certaines souches sont fréquemment retrouvées dans le RP [9] [208] [209] [210] [211] [212] :

- **SECALE CORNUTUM 9 CH** est le traitement homéopathique de référence pour traiter le RP. Il a pour origine l'ergot de seigle (*claviceps purpurea*), un champignon qui parasite le seigle et qui possède des propriétés vasoconstrictrices. L'homéopathie est une thérapie qui repose sur le principe de similitude, c'est-à-dire qu'une substance toxique à haute dose peut, à dose infime, soulager un malade. Ainsi, on comprend l'intérêt de cette souche dans le traitement du RP. Elle agit contre les troubles de la circulation sanguine et les engelures au niveau du visage, des mains et des pieds. Elle soulage les sensations de froid et les engourdissements éventuellement accompagnés de crampes. Les modalités de réaction de cette souche sont les extrémités froides et décolorées, ainsi qu'une sensation de brûlure à ce niveau. Il est conseillé de prendre cinq granules, trois fois par jour, au moment des paroxysmes douloureux.
- **AGARICUS MUSCARIUS 9 CH**, obtenu à partir de l'amanite tue-mouche, est utilisé pour les extrémités des membres d'aspect violacé, refroidit, avec sensation de piqûres par de multiples aiguilles ; les symptômes sont aggravés par le froid. La présence d'engelures est une des indications de cette souche. Il est recommandé de prendre

cinq granules par jour, en association avec *secale cornutum* lors des paroxysmes douloureux.

- **PULSATILLA 15 CH** est obtenu à partir d'une fleur nommée l'anémone pulsatille. Cette souche agit contre les engelures hivernales. Elle a son intérêt lorsque la peau a un aspect marbré et cyanosé. Il est préconisé de prendre cinq granules par jour, pendant toute la saison froide. Il est possible de l'associer avec *bovista gigantea*, ou avec *agaricus muscarius*, selon le terrain.
- **BOVISTA GIGANTEA 5 CH**, obtenu à partir d'un champignon nommé la vesse de loup, agit contre le gonflement des doigts. Il est préconisé de prendre cinq granules par jour, pendant toute la saison froide. L'association avec *pulsatilla* est possible.
- **CAMPHORA 5 à 9 CH**, obtenu à partir d'un arbre appelé camphrier, est indiqué lorsque les doigts donnent la sensation d'être de glace. Il peut être pris à raison de trois prises journalières de trois granules.
- **CARBO VEGETABILIS 5 CH** est obtenu à partir de charbon végétal issu de bois de saule, de bouleau ou de peuplier. Cette souche est conseillée en cas de cyanose des doigts. Elle est utilisée lorsque le sang stagne dans les veines et les capillaires. Il est recommandé de prendre cinq granules par jour.
- **LACHESIS MUTUS 9 CH** est obtenu à partir du venin de serpent « lachesis muet ». Cette souche agit contre les doigts violacés et les ecchymoses spontanées. Il est conseillé de prendre deux granules deux fois par jour.

Il convient de rappeler au patient le bon usage de l'homéopathie : il faut laisser fondre les granules sous la langue, à distance des repas. Les granules ou globules sont essentiellement constitués de saccharose, un sucre susceptible d'induire des caries, par conséquent, il est conseillé de les prendre le soir avant le brossage des dents. [213] [214]

B. La phytothérapie

a. Le ginkgo

Le ginkgo (*Ginkgo biloba*), également appelé « arbre aux mille écus », est la seule plante pour laquelle des études cliniques ont été effectuées dans le cadre du RP. En France, il est utilisé pour traiter les symptômes du vieillissement cérébral et de la démence sénile (altérations de la mémoire et du raisonnement, difficultés d'attention liées au vieillissement), indication pour laquelle il y a un usage médical bien établi ; ainsi que pour traiter certaines affections liées à des problèmes de circulation sanguine : phénomène de Raynaud, jambes lourdes, hémorroïdes, claudication intermittente (douleur au cours de la marche due au rétrécissement d'une artère au niveau de la jambe) ; et également pour les vertiges et les acouphènes (bourdonnement d'oreille). Il peut aussi être utilisé dans diverses autres indications : le mal des montagnes, les maux de tête, le syndrome prémenstruel, les troubles de l'érection, etc.

Le mécanisme d'action des extraits de feuilles de ginkgo n'est pas encore totalement élucidé. Néanmoins, il semblerait que les extraits de ginkgo agissent en fluidifiant le sang, en protégeant la paroi des vaisseaux sanguins, voire en augmentant leur diamètre. Ces effets sont liés à la présence de polyphénols, de flavonoïdes antioxydants (dérivés des catéchines, procyanidines, etc.) et de terpénolactones (ginkgolides, bilobalides), dans les feuilles de cette plante.

En France, les médicaments à base de ginkgo possèdent une concentration en principes actifs normalisée : 22 à 27 % de flavonoïdes et 5 à 7 % de terpénolactones (ginkgolides et bilobalides). Ils sont habituellement administrés à la dose de 120 à 240 mg d'extraits standardisés par jour. Ces extraits se présentent sous forme de gélules (Ginkgo 40 mg comprimé pelliculé biogaran®, arrow®, zentiva®, EG labo®, tanakan®, vitalogink®, ginkoplant®), ou de solution buvable (tanakan®, ginkogink®). [215] [216]

Le traitement par voie orale commence dans la plupart des cas à faible dose pendant quelques jours, pour éviter les éventuels maux de tête. Il se poursuit en général pendant au moins trois à six mois. Il est préférable de le prendre au cours des repas.

La prise de ginkgo peut engendrer des effets indésirables, mais ils sont limités : maux de tête, troubles digestifs (diarrhées, ballonnements, gaz, etc.), ainsi que des manifestations allergiques.

L'utilisation de ce dernier est contre-indiquée chez les patients sous anticoagulant ; des cas de saignements spontanés ont été signalés. Pour la même raison, il est recommandé de cesser la prise de ginkgo trois à quatre jours avant une intervention chirurgicale.

En l'absence d'études cliniques, les femmes enceintes et allaitantes doivent éviter les produits à base de ginkgo.

De même, l'usage est déconseillé chez les personnes de moins de dix-huit ans ; les produits à base de ginkgo n'ont pas d'indication chez les enfants.

Il convient également d'être vigilant quant aux interactions avec certaines substances. Les extraits de ginkgo pourraient augmenter les effets des médicaments anticoagulants, et des anti-agrégants plaquettaires, dont l'aspirine (risque de saignement). Ils pourraient également diminuer l'effet d'autres médicaments : antiépileptiques (risque de réapparition des convulsions), diurétiques (risque d'hypertension artérielle), médicaments du reflux gastro-œsophagien (oméprazole), médicaments de l'hypertension et de l'angine de poitrine (nifédipine), etc. De plus, les extraits de ginkgo pourraient déséquilibrer un traitement antidiabétique. Enfin, les extraits de ginkgo ne doivent pas être pris avec d'autres plantes aux propriétés anticoagulantes : saule blanc, ail, ginseng, éléuthérocoque, kava, fève tonka, etc.

En raison de ces différents points d'attention, il est toujours préférable de prendre des extraits de ginkgo sous la forme de médicament plutôt que sous forme de compléments alimentaires. En effet, les produits non médicamenteux à base de ginkgo sont irrégulièrement dosés en principes actifs. Il est également recommandé d'avoir un avis et un suivi médical. [215]

Les effets du ginkgo sur le RP ont fait l'objet d'études dont les conclusions divergent. Tout d'abord, l'association Scleroderma & Raynaud's UK a mené une étude par questionnaire auprès de 250 de ses membres qui ont testé, durant quatre mois, un traitement à base de

seredrin® (non commercialisé en France), un extrait de *Ginkgo biloba* hautement actif. 72 % des 250 répondants ont indiqué que le produit a amélioré les symptômes du RP. Cependant, dans ce type d'étude par questionnaire, le biais de réponse est bien connu : les personnes qui semblent avoir bénéficié du traitement prennent le temps de répondre positivement, tandis que celles qui n'en ont pas bénéficié ne le font pas. C'est ainsi qu'en 2002, une première étude contrôlée, en double aveugle, versus placebo, a été effectuée sur 22 patients. L'objectif de celle-ci était d'évaluer l'efficacité clinique d'un extrait normalisé de *Ginkgo biloba* (seredrin®) dans le traitement du RP primaire. Les patients ont reçu, soit un traitement actif (360 mg par jour en trois prises de 120 mg), soit un placebo, pendant 10 semaines. Durant toute cette période, les patients ont dû consigner dans un journal : la fréquence, la gravité et la durée des crises ; des prises de sang ont également été effectuées pour mesurer l'agrégation plaquettaire. A l'issue de cette étude, ils ont pu observer que seul le nombre de crises par jour a montré un effet significatif du traitement par rapport au placebo. Le nombre de crises par semaine a été réduit de 56 % avec le seredrin®, tandis que le placebo a réduit ce nombre de seulement 27 %. Il n'y avait pas de différences significatives sur le flux sanguin entre les deux groupes. Par conséquent, l'extrait de ginkgo semble être efficace pour réduire le nombre de crises par semaine chez les patients souffrant de RP primaire. [217]

Une seconde étude avait quant à elle pour but de comparer l'efficacité et la sécurité de la nifédipine à libération prolongée par rapport à l'extrait de *Ginkgo biloba* dans le traitement du RP primaire. 93 patients ont été inclus : 61 patients ont reçu la nifédipine (30 mg par jour la première semaine, puis 60 mg par jour), et 32 patients ont reçu le ginkgo (40 mg trois fois par jour la première semaine, puis 80 mg trois fois par jour), sur une période de huit semaines. Pour évaluer l'efficacité, les patients ont dû consigner dans un journal : la fréquence d'exposition au froid, la fréquence et la gravité des crises. Après traitement, ils ont pu observer une diminution de 50,1 % du nombre de crises avec la nifédipine, alors que cette diminution n'était que de 31 % avec le ginkgo. Aucune différence de sévérité moyenne de la crise n'a été constatée entre les deux groupes. Aucun effet indésirable grave n'est survenu. Par conséquent, l'extrait de *Ginkgo biloba* est moins efficace que la nifédipine, mais il peut tout de même avoir sa place chez des patients qui ont un léger RP primaire. [218]

Enfin, une étude plus récente datant de 2012, contrôlée, randomisée, a comparé les effets bénéfiques possibles et la tolérance de 120 mg deux fois par jour d'extrait de *Ginkgo biloba* standardisé (EGb 761) chez les patients atteints de RP primaire, versus placebo. 41 patients ont donc été randomisés, soit dans le groupe de traitement actif (EGb 761, 21 patients), soit dans le groupe placebo (20 patients), pendant 10 semaines. La fréquence des crises a diminué de 33 % avec le ginkgo et de 31 % avec le placebo. La différence n'est donc pas significative. De même, pour la durée et la sévérité des crises. Il n'y a pas eu d'effet indésirable grave. En conclusion, le traitement par ginkgo n'a pas pu démontrer une réduction statistiquement significative des symptômes cliniquement pertinents par rapport au placebo. [219]

Aucune étude n'a été mise en place sur les patients atteints de RP secondaire.

b. Autres plantes

D'autres plantes peuvent être utilisées. Toutefois, aucune étude n'a été effectuée spécifiquement dans le traitement du RP.

1. L'ail

L'ail (*Allium sativum*) est à la fois un aliment essentiel dans de nombreuses traditions culinaires et une plante utilisée en phytothérapie.

Les gousses d'ail contiennent des acides phénols (responsables de leurs propriétés antiseptiques) et des flavonoïdes. Mais le composé le plus important est l'alliine qui, une fois l'ail broyé, est transformée en allicine sous l'action d'une enzyme présente dans les gousses. En présence d'oxygène, l'allicine se transforme ensuite en composés soufrés (di- et trisulfure d'allyle, trisulfure de méthyle, etc.) qui semblent être les principes actifs responsables des effets thérapeutiques de l'ail. Toutefois, le mécanisme d'action de ces composés soufrés reste mal connu.

Un certain nombre d'études documentent les effets vasculaires positifs de l'ail. Il est réputé pour réduire le cholestérol sanguin et le taux de triglycérides ; il inhibe l'agrégation plaquettaire, augmente la fibrinolyse, ralentissant ainsi la coagulation sanguine. Il a également un effet antioxydant.

L'ail doit être consommé avec modération, car il peut être irritant pour l'estomac et l'appareil urinaire. De plus, l'élimination par la bouche et les poumons des composés soufrés est responsable d'une mauvaise haleine.

Si la consommation d'ail à des fins alimentaires ne pose aucun problème pendant la grossesse, son usage thérapeutique est déconseillé du fait de ses propriétés anticoagulantes. De même, chez la femme allaitante.

Étant donné que l'ail inhibe partiellement la coagulation sanguine, il est déconseillé de supplémenter les patients sous anticoagulants. A ce sujet, l'agence européenne des médicaments recommande aux personnes qui vont subir une opération chirurgicale de ne pas consommer d'ail dans la semaine qui précède l'intervention. De plus, il est préférable de ne pas prendre d'ail avec d'autres plantes anticoagulantes (par exemple, le ginkgo, le ginseng, l'éleuthérocoque, le saule blanc, le kava, la fève tonka, etc.) ou avec des huiles de poisson (qui sont parfois prescrites aux personnes qui présentent un excès de triglycérides). Également, à des doses thérapeutiques, l'ail pourrait interagir avec les médicaments utilisés dans le cas de la dysthyroïdie, avec certains traitements contre l'infection par le VIH (saquinavir et ritonavir) et avec un médicament contre l'hypertrophie bénigne de la prostate (Permixon®, qui contient du palmier de Floride, *Serenoa repens*). L'ail pourrait également déséquilibrer un traitement contre le diabète jusque-là efficace. [220]

Trois études ont évalué les effets de l'ail sur la microcirculation des mains (Kiesewetter et al. en 1991 ; Jung et al. en 1991 ; Wohlrab et al. en 2000). [221]

- Dans la première étude, considérée comme une étude à long terme, 120 patients souffrant d'une maladie vasculaire sous-jacente ont consommé 800 mg d'ail par jour pendant quatre semaines. Cet essai contrôlé, en double aveugle, a montré que la consommation d'ail à long terme, comparée au placebo, augmentait la vitesse des érythrocytes et diminuait l'agrégation spontanée des thrombocytes. De plus, l'ail a affecté la fluidité sanguine en diminuant la viscosité plasmatique.
- La seconde étude, en double aveugle, contrôlée par placebo, a été effectuée sur 10 volontaires sains qui ont consommé 900 mg d'ail sur cinq heures. Ils ont observé une

augmentation de la vitesse des érythrocytes et du diamètre artériolaire précapillaire, ainsi qu'une diminution de la viscosité.

- La troisième étude a été effectuée sur 10 patients sains, sans contrôle par placebo. Ils ont ingéré 600 mg d'ail sur six heures. Ils ont constaté une augmentation de la vitesse des érythrocytes, qui a atteint un pic trente minutes après l'ingestion ; une augmentation du diamètre des capillaires, trente minutes après ingestion et une diminution deux heures après ; une augmentation de l'oxygène transcutané, trente minutes après ingestion et une diminution deux heures après.

2. Le chrysanthellum

Le chrysanthellum (*Chrysanthellum americanum*) est une plante herbacée de la famille des astéracées. Les extraits sont constitués par la plante entière, récoltée en fin de floraison. Les feuilles, les fleurs et les fruits présentent des vertus connues en phytothérapie. On peut consommer le *Chrysanthellum americanum* sous forme de teinture mère, d'extraits secs, d'extraits fluides, de tisanes ou de gélules.

La plante renferme des flavonoïdes (aurones, chalcones, flavanones, flavones), des saponosides (chrysanthellines A et B), et des polyphénols, qui sont les molécules actives. Il semblerait que les flavonoïdes et les saponosides aient une activité synergique : les saponosides facilitent le passage des flavonoïdes à travers la membrane cellulaire.

Elle possède des effets positifs sur la perméabilité et la fragilité capillaire, ainsi que sur la microcirculation périphérique. Elle détient également des propriétés antioxydantes et anti-radicales, ainsi que des propriétés hépatoprotectrices.

Il n'y a pas d'effets secondaires rapportés aux doses utilisées dans les compléments alimentaires, et aucune toxicité n'a été répertoriée. Néanmoins, une prise trop importante peut provoquer certains effets indésirables bénins et passagers tels que des maux de tête, des maux de ventre ou des nausées. Ces intolérances mineures peuvent s'expliquer en partie par le pouvoir cholérétique de la plante.

Le chrysanthellum est contre-indiqué chez les enfants, les femmes enceintes et allaitantes, ainsi que chez les personnes souffrant de dyspepsie biliaire. Il est également déconseillé aux personnes présentant une allergie aux plantes de la famille des astéracées.

Il n'existe pas d'interactions connues avec des médicaments. [222]

Il est possible d'associer le chrysanthellum avec l'huile de foie de morue. [208]

C. L'aromathérapie

L'huile essentielle de romarin (*Salvia rosmarinus*) a des propriétés anti-nociceptives, anti-inflammatoires, antispasmodiques et anti-oxydantes. Cette huile essentielle agit comme un relaxant des muscles lisses, comme vasodilatateur, et améliore la fonction endothéliale artérielle. C'est pourquoi, elle peut être utilisée pour soulager la sensation de froid dans les mains et les pieds. [223]

Cette huile essentielle peut être utilisée par voie cutanée, sur une peau saine, à raison d'une à dix gouttes, trois à quatre fois par jour, diluées dans une à deux pressions d'huile végétale par goutte d'huile essentielle ; l'usage pur est également possible.

Il faut rappeler que les huiles essentielles sont contre-indiquées chez les femmes enceintes et allaitantes, les patients asthmatiques et épileptiques. [224]

En 2017, l'équipe suisse-allemande de Von Schoen-Angerer et al. a étudié le cas clinique d'une patiente de 53 ans, atteinte de sclérodermie systémique et du phénomène de Raynaud. Elle a appliqué une préparation de 10 % d'huile essentielle de romarin à cinéole et 90 % d'huile d'olive sur les mains, en passant du carpe aux extrémités des doigts pendant trente secondes, durant trois jours consécutifs. A titre de comparaison, le même protocole a été refait pendant trois jours supplémentaires avec de l'huile d'olive seule. Pour évaluer les problèmes de circulation sanguine de la main dans la ScS, Von Schoen-Angerer et al. ont utilisé la technique de thermographie. Une prise d'images thermographiques des surfaces dorsales des mains et des avant-bras a été réalisée (avant le traitement et trente minutes après) avec une caméra infrarouge à haute sensibilité, à un mètre de distance. Une mesure de la température du bout du doigt dorsal de l'index de chaque main a été prise et une moyenne a été calculée sur les trois jours de traitement avec la préparation et avec l'huile d'olive seule, respectivement. Après analyse des résultats, ils ont observé le réchauffement de la main après l'application de l'huile essentielle de romarin, mais pas après le traitement à l'huile d'olive seule. La température moyenne sur le bout du doigt dorsal de l'index, trente minutes après l'application de l'huile essentielle de romarin a augmenté de 2,1°C. Alors qu'avec l'huile d'olive, la température a diminué de 1,1°C. La patiente a confirmé cette sensation de chaleur dans la main après chaque application d'huile essentielle de romarin, mais pas après l'application de l'huile d'olive seule. Elle a continué d'appliquer quotidiennement de l'huile essentielle de romarin ; trois mois plus tard, elle a rapporté une sensation de chaleur au niveau des mains. Aucun effet indésirable n'a été observé. Par conséquent, ils ont pu en conclure que l'huile essentielle de romarin produit une vasodilatation et un réchauffement des mains. Ce traitement semble prometteur mais nécessite d'autres études avec un plus grand nombre de patients. [223] [225]

D. Les acides gras essentiels

Des recherches récentes suggèrent qu'une supplémentation en acides gras essentiels oméga 3 et oméga 6 pourrait être utile, car ils diminuent l'agrégation plaquettaire. [226]

a. L'huile d'onagre

L'huile d'onagre est une huile extraite à froid à partir de la graine d'Onagre (*Oenothera biennis*), également appelée primevère du soir. C'est une plante herbacée riche en acides gras essentiels oméga 6, l'acide linoléique et l'acide gamma-linolénique. Ce dernier est le précurseur direct de la prostaglandine E1, substance vasodilatatrice et inhibitrice de l'agrégation plaquettaire. Cette huile est également riche en vitamine E, antioxydante. [227] [228]

L'huile végétale d'onagre s'oxyde rapidement, c'est pourquoi elle doit se conserver à l'abri de l'air, de la lumière et de la chaleur. C'est également pour cette raison qu'il est préférable d'avoir recours à la voie orale. [229]

Il est possible de l'utiliser à la fois par voie orale (de préférence pendant un repas) et par voie cutanée. On peut d'ailleurs utiliser cette huile comme agent de dilution de l'huile essentielle de romarin par exemple.

En fonction de la voie d'administration et des différents laboratoires, les conditions d'utilisation chez l'enfant, la femme enceinte et allaitante, divergent. C'est pourquoi, il faut toujours se référer à la notice d'utilisation du produit.

Une étude a été menée sur 21 patients atteints de RP primaire ou secondaire. Ils ont tout d'abord ingéré douze gélules de placebo durant deux semaines, puis 11 patients ont reçu douze gélules d'huile d'onagre par jour (540 mg d'acide gamma-linolénique), et 10 patients ont reçu douze gélules de placebo par jour, sur une période de dix semaines. Ils ont observé une amélioration des symptômes chez les patients ayant reçu l'huile d'onagre. En revanche, bien que les analyses de sang aient montré une modification des prostaglandines et des plaquettes, il n'y a eu aucun changement significatif du flux sanguin et de la température des mains. [230]

Une étude plus générale sur l'utilisation de l'acide gamma-linolénique dans la ScS a été effectuée. 25 patients atteints de sclérodermie systémique ont été randomisés pour recevoir des acides gras essentiels concentrés ou un placebo, pendant six mois. Il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes en termes de flux sanguin maximal après réchauffement, de flux sanguin minimum après refroidissement, ou du temps de récupération après refroidissement. Ils en ont déduit que les acides gras essentiels alimentaires n'ont aucun rôle dans le traitement des symptômes vasculaires de la ScS. [231]

b. L'huile de foie de morue

L'huile de foie de morue est extraite à partir du foie de ce gros poisson des mers froides, également appelé cabillaud. Cette huile est riche en acides gras essentiels de type oméga 3, l'acide docosahexaénoïque (DHA) et l'acide eicosapentaénoïque (EPA), ainsi qu'en vitamines antioxydantes, les vitamines A et E. Les acides gras aident à fluidifier les membranes induisant une réponse favorable à l'ischémie, et l'action antioxydante des vitamines A et E permet une protection des capillaires. [208] [232] [233]

Tout comme l'huile végétale d'onagre, l'huile de foie de morue s'oxyde rapidement en raison de la présence d'acides gras insaturés, c'est pourquoi elle doit se conserver à l'abri de l'air, de la lumière et de la chaleur. De plus, elle dégage une odeur prononcée de poisson. De ce fait, il est conseillé d'avoir recours à la voie orale (de préférence pendant un repas).

En fonction de la voie d'administration et des différents laboratoires, les conditions d'utilisation chez l'enfant, la femme enceinte et allaitante, divergent. C'est pourquoi, il faut toujours se référer à la notice d'utilisation du produit.

Il est possible d'associer l'huile de foie de morue avec le chrysanthellum. [208] [232]

Une étude prospective, contrôlée, en double aveugle, a été effectuée sur la complémentation alimentaire en huile de poisson chez 32 patients atteints du RP primaire ou secondaire. Une partie des patients a ingéré douze gélules par jour à base d'huile de poisson (2,64 g d'acide docosahexaénoïque et 3,96 g d'acide eicosapentaénoïque) et l'autre partie a reçu douze gélules par jour de placebo contenant de l'huile d'olive, durant douze semaines, puis les deux groupes ont ingéré les gélules de placebo entre les semaines douze et dix-sept. La pression artérielle systolique ainsi que le flux sanguin ont été mesurés dans les doigts à différentes températures (40°C, 25°C, 15°C, et 10°C). Dans le groupe ayant reçu l'huile de poisson, l'intervalle de temps médian avant l'apparition du phénomène de Raynaud est passé de 31,3 +/- 1,3 minutes à 46,5 +/- 2,1 minutes à six semaines ; cette observation était d'autant plus marquée chez les patients atteints de RP primaire. Les pressions systoliques digitales moyennes étaient plus élevées chez les patients qui ont ingéré l'huile de poisson par rapport à ceux qui ont ingéré le placebo. Ils en ont donc conclu que l'ingestion d'huile de poisson améliore la tolérance à l'exposition au froid et retarde l'apparition du vasospasme chez les patients atteints du RP primaire, mais pas chez les patients atteints du RP secondaire. [234]

E. Les antioxydants

Les patients atteints de RP, particulièrement de RP secondaire, présentent une fonction endothéliale anormale ; les mécanismes responsables du dysfonctionnement endothélial sont inconnus mais l'augmentation du stress oxydatif vasculaire pourrait être une cause possible. De plus, dans la ScS, les concentrations de micronutriments antioxydants tels que le sélénium, l'acide ascorbique, l'alpha-tocophérol (forme active de la vitamine E) et le bêta-carotène, sont réduites, ce qui prédisposerait aux dommages tissulaires. Une corrélation entre la gravité de la maladie et les concentrations en antioxydants est d'ailleurs établie. [235] [236]

A ce sujet, en 2000, un essai en double aveugle contrôlé versus placebo, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité d'un traitement antioxydant dans la ScS. 33 patients ont été recrutés et ont reçu, soit une association d'antioxydants micro-nutritifs (sélénium, bêta-carotène, vitamine C, vitamine E et méthionine), soit un placebo. Aucun bénéfice clinique n'a été observé malgré l'augmentation des concentrations circulantes d'antioxydants. Ce résultat négatif peut avoir plusieurs explications, notamment la courte durée du traitement (vingt semaines). Il est possible que pour que le traitement antioxydant soit efficace, il doit être administré dès le début de la maladie, avant l'apparition de lésions tissulaires irréversibles. [237]

En 2003, une deuxième étude en double aveugle, randomisée, croisée avec le placebo, a été menée sur 11 patientes atteintes du RP secondaire à la ScS. Une partie des patientes a reçu deux grammes d'acide ascorbique et l'autre partie a reçu le placebo. Deux heures après cette administration, la vasodilatation médiée par le flux (dépendant de l'endothélium) ne s'est pas améliorée. En conclusion, l'acide ascorbique n'inverse pas le dysfonctionnement vasomoteur endothélial dans la circulation brachiale des patients atteints du RP secondaire à la ScS. L'utilisation de différents antioxydants ou d'un dosage différent de l'acide ascorbique peut être nécessaire pour montrer un effet bénéfique sur la fonction vasodilatatrice endothéliale. [238]

L'efficacité de la N-acétylcystéine (NAC), acide aminé qui stimule la production de glutathion, un antioxydant, a également été appréciée au travers de diverses études.

Une première étude a été faite sur des patients qui ont reçu des perfusions intraveineuses de N-acétylcystéine de 15 mg/kg par heure, pendant cinq heures consécutives, toutes les deux semaines, durant deux ans. Un effet vasodilatateur a été observé. [239]

Une seconde étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, dans laquelle 42 patients atteints de SSc, ont reçu du NAC oral à la dose de 600 mg (21 patients) ou un placebo (21 patients) pendant quatre semaines. Il n'y a pas eu de modification significative du flux sanguin digital quel que soit le groupe ; en revanche, il y a eu une amélioration significative de la fréquence et de la gravité des crises, mais sans différence entre les deux groupes. À la fin de l'étude, le groupe placebo présentait trois ulcères digitaux, tandis que le groupe NAC n'a montré aucun ulcère. Le NAC a été bien toléré et aucun patient n'a arrêté le traitement. [240]

F. Le biofeedback

Le biofeedback, également appelé rétroaction biologique ou bioréaction, est une application de la psychophysiologie, une discipline qui étudie les liens entre l'activité du cerveau et les fonctions physiologiques. En d'autres termes, il s'agit de la science de l'interaction « corps-esprit », permettant de mettre les processus biologiques inconscients sous contrôle conscient. Cette technique consiste à utiliser des dispositifs électroniques pour mesurer et fournir des informations concernant des processus inconscients (tels que le rythme cardiaque, la tension artérielle et la tension musculaire) à la conscience, via des signaux visuels ou auditifs (figure 30). Cela permet, d'une part, de s'intéresser à la façon dont les émotions et les pensées touchent l'organisme, et d'autre part, de voir comment l'observation et la modulation volontaire des fonctions du corps (le rythme cardiaque, par exemple) peuvent influencer d'autres fonctions (la pression sanguine, par exemple) et divers comportements et attitudes. L'objectif de cette méthode est de redonner au patient le contrôle sur son propre corps, y compris sur certaines fonctions dites involontaires, de façon à prévenir ou à traiter un ensemble de problèmes de santé. Dans le cas du RP, on cherche à soulager le vasospasme et à augmenter la température des extrémités du corps.

Cette thérapie est déconseillée aux individus portant un stimulateur cardiaque (pacemaker), aux femmes enceintes, ainsi qu'aux individus souffrant d'épilepsie. [241] [242]

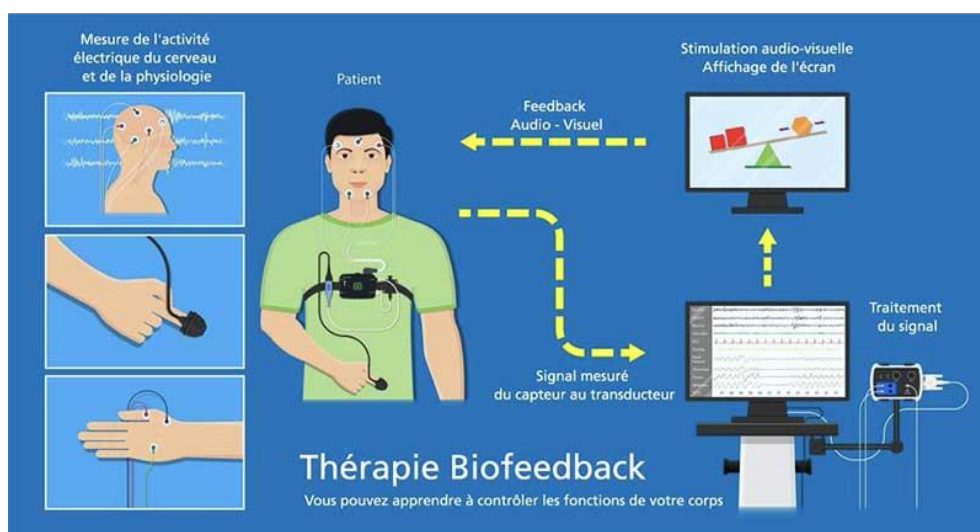


Figure 30 : Schéma représentant le fonctionnement du biofeedback [243]

Depuis les années 1980, de nombreuses études ont été publiées sur le biofeedback et le RP, mais les résultats sont mitigés. Une revue de la littérature basée sur 10 études a été publiée en 2006. Celle-ci concerne le biofeedback thermique chez des patients atteints de RP primaire. Malgré l'hétérogénéité des critères d'admission et d'analyse des résultats, ainsi que des résultats divergents des études, ils ont conclu que le niveau de preuve de l'efficacité de cette méthode est classé dans la catégorie IV : efficace. [244]

En 2012, une étude randomisée, prospective, a été réalisée chez 28 patients atteints de ScS recevant, soit une oscillation profonde (10 patients), soit une biorétroaction (8 patients) trois fois par semaine pendant 4 semaines, soit une absence de thérapie représentant ainsi le groupe placebo (10 patients). Ces deux approches ont entraîné une amélioration du RP, déterminée par la réduction du score de l'échelle visuelle analogique par rapport aux patients du groupe placebo. Le biofeedback s'est avéré plus efficace que l'oscillation profonde. L'étude souligne donc le rôle bénéfique de la physiothérapie pour le traitement du RP lié à la ScS. [245]

G. L'acupuncture

L'acupuncture est une pratique issue de la tradition médicale chinoise. Elle consiste en la stimulation de « points d'acupuncture » sur divers endroits du corps à l'aide de diverses techniques (implantation d'aiguilles, dispositifs d'acupression, application de ventouses, d'aimants, de lasers, etc.). L'origine du RP étant un déséquilibre énergétique aboutissant à un manque d'approvisionnement d'énergie et de sang dans les extrémités du corps, la stimulation de ces points spécifiques pourrait relancer la circulation énergétique et par conséquent la circulation sanguine, ce qui permettrait une meilleure irrigation et oxygénation des extrémités des mains et des pieds.

Les risques d'effets indésirables graves sont extrêmement limités dans le contexte d'un exercice bien contrôlé (pratiqué par des professionnels formés, avec utilisation d'aiguilles stériles à usage unique). En dehors du risque infectieux qui reste rare, il existe des risques de douleur locale au moment de l'insertion d'une aiguille, d'un léger saignement ou de formation d'une ecchymose. Les effets indésirables causés par des techniques de stimulation particulières (laser, stimulation électrique ou physico-chimique) n'ont pas encore été mesurés avec fiabilité. Si les risques semblent très limités lorsque l'acupuncture est pratiquée en complément d'un traitement médical standard, il existe des risques importants d'aggravation des symptômes si l'acupuncture se substitue à un traitement dont l'efficacité est prouvée. [246] [247]

En 1997, une première étude prospective, randomisée, contrôlée versus placebo, a été effectuée sur 33 patients atteints de RP primaire, durant une période hivernale de vingt-trois semaines. 16 patients ont fait partie du groupe témoin, et 17 patients ont bénéficié de sept séances d'acupuncture aux semaines 10 et 11. Durant la période d'observation, les patients ont tenu un journal permettant d'y consigner la fréquence, la durée, et la sévérité des crises. Les patients ayant profité des séances d'acupuncture ont montré une diminution significative de la fréquence des crises de 1,4 par jour à 0,6 par jour. La réduction globale des crises a été de 63 %, contre seulement 27 % dans le groupe témoin. Ces résultats suggèrent que l'acupuncture chinoise traditionnelle peut présenter un bénéfice dans le traitement des patients atteints du RP primaire. [248]

En 2004, une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, a été menée chez des patients atteints de RP secondaire, pendant huit semaines. Les patients ont tenu un journal permettant d'y inscrire le nombre moyen et la durée des crises avant et après traitement. Une amélioration a été perçue dans les deux groupes, mais il n'y a pas eu d'effet significatif sur les symptômes cliniques. Par conséquent, le bénéfice de l'acupuncture n'a pas pu être prouvé. [249]

H. La thérapie au laser de faible intensité

La thérapie au laser de faible intensité (LLLT), également appelée thérapie au laser froid, thérapie au laser de faible puissance, ou encore laser doux, est une forme de médecine alternative. Elle consiste en l'application d'une source lumineuse non invasive, indolore et non traumatique. Ces lasers de bas niveau (entre 650 nm et 808 nm) ont la capacité de pénétrer dans la couche cutanée afin de stimuler les processus biologiques permettant d'améliorer la réparation des tissus, d'accélérer la circulation sanguine, de diminuer l'inflammation et de soulager la douleur. [250]

En 2002, une étude croisée, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, a été menée chez 15 patients atteints de RP primaire, durant trois semaines. Une intensité significativement plus faible des crises, ainsi qu'une diminution de la différence de température après exposition au froid, ont été observées avec la thérapie au laser. Cependant, la fréquence des crises et le réchauffement prolongé n'ont pas été significativement modifiés. Bien que d'autres études soient nécessaires pour confirmer ces résultats, ils ont démontré pour la première fois dans un essai clinique contrôlé par placebo en double aveugle que la thérapie au laser de faible intensité est un candidat potentiel pour le traitement du RP. Toutefois, les effets semblent être de courte durée. [251]

En 2004, une autre étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, a été menée chez 48 patients atteints de RP primaire. Le laser a été appliqué cinq jours par semaine, durant trois semaines. Les patients ont dû consigner dans un journal : symptômes cliniques, éléments déclencheurs, fréquence et intensité des crises. Le nombre et l'intensité des crises ont été significativement réduits par la thérapie au laser par rapport au groupe placebo. [252]

Également en 2004, une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, a cette fois été menée chez 47 patients atteints de RP primaire ou secondaire. Une partie d'entre eux a reçu dix séances de laser, et l'autre partie a reçu une irradiation placebo, durant les mois d'hiver. La fréquence des crises a été mesurée par un nombre journalier ; leur sévérité a été évaluée par une échelle visuelle analogique. La réponse au test de provocation au froid avant et après la thérapie a été évaluée par thermographie infrarouge. Dans les deux groupes, une réduction significative de la fréquence et de la sévérité des crises a été observée, mais les patients du groupe ayant reçu la thérapie au laser de faible intensité ont présenté une amélioration statistiquement plus significative de la fréquence et de l'intensité. La réponse thermographique au test de provocation au froid s'est améliorée uniquement chez les patients traités par laser. Par conséquent, cette modalité thérapeutique étant un traitement sûr et non invasif, elle pourrait être considérée comme une alternative aux thérapeutiques existantes. [253]

I. Les gants thérapeutiques

Le port de gants thérapeutiques chauffants électriques a été proposé dès les années 1960. [254]

L'effet des gants « thermoflow » imprégnés de céramique a été évalué au travers d'une étude randomisée, contrôlée versus placebo, en 2002. 93 patients atteints de RP ont mis ces gants durant trois mois. Les critères d'évaluation étaient en partie la mesure de la douleur avec une échelle visuelle analogique, un test de dextérité des mains, et la mesure de la température de la peau par infrarouge. Une amélioration a été observée chez soixante participants. Les gants « thermoflow » semblent donc avoir un effet cliniquement important sur le RP. [255]

Plus récemment, en 2023, l'efficacité des gants en fibres d'argent a été évaluée chez 85 patients atteints de ScS, dans un essai multicentrique, en double aveugle, randomisé. Les patients ont été affectés dans deux groupes : le groupe « un » portait des gants composé de 8 % de fibres d'argent au cours de la période une et des gants normaux au cours de la période deux ; et inversement pour le groupe « deux ». Chaque période a duré six semaines. Le principal critère d'évaluation était le Raynaud's Condition Score (annexe 1), évalué trois fois par semaine à l'aide d'un questionnaire en ligne. Pendant les deux semaines précédant l'étude, le RCS moyen était de 6,4 points. Après les douze semaines, quel que soit le type de gants utilisés, le RCS a diminué à 3,9 points. Trois patients ont développé de nouveaux ulcères digitaux avec des gants normaux, comparativement à seulement un patient avec les gants en fibres d'argent. [256]

Enfin, dans le cadre d'une recherche, quatre types de tricots conducteurs ont été fabriqués pour aider à dilater les vaisseaux du bout des doigts des patients en fournissant de la chaleur, et servant également de capteur pour détecter le mouvement des doigts après la relaxation des vaisseaux sanguins. Ces différents tricots ayant des structures différentes ont été réalisés à l'aide de fils conducteurs d'argent, de polyéthylène et de laine. L'effet de la structure tricotée sur le comportement électrothermique et la résistance à différentes forces de traction a été étudié. La structure nommée « purl » dans l'étude a démontré une efficacité supérieure aux trois autres. Celle-ci est composée de fils conducteurs et non conducteurs, qui ont été tricotés en même temps pour assurer une uniformité et un contact continu entre les fils. Ce gant électrothermique à la mode et confortable pourrait être porté à tout moment et utilisé à des fins aussi bien fonctionnelles, qu'esthétiques. [257]

J. Les cures thermales

Bien qu'aucunes études scientifiques n'aient été menées pour évaluer l'efficacité des cures thermales, elles pourraient tout de même apporter un bénéfice à certains patients atteints de RP, en complément des autres thérapeutiques. [212]

Sous réserve du respect de diverses conditions, la cure thermique peut être en partie prise en charge par l'Assurance Maladie. D'une part, il faut obligatoirement une prescription effectuée par un médecin. Celle-ci doit être motivée par une affection ou une pathologie qui figure sur la liste des douze orientations thérapeutiques prises en charge par l'Assurance Maladie, dont les maladies cardio-artérielles intégrant la maladie de Raynaud. D'autre part, la prise en charge de la cure dépend des conditions suivantes :

- L'établissement thermal doit être agréé et conventionné par l'Assurance Maladie.
- Pour une même affection, une seule cure thermique peut être prise en charge dans la même année civile.
- Certaines stations offrent la possibilité de soins dans deux orientations thérapeutiques. Sur prescription du médecin, il est possible de bénéficier d'une prise en charge des soins pour deux affections, si la station choisie est reconnue dans les deux orientations thérapeutiques.
- La prise en charge est valable pour l'année civile en cours, sauf si la prise en charge est accordée en fin d'année : dans ce cas, la cure pourra être effectuée au début de l'année suivante.
- La durée d'une cure thermique est fixée à dix-huit jours de traitements effectifs. Une cure interrompue ne pourra donner lieu à aucun remboursement, sauf en cas de force majeure ou pour des raisons médicales.
- Le nombre de séances de soins, fixé en fonction de la pathologie, doit être indiqué.

De plus, les revenus sont également pris en compte. En effet, la déclaration des ressources de l'année civile précédant la prescription de la cure doit être fournie. Le plafond maximal à ne pas dépasser est fixé à 14 664,38 €. Si le revenu est inférieur à cette somme, le patient pourra bénéficier de la prise en charge des frais de transport et d'hébergement, et percevoir des indemnités journalières. [258]

En France, quatre centres thermaux sont spécialisés dans les maladies cardio-artérielles [259] :

1. L'établissement thermal de Royat-Chamalières. L'eau thermique de l'établissement comprend une grande quantité de gaz dissous sec. Chaque soin proposé lors d'une cure a pour objectif de faire passer le maximum de gaz au travers de la peau. Les eaux de Royat-Chamalières ont des propriétés vasodilatatrices, antiseptiques et cicatrisantes, favorisant la microcirculation locale.
2. L'établissement thermal de Bains-les-Bains. Le centre dispose d'une eau thermique ayant une température comprise entre 33°C à 53°C. Le carbone et la silice contenus dans l'eau contribuent à relancer la vascularisation périphérique, ainsi qu'à améliorer la qualité de la peau.
3. L'établissement thermal de Bourbon-Lancy. L'eau thermique de la cure appartient au groupe des eaux hyperthermales, radioactives, chlorurées sodiques, légèrement bicarbonatées et peu minéralisées. Cette composition lui offre des effets sédatifs et vasodilatateurs.
4. L'établissement thermal du Boulou. Ce centre thermal dispose d'eaux bicarbonatées chlorurées, calciques et magnésiennes, carbo-gazeuses et froides (16°C). Elles sont également riches en nombreux oligo-éléments tels que le cuivre, et contiennent de nombreux gaz dissous. Pour traiter les troubles artériels, l'usage des propriétés vasodilatatrices de l'eau thermique et la carbo-crénothérapie sont la clé de voûte de la cure thermique.

V. Le rôle du pharmacien

La prise en charge du RP est multidisciplinaire ; le pharmacien a son rôle à jouer.

Tout d'abord, étant l'acteur de santé de premier recours, il a pour mission d'écouter, rassurer et soutenir les patients. Ces simples actions peuvent avoir d'importantes répercussions positives sur le moral de ces personnes dont le quotidien n'est pas toujours simple, en particulier dans les pathologies engendrant le RP secondaire.

Ensuite, il peut donner de nombreux conseils qui peuvent s'avérer être très précieux dans la gestion de la pathologie : les règles hygiéno-diététiques concernant le froid, la gestion du stress et de l'anxiété, des conseils nutritionnels, des conseils concernant l'activité professionnelle de certaines personnes, et diverses autres suggestions pouvant améliorer la vie de ces patients. Il peut également expliquer comment gérer au mieux les crises. Toutes ces informations sont détaillées dans la partie 4.I.

La pharmacologie est la spécialité du pharmacien. Ce professionnel de santé a un rôle important dans la dispensation et le bon usage des médicaments : la détection des éventuelles interactions médicamenteuses et des contre-indications entre les médicaments, mais aussi avec les médecines alternatives telles que la phytothérapie ou encore l'aromathérapie par exemple ; l'explication du traitement au patient (comment le prendre, à quel moment, à quelle fréquence, etc.) ; la gestion des potentiels effets indésirables, etc.

Pour épauler le patient, il peut également préconiser de consulter certains sites fiables (Ameli, Vidal, Le manuel MSD version pour le grand public, ELSAN, etc.) ou diriger vers des associations de patients en fonction de la pathologie sous-jacente :

- Société Nationale de Médecine Interne (SNFMI)
<http://www.snfmi.org>
- FAI²R, filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares
www.fai2r.org
- Maladies Rares Info Services
<https://www.maladiesraresinfo.org/>
- Alliance maladies rares
<https://alliance-maladies-rares.org/>
- Maladies orphelines
www.maladies-orphelines.fr
- EURORDIS, Rare Diseases Europe
<https://www.eurordis.org/>
- L'Association des Sclérodermiques de France (ASF)
<https://www.association-sclerodermie.fr/>
- Le Groupe Francophone de Recherche sur la Sclérodermie (GFRS)
<http://sclerodermie.net>
- Association France Lupus et autres maladies auto-immunes (AFL)
www.lupusplus.com
- Etc.

Par ailleurs, il peut proposer au patient de l'éducation thérapeutique du patient (ETP). Sur le site FAI²R, la filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (<https://www.fai2r.org/etp-fai2r/programmes-fai2r/programmes-etp-sclerodermie-systemique/>), il est possible de voir les programmes d'ETP disponibles en France pour différentes maladies, notamment la sclérodémie systémique, le lupus systémique, les vascularites, les myopathies inflammatoires, le syndrome de Gougerot-Sjögren, etc.

L'ETP est un élément important de la prise en charge globale d'une maladie chronique. Cette approche, qui doit être multidisciplinaire, a été définie par l'OMS comme suit : « l'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie. Une information orale ou écrite, un conseil de prévention peuvent être délivrés par un professionnel de santé à diverses occasions, mais ils n'équivalent pas à une éducation thérapeutique du patient. »

L'objectif principal de cette approche éducative est d'améliorer la santé et la qualité de vie du patient, ainsi que celle de leur famille et de leurs amis. [127] [260]

En résumé, le pharmacien se doit d'orienter le patient vers le bon professionnel de santé quand cela est nécessaire, que ce soit face à des symptômes faisant penser au RP, ou lorsqu'il y a un problème avec le traitement.

Conclusion

La physiopathologie du phénomène de Raynaud n'étant pas encore totalement élucidée, la prise en charge de celui-ci reste encore complexe. Cela est d'autant plus vrai pour le RP secondaire, en raison des diverses étiologies possibles.

Aucun consensus n'est établi quant à la stratégie thérapeutique à suivre, le praticien doit établir lui-même l'approche médicale souhaitée ; il doit prendre en compte l'efficacité du traitement, et surtout l'adapter à chaque patient en fonction de l'étiologie du RP, la sévérité des symptômes, la présence d'ischémie digitale, d'ulcères digitaux ou de toute autre complication, des effets secondaires du traitement, et enfin des éventuelles contre-indications et interactions médicamenteuses. Le défi est d'autant plus important qu'il n'existe que quatre molécules détenant l'autorisation de mise sur le marché en France : la nifédipine, le moxislyte, le bosentan et l'iloprost. Outre la prise en charge pharmacologique, il faut rappeler que la première intention reste les nombreux conseils hygiéno-diététiques à donner au patient. De plus, d'autres moyens thérapeutiques peuvent intervenir dans la démarche, notamment la toxine botulique de type A et/ou la chirurgie. Les médecines alternatives et complémentaires ont elles-aussi leur place.

Le pharmacien a une place essentielle dans la prise en charge du RP. En effet, il peut prodiguer de nombreux conseils : les règles hygiéno-diététiques concernant le froid, la gestion du stress et de l'anxiété, des conseils nutritionnels, des conseils concernant l'activité professionnelle de certaines personnes, la gestion des crises, etc. Par ailleurs, il peut proposer certaines médecines alternatives et complémentaires, en s'assurant toujours de l'absence d'interactions médicamenteuses ou de contre-indications avec les traitements et/ou l'état pathologique du patient. De plus, il doit expliquer au patient comment bien prendre son traitement et obtenir l'adhésion de ce dernier. Enfin, étant un acteur de santé de premier recours, il se doit d'être à l'écoute et d'orienter vers le bon professionnel de santé quand cela est nécessaire.

Outre la prise en charge actuelle, la réalisation d'études contrôlées randomisées de qualité avec un suivi à long terme sur un plus grand nombre de patients s'avère cruciale pour fournir des preuves fiables. Pour y parvenir, la standardisation des essais cliniques en termes de méthodologie et de mesure des résultats est nécessaire ; cela permettrait de rendre ces essais plus homogènes et de faciliter leur comparaison afin d'établir une stratégie thérapeutique adaptée sur laquelle le praticien pourrait s'appuyer avec assurance.

Récemment, des études ont été menées pour comprendre l'imputabilité de certains gènes dans le phénomène de Raynaud. Les gènes ADRA2A, IRX1, et NOS3, semblent être respectivement impliqués dans la signalisation adrénergique, la vasomotricité, et la signalisation endothéliale. Même si cette piste reste à approfondir, elle représente un espoir thérapeutique : un nouveau traitement plus spécifique au phénomène de Raynaud verra-t-il le jour ? [261] [262]

Annexe 1 : Traduction française du Raynaud's Condition Score (RCS)

[136]

Score de Raynaud

Nous souhaiterions connaître votre propre évaluation de la gêne ressentie au cours de la journée à cause du phénomène de Raynaud.

Prenez en compte le **nombre de crises** que vous avez eues aujourd'hui ainsi que leur **durée** ; prenez aussi en compte la **douleur**, l'**engourdissement** ou tout **autre symptôme** (y compris les plaies douloureuses), et à quel point le phénomène de Raynaud à lui seul **gêne l'usage de vos mains**.

Entourez ci-dessous le chiffre qui indique le mieux la gêne que vous avez ressentie aujourd'hui à cause de votre phénomène de Raynaud.

Aucune gêne 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Gêne extrême

Annexe 2 : Carte de Signal Patient, tracleer[®]

[174]

CARTE DE SIGNAL PATIENT

((Recto de la page))

Alertes importantes pour la sécurité d'emploi de Tracleer (bosentan)

Cette carte contient des informations importantes concernant Tracleer. Lire attentivement cette carte avant de commencer votre traitement par Tracleer.

Votre nom : _____
Votre médecin traitant : _____

Si vous avez des questions concernant Tracleer n'hésitez pas à demander conseil à votre médecin.
Janssen-Cilag International NV

((Intérieur de la carte - 1))

Si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants merci de lire cette page attentivement.

Grossesse

Tracleer peut nuire au développement de votre futur bébé. En conséquence, vous ne devez pas prendre Tracleer si vous êtes enceinte et vous ne devez pas non plus devenir enceinte pendant que vous êtes traitée par Tracleer.

En outre, si vous souffrez d'une hypertension artérielle pulmonaire, la survenue d'une grossesse peut aggraver les symptômes de votre maladie. Si vous pensez être enceinte, informez votre médecin ou votre gynécologue.

Contraception

Une contraception basée sur des hormones, telle que des contraceptifs oraux ou une pilule contraceptive, des injections, des implants d'hormone, ou une contraception par patch ne suffit pas à elle seule à assurer une contraception efficace chez les femmes qui sont traitées par Tracleer. Vous devez y associer un autre mode de contraception mécanique par barrière, tel qu'un préservatif, un diaphragme ou une éponge vaginale. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous pourriez avoir à votre médecin ou votre gynécologue. Complétez avec tous les détails le dos de cette carte et donnez-la à votre médecin ou votre gynécologue à votre prochaine visite.

Vous devez faire un test de grossesse avant l'initiation d'un traitement par Tracleer et chaque mois pendant tout le traitement même si vous pensez que vous n'êtes pas enceinte.

Date du premier test mensuel : _____

((Verso de la page))

Contraception

Utilisez-vous ou prenez-vous des contraceptifs ?

☐ Oui ☐ Non

Si oui, écrivez les noms de ces contraceptifs ici :

Prenez cette carte avec vous lors de votre prochaine visite chez votre médecin ou votre gynécologue. Elle/il pourra vous conseiller si vous avez besoin d'utiliser une méthode de contraception complémentaire ou alternative.

((Intérieur de la carte - 2))

EXAMENS SANGUINS POUR VERIFIER LES FONCTIONS HEPATIQUES
Quelques patients traités par Tracleer ont présenté des anomalies du bilan hépatique. Pendant le traitement par Tracleer, votre médecin vous prescrira des examens de sang réguliers pour vérifier votre fonction hépatique.

N'OUBLIEZ PAS DE FAIRE UN BILAN HEPATIQUE TOUS LES MOIS.

UN TEST SUPPLEMENTAIRE SERA REALISE 2 SEMAINES APRES TOUTE AUGMENTATION DE LA POSOLOGIE.

Date du premier bilan hépatique : _____

VOTRE CALENDRIER DES TESTS HEPATIQUES MENSUELS

☐ Jan. _____	☐ Mai _____	☐ Sept. _____
☐ Fév. _____	☐ Juin _____	☐ Oct. _____
☐ Mars _____	☐ Juil. _____	☐ Nov. _____
☐ Avril _____	☐ Août _____	☐ Déc. _____

Bibliographie

1. Maladie de Raynaud - symptômes, causes, traitements et prévention [Internet]. Vidal. [cité 2 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/maladie-de-raynaud.html>
2. Reconnaître le phénomène de Raynaud [Internet]. Ameli. [cité 2 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/flandres-dunkerque-armentieres/assure/sante/themes/phenomene-raynaud/definition-symptomes-causes>
3. Médecine interne : les fiches e-Lisa EDN+ 2024. Paris: Vernazobres-Grego éditions; 2023. 151-154 p. (EDN+).
4. Gavoille A. Médecine interne, immuno-allergologie, rhumatologie, orthopédie. 2e éd. Milon-la-Chapelle: S-éditions; 2020. 23-27 p. (Codex ECN).
5. Société nationale française de médecine interne, Collège national des enseignants de médecine interne, éditeurs. Médecine interne : R2C. 4e éd. actualisée. Paris: Med-Line éditions; 2021. 341-353 p. (Le référentiel).
6. Société Française de Médecine Vasculaire, Collège des enseignants de médecine vasc, Collège Français de Pathologie Vasculaire. Traité de médecine vasculaire [Internet]. 1^{re} éd. Elsevier Masson; 2021 [cité 2 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/phenomene-de-raynaud>
7. Société Française de Médecine Vasculaire, Collège des enseignants de médecine vasc, Collège Français de Pathologie Vasculaire. Traité de médecine vasculaire. Vol. 2. Elsevier Masson; 2011. 299-334 p.
8. Maurice-Auguste-Gabriel raynaud [Internet]. Portraits de médecins. 2017 [cité 2 mars 2024]. Disponible sur: https://www.medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/raynaud_maurice.htm
9. Blin A. Identifier un phénomène de Raynaud. Actual Pharm. 1 déc 2019;58(591):42-5.
10. Carpentier P, Satger B, Poensin D, Maricq H. Histoire naturelle du phénomène de Raynaud chez la femme. J Mal Vasc. 1 sept 2007;32:58.
11. Plissonneau Duquene P, Pistorius MA, Pottier P, Aymard B, Planchon B. Prévalence du phénomène de Raynaud et analyse climatologique en région nantaise. Enquête épidémiologique menée à partir de 954 consultations de médecine générale. J Mal Vasc. 1 oct 2013;38(5):309-10.
12. Roquelaure Y, Ha C, Le Manac'h AP, Bodin J, Descatha A, Leclerc A, Goldberg M, Imbernon E. Risk factors for Raynaud's phenomenon in the workforce : the French Pays de la Loire study. Occup Environ Med Lond Engl. 2011;68(Suppl 1):A74-A74.
13. Gaudy-Marqueste C, Caux F. Dermatologie. 8e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2022. 310-320 p. (Les référentiels des collèges).
14. Stansal A, Klejtman T, Lazareth I. Acrosyndromes vasculaires. In: EMC - Angéiologie [Internet]. Service de médecine vasculaire, Groupe hospitalier Paris-Saint-Joseph, 185, rue Raymond-Losserand, 75674 Paris cedex, France: Elsevier Masson SAS; 2018 [cité 28 mars 2024]. p. 1-9. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/emc/51-s2.0-S2211036418374351>
15. Pistorius MA, Planchon B, Schott JJ, Lemarec H. Aspects héréditaires et génétiques de la maladie de Raynaud. J Mal Vasc. 1 janv 2006;31(1):10-5.
16. Williams FMK, Cherkas LF, Spector TD, MacGregor AJ. A common genetic factor underlies hypertension and other cardiovascular disorders. BMC Cardiovasc Disord. 1 nov 2004;4(1):20.

17. Velter C. La dermatologie facile aux EDN - Item 239 - Acrosyndromes (phénomène de Raynaud, érythralgie, acrocyanose, engelures, ischémie digitale). 2^e éd. Elsevier Masson; 2023. 239-248 p.
18. Silva I, Teixeira G, Bertão M, Almeida R, Mansilha A, Vasconcelos C. Raynaud phenomenon. Rev Vasc Med. 1 mai 2016;4-5:9-16.
19. Béta bloquants [Internet]. eVIDAL version 3. [cité 19 juill 2024]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recherche.html?market_statuses=commercialise&q=b%C3%A9ta+bloquants
20. Meimoun S. Migraine : de simples maux de têtes ? Faculté de pharmacie de Marseille; 2019.
21. Migraine - Traitements [Internet]. eVIDAL version 3. [cité 19 juill 2024]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recos/details/1478/migraine/traitements#d436e443>
22. Bromocriptine [Internet]. eVIDAL version 3. [cité 19 juill 2024]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recherche.html?market_statuses=commercialise&q=bromocriptine
23. Sympathomimétiques nasaux [Internet]. eVIDAL version 3. [cité 19 juill 2024]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recherche.html?market_statuses=commercialise&q=sympathomim%C3%A9tiques+nasaux
24. Clonidine [Internet]. eVIDAL version 3. [cité 19 juill 2024]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recherche.html?market_statuses=commercialise&q=clonidine
25. Vinblastine [Internet]. eVIDAL version 3. [cité 19 juill 2024]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recherche.html?market_statuses=commercialise&q=vinblastine+
26. Schapira D, Nahir AM, Hadad N. Interferon-induced Raynaud's syndrome. Semin Arthritis Rheum. 1 déc 2002;32(3):157-62.
27. Interferon alpha [Internet]. eVIDAL version 3. [cité 19 juill 2024]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recherche.html?market_statuses=commercialise&q=interferon+alpha
28. Interferon beta [Internet]. eVIDAL version 3. [cité 19 juill 2024]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recherche.html?market_statuses=commercialise&q=interferon+beta
29. Interferon gamma [Internet]. eVIDAL version 3. [cité 19 juill 2024]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recherche.html?market_statuses=commercialise&q=interferon+gamma
30. Ciclosporine [Internet]. eVIDAL version 3. [cité 19 juill 2024]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recherche.html?market_statuses=commercialise&q=ciclosporine
31. Arinsoy T, Derici U, Yuksel A, Reis KA, Sindel S. Cyclosporine – a treatment and a rare complication: Raynaud's phenomenon. Int J Clin Pract. 17 juin 2005;59(7):863-4.
32. Méthylphénidate [Internet]. eVIDAL version 3. [cité 19 juill 2024]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recherche.html?market_statuses=commercialise&q=m%C3%A9thylph%C3%A9nidate
33. Noël B. Cocaine and Arsenic-Induced Raynaud's Phenomenon. Clin Rheumatol. 1 août 2002;21(4):343-4.

34. Ahn HJC, Tine III A, Patel AN, Le SA, Defour F. Cocaine-Induced Raynaud's Phenomenon : A Case Report. *Cureus*. 15(1):e33604.
35. Cannabidiol (CBD) non médical : définition et précautions d'utilisation [Internet]. Ameli. 2023 [cité 12 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/flandres-dunkerque-armentieres/assure/sante/medicaments/cannabidiol-cbd-non-medical-definition-et-precautions-d-utilisation>
36. Cannabis thérapeutique [Internet]. Service Public. 2024 [cité 12 août 2024]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F35817>
37. Bouissar W, Khaddi S, Moudatir M, Echchilali K, Alaoui FZ, El Kabli H. L'artérite au cannabis : un nouveau cas. *Rev Médecine Interne*. 1 juin 2015;36:A140.
38. Cazalets C, Laurat E, Cador B, Jan F, Rolland Y, Jégo P, Grosbois B. Artériopathies du cannabis : quatre nouveaux cas. *Rev Médecine Interne*. 1 févr 2003;24(2):127-30.
39. Artériopathie liée au cannabis : à propos d'un cas [Internet]. *Dermatologie Pratique*. 2019 [cité 19 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.dermatologie-pratique.com/journal/article/008513-arteriopathie-liee-cannabis-propos-dun-cas>
40. Le Maître B. Fumée de tabac : nicotine, quoi d'autre, pourquoi et comment ? *J Mal Vasc*. 1 mars 2015;40(2):73.
41. Ammi M, Hadjene L, Mammeri A, Ait Said N, Hamrour F, Kessal F, Zekri S, Guermaz R, Brouri M, Tebaibia A. Maladie de Léo Buerger : à propos de 38 cas. *JMV-J Médecine Vasc*. 1 oct 2021;46(5, Supplement):S61.
42. RA 10. Tableau - Tableaux des maladies professionnelles [Internet]. INRS. [cité 19 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html?refINRS=RA%2010>
43. Lagerkvist BEA, Linderholm H, Nordberg GF. Arsenic and Raynaud's phenomenon. *Int Arch Occup Environ Health*. 1 mai 1988;60(5):361-4.
44. Gonzalez M. Toxiques professionnels et maladies vasculaires. *JMV-J Médecine Vasc*. 1 oct 2021;46(5, Supplement):S23-4.
45. Hachulla É, Hatron PY, Devulder B. Artériopathies des maladies professionnelles. *Rev Médecine Interne*. 1 mai 1993;14(5):329-39.
46. RG 25. Tableau - Tableaux des maladies professionnelles [Internet]. INRS. [cité 19 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html?refINRS=RG%2025>
47. Masson E. Syndrome d'Erasmus : à propos d'une observation [Internet]. *EM-Consulte*. [cité 19 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/207893/tableaux/syndrome-derasmus-a-propos-dune-observation>
48. RG 52. Tableau - Tableaux des maladies professionnelles [Internet]. INRS. [cité 19 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html?refINRS=RG%2052>
49. Sclérodermie Systémique [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 18 déc 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_717292/fr/sclerodermie-systemique
50. Pr Eric Hachulla. Connectivite mixte et Syndrome de Sharp - Orphanet. juill 2010;
51. Le syndrome de Gougerot-Sjögren, Fédération des maladies dysimmunitaires, CHU de Nîmes [Internet]. 2024 [cité 29 juill 2024]. Disponible sur: https://www.chu-nimes.fr/federation_maladies_dysimmunitaires/patients-le-syndrome-de-gougerot-sjogren.html
52. Myopathies inflammatoires – CRMR des maladies auto-immunes de Strasbourg (RESO) [Internet]. 2024 [cité 29 juill 2024]. Disponible sur: <https://maladie-autoimmune.fr/myosites-myopathies-inflammatoires/>

53. Lupus Erythemateux Systemique - Orphanet [Internet]. [cité 29 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/pdfs/data/patho/Pub/fr/LupusErythemateuxSystemique-FRfrPub124v01.pdf>
54. Polyarthrite rhumatoïde [Internet]. Inserm. [cité 29 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/polyarthrite-rhumatoide/>
55. Saadoun D. Vascularites cryoglobulinémiques. Elsevier Masson SAS; 2022. (EMC - Traité de médecine Akos; vol. 25).
56. Robbins A, Lacoste M, Boulagnon C, Jaussaud R, Servettaz A. Thrombose artérielle poplitée bilatérale révélant une cryofibrinogénémie primitive. Rev Médecine Interne. 1 juin 2015;36:A133-4.
57. Pr Marc Michel. Maladie des agglutinines froides [Internet]. Orphanet. 2010 [cité 29 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/56425>
58. Scaramuzzino L, Desvaux E, Galon A, Benomar H, Ratti N, Aslanbekova N, Palat S, Gondran G, Bezanahary H, Liozon E, Fauchais A, Ly KH, Parreau S. Présentation atypique d'une maladie des agglutinines froides. Rev Médecine Interne. 1 juin 2023;44:A174.
59. Lambert M. Quand évoquer une maladie de Buerger ? JMV-J Médecine Vasc. 1 mars 2017;42(2):66-7.
60. Horton - Orphanet [Internet]. [cité 29 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/pdfs/data/patho/Pub/fr/Horton-FRfrPub876v01.pdf>
61. Goupil de Bouillé J, Lecouffe-Desprets M, Bigot A, Halimi JM, Courtehoux M, Guilmot JL, Breteau C, Diot E. Phénomène de Raynaud unilatéral isolé révélateur d'une artérite à cellules géantes multifocale (maladie de Horton) compliquée d'ischémie rénale. J Mal Vasc. 1 mai 2015;40(3):200-5.
62. Takayasu - Orphanet [Internet]. [cité 29 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/pdfs/data/patho/Pub/fr/Takayasu-FRfrPub806v01.pdf>
63. Lim MJ, Kwon SR, Kim SG, Park W. A case of MCTD overlapped by Takayasu's arteritis, presenting Raynaud's phenomenon as the initial manifestation of both diseases. Rheumatol Int. 1 avr 2009;29(6):685-8.
64. Athérosclérose : symptômes et traitements [Internet]. Elsan. [cité 3 août 2024]. Disponible sur: <https://www.elsan.care/fr/pathologie-et-traitement/maladies-cardiovasculaires/atherosclerose-definition-causes-traitement>
65. Soret J, Kiladjian JJ. Syndromes myéloprolifératifs. févr 2021;item 317:39-49.
66. Lazareth I. Acrosyndromes et syndromes myéloprolifératifs. JMV-J Médecine Vasc. 1 mars 2022;47:S26.
67. Hypothyroïdie - Troubles hormonaux et métaboliques [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. 2024 [cité 29 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-hormonaux-et-metaboliques/troubles-de-la-thyroïde/hypothyroïdie>
68. Phénomène de Raynaud : consultation et traitement [Internet]. Ameli. 2023 [cité 29 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/flandres-dunkerque-armentieres/assure/sante/themes/phenomene-raynaud/consultation-traitement>
69. RG 69. Tableau - Tableaux des maladies professionnelles [Internet]. INRS. [cité 29 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html?refINRS=RG%2069>
70. Annexe II : Tableaux des maladies professionnelles prévus à l'article R. 461-3 (Articles Annexe II : Tableau n° 1 à Annexe II : Tableau n° 102) - Légifrance [Internet]. Légifrance. 2024 [cité 29 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006126943/>

71. Hatron PY. Quand penser au phénomène de Raynaud professionnel ? Arch Mal Prof Environ. 1 nov 2014;75(5):518.
72. Académie française. Hypothénar [Internet]. Dictionnaire de l'Académie française. 9e édition. [cité 29 juill 2024]. Disponible sur: <http://www.dictionnaire-academie.fr/article/A9H1403>
73. Anévrisme - symptômes, causes, traitements et prévention [Internet]. Vidal. [cité 29 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/anevrisme-anevrisme.html>
74. Hand muscles hypothenar [Internet]. Medical Art Library. 2017 [cité 3 août 2024]. Disponible sur: <https://medicalartlibrary.com/hand-muscles-hypothenar/>
75. Anévrisme de l'artère ulnaire post-traumatique situé à côté de l'os hamatum [Internet]. 123RF. [cité 3 août 2024]. Disponible sur: https://fr.123rf.com/photo_89622857_une-illustration-schématique-de-l-anévrisme-de-l-artère-ulnaire-post-traumatique-situé-à-côté-de-l.html
76. Comprendre le syndrome du canal carpien [Internet]. Ameli. [cité 29 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/flandres-dunkerque-armentieres/assure/sante/themes/syndrome-canal-carpien/comprendre-syndrome-canal-carpien>
77. Constans J, Boulon C. Syndrome de la traversée thoracobrachiale et syndrome du canal carpien sont des causes de phénomène de Raynaud : une idée reçue ? J Mal Vasc. 1 mars 2012;37(2):58-9.
78. Carpentier PH, Jiguet M, Maricq HR, Ponçot OC, Franco A. Évaluation épidémiologique de l'association phénomène de Raynaud — syndrome du canal carpien. Rev Médecine Interne. 1 mai 1990;11(3, Supplement 1):S69.
79. ABEHSERA DE. Opération canal carpien : symptômes, photos et vidéos [Internet]. SOS mains Floréal. 2022 [cité 3 août 2024]. Disponible sur: <https://www.sosmain93.com/main/syndrome-canal-carpien/>
80. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. 2024 [cité 29 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=d%C3%A9fil%C3%A9%20costo-claviculaire%20%28syndrome%20du%29>
81. Jasmin PO. Défilé thoracique [Internet]. Réseau des massothérapeutes professionnels du Québec. 2015 [cité 3 août 2024]. Disponible sur: <https://rmpq.ca/blogue/parader-defile-thoracique-2/>
82. Démarchez M. Biologie de la peau [Internet]. 2011 [cité 3 août 2024]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article29>
83. Adjavuvu PH. Le phénomène de Raynaud en médecine générale : enquête auprès des médecins généralistes bordelais. UFR des sciences médicales, Université de Bordeaux; 2019.
84. Marieb EN. Anatomie et physiologie humaines. 6^e éd. Pearson; 2005. 1300 p.
85. Système nerveux sympathique - Symptômes, causes et traitements [Internet]. Vulgaris-medical. [cité 5 août 2024]. Disponible sur: <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medecale/systeme-nerveux-sympathique>
86. Gomis R, Lallemand B, Vienti L, Merle M. Chapitre 10 - Syndrome de Raynaud. In: Merle M, Jager T, éditeurs. Chirurgie de la Main (Deuxième Édition) [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2017 [cité 19 juill 2024]. p. 493-505. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294752407000102>
87. Roux E. Contraction musculaire [Internet]. [cité 28 sept 2024]. Disponible sur: <http://archius.free.fr/mestresa/UE4/m4td1.html>

88. Six I, Chillon JM, Kamel S. La structure et la fonction vasculaire. *Rev Francoph Lab*. 1 juin 2020;2020(523):30-9.
89. Bart PA, Waeber B. Le phénomène de Raynaud : mieux comprendre pour mieux traiter. *Rev Med Suisse*. 11 janv 2006;048:93-6.
90. Herrick AL, Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 1 févr 2020;34(1):101474.
91. Evans RW. Raynaud's phenomenon associated with calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody antagonists. *Headache*. sept 2019;59(8):1360-4.
92. Cueille C, Garel JM. RAMP et récepteurs couplés aux protéines G. *MS Médecine Sci*. 2004;20(8-9):773-8.
93. Brain SD, Grant AD. Vascular actions of Calcitonin Gene-Related Peptide and adrenomedullin. *Physiol Rev*. juill 2004;84(3):903-34.
94. Furspan PB, Chatterjee S, Freedman RR. Increased tyrosine phosphorylation mediates the cooling-induced contraction and increased vascular reactivity of Raynaud's disease. *Arthritis Rheum*. mai 2004;50(5):1578-85.
95. Curtiss P, Svigos K, Schwager Z, Lo Sicco K, Franks AG. Part I: Epidemiology, pathophysiology, and clinical considerations of primary and secondary Raynaud's phenomenon. *J Am Acad Dermatol*. 1 févr 2024;90(2):223-34.
96. Generini S, Seibold JR, Matucci-Cerinic M. Estrogens and Neuropeptides in Raynaud's Phenomenon. *Rheum Dis Clin N Am*. 1 févr 2005;31(1):177-86.
97. Edwards CM, Marshall JM, Pugh M. Cardiovascular responses evoked by mild cool stimuli in primary Raynaud's disease : the role of endothelin. *Clin Sci Lond Engl* 1979. juin 1999;96(6):577-88.
98. Shapiro SC, Wigley FM. Treating Raynaud phenomenon : Beyond staying warm. *Cleve Clin J Med*. 1 oct 2017;84(10):797-804.
99. Raynaud's Phenomenon [Internet]. APS Foundation of America. [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://apsfa.org/raynauds-phenomenon/>
100. Test du syndrome de Raynaud avec la machine vasculaire [Internet]. Viasonix. 2020 [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://viasonix.com/vascular-angiology/raynauds-syndrome/>
101. Koon K T. Syndrome de Raynaud - Troubles cardiaques et vasculaires [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. 2023 [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-cardiaques-et-vasculaires/maladie-artérielle-périphérique/syndrome-de-raynaud>
102. Maladie de Raynaud [Internet]. Elsan. [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://www.elsan.care/fr/pathologie-et-traitement/maladies-vasculaires/maladie-raynaud-definition>
103. Le syndrome de Raynaud [Internet]. ASF - Association des Sclérodermiques de France. [cité 2 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.association-sclerodermie.fr/la-sclerodermie/symptomes/>
104. Les autres atteintes [Internet]. ASF - Association des Sclérodermiques de France. [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://www.association-sclerodermie.fr/les-autres-atteintes/>
105. Lok C, Ségard M. Prise en charge des nécroses cutanées de la sclérodermie systémique. *Rev Rhum Monogr*. 1 juin 2011;78(3):193-6.
106. Pistorius MA, Carpentier PH. Bilan étiologique minimal du phénomène de Raynaud : un consensus d'experts. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 août 2013;140(8):549-54.
107. Senet P. Diagnostic des acrosyndromes vasculaires. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 août 2015;142(8):513-8.

108. Diagnostic du syndrome du canal carpien : test, examen [Internet]. Epitact. [cité 15 sept 2024]. Disponible sur: <https://epitact.fr/douleur-main-poignet/syndrome-canal-carpien/diagnostiquer-syndrome-canal-carpien?srsItd=AfmBOooH9aAnDxllnjczhwf018JDpU5POBhmvZGmoiOGpD8z5l80clY>
109. Vépi. Syndrome du canal carpien - Découvrez les solutions Vépi [Internet]. 2022 [cité 15 sept 2024]. Disponible sur: <https://vepi.fr/bien-vivre-son-corps/soulager-votre-canal-carpien/>
110. Carpal Tunnel Exam [Internet]. Stanford Medicine 25. [cité 15 sept 2024]. Disponible sur: <https://stanfordmedicine25.stanford.edu/the25/carpaltunnel.html>
111. Pommerol P. Tests-de-compression-thoraco-brachial.pdf [Internet]. [cité 15 sept 2024]. Disponible sur: <http://www.pascalpommerol.fr/wp-content/uploads/Tests-de-compression-thoraco-brachial.pdf>
112. Syndrome du défilé thoraco-brachial [Internet]. Chirvtt. [cité 15 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.chirvtt.fr/chirurgie-vasseaux/syndrome-du-defile-thoraco-brachial-dtb/>
113. Bouchet J, Richaud C, Franco A. Le syndrome de la traversée thoraco-brachiale et sa rééducation. 1984;11(3):83-8.
114. Senet P, Fichel F, Baudot N, Gaitz JP, Tribout L, Frances C. La capillaroscopie péri-unguéal en dermatologie. Ann Dermatol Vénéréologie. 1 juin 2014;141(6):429-37.
115. Ture HY, Lee NY, Kim NR, Nam EJ. Raynaud's phenomenon : a current update on pathogenesis, diagnostic workup, and treatment. Vasc Spec Int. 23 juill 2024;40:26.
116. Goulvestre C. Anticorps antinucléaires. Presse Médicale. 1 févr 2006;35(2, Part 2):287-95.
117. Comment se déroule un écho-doppler artériel ? [Internet]. Ameli. 2021 [cité 15 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/flandres-dunkerque-armentieres/assure/sante/examen/imagerie-medecale/echodoppler-artériel>
118. Sclérodémie - Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif [Internet]. Le manuel MSD version pour professionnels de santé. [cité 15 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-musculosquelettiques-et-du-tissu-conjonctif/maladies-rhumatismales-auto-immunes/sclérodémie>
119. Hachulla E, Clerson P, Launay D, Lambert M, Morell-Dubois S, Queyrel V, Hatron PY. Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: single-center retrospective longitudinal study. J Rheumatol. déc 2007;34(12):2423-30.
120. Comment diagnostiquer la sclérodémie systémique ? [Internet]. Société Française de Rhumatologie. 2019 [cité 15 sept 2024]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/maladies-auto-immunes/sclérodémie-systémique/comment-diagnostiquer-la-sclérodémie-systémique>
121. Drenth JPH. Erythralgie primaire [Internet]. Orphanet. 2007 [cité 1 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/90026?search=&mode=name>
122. Senet P. Acrosyndromes vasculaires paroxystiques : démarche pratique de diagnostic et de prise en charge. Rev Médecine Interne. 1 oct 2022;43(10):596-602.
123. Coattrenec Y, Terrani I, Spoerl D. Le livedo : physiopathologie et diagnostic. Rev Med Suisse. 4 avr 2018;601:746-50.
124. Marchal A, Mahé E, Sin C, Bagan P, Bilan P, Linder JF, Couffinhal JC, Sigal ML. Ischémie digitale aiguë : étude rétrospective de 13 cas. Ann Dermatol Vénéréologie. 1 mai 2015;142(5):332-9.
125. Francès C, Barete S, Soria A. Manifestations dermatologiques du syndrome des antiphospholipides. Rev Médecine Interne. 1 avr 2012;33(4):200-5.

126. Commission de la Transparence, HAS. Iloprost - Ilomédine 0,1 mg/1 ml, solution à diluer pour perfusion. Avis du 11 décembre 2019. [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17989_ILOMEDINE_PIC_INS_Avis3_CT17989.pdf
127. Hachulla E, Agard C, Allanore Y, Avouac J, Bader-Meunier B, Belot A, Berezne A, Bouthors AS, Condette-Wojtasik G, Constans J, De Groote P, Diot E, Dumas F, Jegou P, Joly F, Launay D, Le Guern V, Le Quintrec JS, Lescaille G, Meune C, Moulin B, Nguyen C, Omeish N, Pene F, Richard MA, Rochefort J, Roren A, Sitbon O, Sobanski V, Truchetet ME, Mouthon L. French recommendations for the management of systemic sclerosis. *Orphanet J Rare Dis.* 26 juill 2021;16(Suppl 2):322.
128. France Joyal MD. Enfin l'hiver ! févr 2007; Disponible sur: https://sclerodermie.ca/wp-content/uploads/2014/06/Enfin-l_hiver-Dre-France-Joyal.pdf
129. CeRAiNO - CHU de Lille. Syndrome de Raynaud [Internet]. Disponible sur: <https://www.ceraino.chu-lille.fr/wp-content/uploads/sites/26/2021/04/SYNDROME-DE-RAYNAUD.pdf>
130. Ameli. Doigts blancs et froids : que faire et quand consulter ? [Internet]. 2023 [cité 20 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/flandres-dunkerque-armentieres/assure/sante/themes/phenomene-raynaud/bons-reflexes-cas-faut-consulter-que-faire>
131. CCHST Centre Canadien d'Hygiène et de Sécurité au Travail. Phénomène de Raynaud [Internet]. 2024 [cité 20 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.cchst.ca/oshanswers/diseases/raynaud.html>
132. Raynaud (phénomène de) - Prise en charge - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 18 déc 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recos/details/4037/raynaud_phenomene_de/prise_en_charge
133. Caféine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. 2023 [cité 20 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/cafeine-698.html>
134. Actualité - En cas de rhume, évitez les médicaments vasoconstricteurs par voie orale ! [Internet]. ANSM. [cité 20 déc 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/en-cas-de-rhume-evitez-les-medicaments-vasoconstricteurs-par-voie-orale>
135. Landry GJ. Current medical and surgical management of Raynaud's syndrome. *J Vasc Surg.* 1 juin 2013;57(6):1710-6.
136. Khouri C, Blaise S, Guigui A, Cracowski C, Allanore Y, Hachulla E, Senet P, Roustit M, Cracowski JL. French translation and linguistic validation of the Raynaud's condition score. *Therapies.* 1 déc 2019;74(6):627-31.
137. Résumé des caractéristiques du produit - Nifédipine Viatris L.P. 30 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 17 janv 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61636187&typedoc=R>
138. Pharmacomédicale. Inhibiteurs calciques [Internet]. 2023 [cité 17 janv 2025]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-calciques-sauf-comme-antiarythmiques>
139. Roustit M, Poingt E, Andréjak M. Chapitre 2 - Inhibiteurs calciques. In: Bellien J, Cracowski JL, éditeurs. *Pharmacologie Cardiovasculaire et Respiratoire (Deuxième Édition)* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2020 [cité 17 janv 2025]. p. 17-24. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978229476808800002X>

140. Résumé des caractéristiques du produit - Amlodipine Biogaran 10 mg, gélule [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 17 janv 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68158195&typedoc=R>
141. Résumé des caractéristiques du produit - Loxen 20 mg, comprimé sécable [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 17 janv 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65984700&typedoc=R>
142. Résumé des caractéristiques du produit - Loxen L.P. 50 mg, gélule à libération prolongée [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 17 janv 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69198890&typedoc=R>
143. Résumé des caractéristiques du produit - Félodipine Sandoz LP 5 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 17 janv 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69451322&typedoc=R>
144. Résumé des caractéristiques du produit - Diltiazem Teva 60 mg, comprimé [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 17 janv 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68622585&typedoc=R>
145. Résumé des caractéristiques du produit - Diltiazem Teva L.P. 120 mg, gélule à libération prolongée [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 17 janv 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64159780&typedoc=R>
146. Résumé des caractéristiques du produit - Diltiazem Teva L.P. 200 mg, gélule à libération prolongée [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 17 janv 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65588277&typedoc=R>
147. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* août 2001;44(8):1841-7.
148. Ennis H, Hughes M, Anderson ME, Wilkinson J, Herrick AL. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 [cité 17 janv 2025];(2). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002069.pub5/full>
149. McMahan ZH, Wigley FM. Raynaud's phenomenon and digital ischemia: a practical approach to risk stratification, diagnosis and management. *Int J Clin Rheumatol.* 2010;5(3):355-70.
150. Résumé des caractéristiques du produit - Carlytène 30 mg, comprimé enrobé [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 17 janv 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61438732&typedoc=R>
151. Résumé des caractéristiques du produit - Alpress L.P. 2,5 mg, comprimé osmotique à libération prolongée [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 17 janv 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69537839&typedoc=R>
152. Résumé des caractéristiques du produit - Doxazosine Viatris L.P. 4 mg, comprimé à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 17 janv 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69537839&typedoc=R>

- donnees-
publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60562606&typedoc=R
153. Résumé des caractéristiques du produit - Térazosine Biogaran 5 mg, comprimé [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 17 janv 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62866910&typedoc=R>
 154. Commission de la Transparence, HAS. Carlytène 10 mg et 30 mg. Avis du 31 mai 2006. [Internet]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct032735.pdf>
 155. Huisstede BM, Hoogvliet P, Paulis WD, van Middelkoop M, Hausman M, Coert JH, Koes BW. Effectiveness of Interventions for Secondary Raynaud's Phenomenon: A Systematic Review. *Arch Phys Med Rehabil*. 1 juill 2011;92(7):1166-80.
 156. Sinnathurai P, Schrieber L. Treatment of Raynaud phenomenon in systemic sclerosis. *Intern Med J*. 2013;43(5):476-83.
 157. Harding SE, Tingey PC, Pope J, Fenlon D, Furst D, Shea B, Silman A, Thompson A, Wells GA. Prazosin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 1998 [cité 17 janv 2025];(2). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000956/full>
 158. Wise RA, Wigley FM, White B, Leatherman G, Zhong J, Krasa H, Kambayashi JI, Orlandi C, Czerwiec FS. 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*. déc 2004;50(12):3994-4001.
 159. Résumé des caractéristiques du produit - Ilomédine 0,1 mg/1 ml, solution à diluer pour perfusion [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 17 janv 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62386427&typedoc=R>
 160. Résumé des caractéristiques du produit - Vélétri 1,5 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 17 janv 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60181231&typedoc=R>
 161. Jaïs X, Savale L, Sitbon O, Montani D, Parent F, Humbert M, Simonneau G. Traitements actuels de l'HTAP. *Réal Cardiol*. janv 2011;(273):29-35.
 162. Hachulla É, Launay D, Hatron PY. L'iloprost dans le traitement de la sclérodémie systémique. *Presse Médicale*. 1 mai 2008;37(5, Part 2):831-9.
 163. Intravenous Iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicenter, placebo-controlled, double-blind study [Internet]. *Annals of Internal Medicine*. [cité 17 janv 2025]. Disponible sur: <https://www-acpjournals-org.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/10.7326/0003-4819-120-3-199402010-00004>
 164. Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells GA, Silman A. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 1998 [cité 17 janv 2025];(2). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000953/full>
 165. Rademaker M, Cooke ED, Almond NE, Beacham JA, Smith RE, Mant TG, Kirby JD. Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double blind randomised study. *BMJ*. 4 mars 1989;298(6673):561-4.

166. Kingma K, Wollersheim H, Thien T. Double-blind, placebo-controlled study of intravenous prostacyclin on hemodynamics in severe Raynaud's phenomenon: the acute vasodilatory effect is not sustained. *J Cardiovasc Pharmacol.* sept 1995;26(3):388-93.
167. Résumé des caractéristiques du produit - Sildénafil Biogaran 50 mg, comprimé pelliculé [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 17 janv 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67526662&typedoc=R>
168. Résumé des caractéristiques du produit - Tadalafil Biogaran 10 mg, comprimé pelliculé [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 17 janv 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63324624&typedoc=R>
169. Résumé des caractéristiques du produit - Vardénafil Biogaran 10 mg, comprimé [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 17 janv 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65440969&typedoc=R>
170. Inhibiteurs phosphodiesterase V [Internet]. Pharmacomédicale. 2018 [cité 17 janv 2025]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-phosphodiesterase-v>
171. Levien TL. Advances in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Vasc Health Risk Manag.* 24 mars 2010;6:167-77.
172. Maltez N. Phosphodiesterase 5 inhibitors (PDE5i) for the treatment of Raynaud's phenomenon [Internet]. Cochrane Library. 2023 [cité 17 janv 2025]. Disponible sur: <https://www-cochranelibrary-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD014089/full>
173. Commission de la Transparence, HAS. Tracleer. Avis du 23 janvier 2008 [Internet]. Haute autorité de santé; Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-5147_tracleer_.pdf
174. Résumé des caractéristiques du produit - Tracleer 62,5 mg et 125 mg, comprimé pelliculé [Internet]. European commission. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240112161641/anx_161641_fr.pdf
175. Forni V, Wuerzner G, Pruijm M, Cassat M, Menetrey I, Burnier M. Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline ont-ils une place dans le traitement de l'hypertension artérielle ? *Rev Med Suisse.* 14 sept 2011;308(32):1751-6.
176. Cracowski JL, Stanke F, Bessard G. Endothéline-1 et pathologies cardiovasculaires. *Rev Médecine Interne.* 1 juill 1999;20(7):589-96.
177. Tracleer 62,5 mg cp pellic [Internet]. eVIDAL version 3. [cité 17 janv 2025]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/tracleer_62_5_mg_cp_pellic-19673.html
178. Résumé des caractéristiques du produit - Losartan Biogaran 50 mg, comprimé pelliculé sécable [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 17 janv 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66659784&typedoc=R>
179. Botzoris V, Drosos AA. Prise en charge du phénomène de Raynaud et des ulcères digitaux dans la sclérodermie systémique. *Rev Rhum.* 1 juill 2011;78(4):307-12.
180. Paccalin M. Losartan therapy for Raynaud phenomenon and scleroderma: Dziadzio M., Denton C.P., Smith R., Howell K., Blann A., Bowers E., Black C.M. *Arthritis and Rheum* 1999; 42 : 2646–2655. *Rev Médecine Interne.* 1 mai 2000;21(5):471.

181. Résumé des caractéristiques du produit - Captopril Biogaran 25 mg, comprimé quadriséable [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 17 janv 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64801263&typedoc=R>
182. Résumé des caractéristiques du produit - Enalapril Biogaran 20 mg, comprimé sécable [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 17 janv 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62788988&typedoc=R>
183. Stewart M, Morling JR. Oral vasodilators for primary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 [cité 17 janv 2025];(7). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006687.pub3/abstract>
184. Gliddon AE, Doré CJ, Black CM, McHugh N, Moots R, Denton CP, Herrick A, Barnes T, Camilleri J, Chakravarty K, Emery P, Griffiths B, Hopkinson ND, Hickling P, Lanyon P, Laversuch C, Lawson T, Mallya R, Nisar M, Rhys-Dillon C, Sheeran T, Maddison PJ. 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*. 2007;56(11):3837-46.
185. Résumé des caractéristiques du produit - Fluoxétine Biogaran 20 mg, gélule [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 17 janv 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63517071&typedoc=R>
186. Inhibiteurs de recapture de la sérotonine et risque hémorragique [Internet]. RFCRPV. [cité 17 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/inhibiteurs-de-recapture-de-la-serotonine-et-risque-hemorragique/>
187. Coleiro B, Marshall SE, Denton CP, Howell K, Blann A, Welsh KI, Black CM. Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology*. 1 sept 2001;40(9):1038-43.
188. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. Statins : potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers. *J Rheumatol*. sept 2008;35(9):1801-8.
189. Del Papa N, Cortiana M, Vitali C, Silvestris I, Maglione W, Comina DP, Lucchi T, Cortelezzi A. Simvastatin reduces endothelial activation and damage but is partially ineffective in inducing endothelial repair in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. juill 2008;35(7):1323-8.
190. Résumé des caractéristiques du produit - Atorvastatine Biogaran 40 mg, comprimé pelliculé [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 17 janv 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65030856&typedoc=R>
191. Résumé des caractéristiques du produit - Simvastatine Biogaran 20 mg, comprimé pelliculé sécable [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 17 janv 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69094525&typedoc=R>
192. Statines [Internet]. Pharmacomédicale. [cité 17 janv 2025]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/statines>
193. Hughes M, Herrick AL. Raynaud's phenomenon. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 1 févr 2016;30(1):112-32.

194. Ennis D, Ahmad Z, Anderson MA, Johnson SR. Botulinum toxin in the management of primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 1 sept 2021;35(3):101684.
195. Mode d'action du Botox [Internet]. Annale corrigée, Annabac. [cité 30 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.annabac.com/annales-bac/mode-d-action-du-botox>
196. Résumé des caractéristiques du produit - Botox 100 unités Allergan, poudre pour solution injectable [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 30 mars 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62395974&typedoc=R>
197. Motegi S ichiro, Uehara A, Yamada K, Sekiguchi A, Fujiwara C, Toki S, Date Y, Nakamura T, Ishikawa O. Efficacy of Botulinum Toxin B Injection for Raynaud's Phenomenon and Digital Ulcers in Patients with Systemic Sclerosis [Internet]. Vol. 97. 2017 [cité 30 mars 2025]. p. 843. Disponible sur: <https://openurl.ebsco.com/contentitem/doi:10.2340%2F00015555-2665?sid=ebsco:plink:crawler&id=ebsco:doi:10.2340%2F00015555-2665>
198. Barret A, Chaufour X, Casbas L, Bossavy JP. Sympathectomie thoracique. *EMC - Chir*. 1 août 2005;2(4):453-64.
199. Coveliers HME, Hoexum F, Nederhoed JH, Wisselink W, Rauwerda JA. Thoracic sympathectomy for digital ischemia : a summary of evidence. *J Vasc Surg*. 1 juill 2011;54(1):273-7.
200. Thune TH, Ladegaard L, Licht PB. Thoracoscopic sympathectomy for Raynaud's Phenomenon - a Long term follow-up study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1 août 2006;32(2):198-202.
201. Ruch DS, Holden M, Smith BP, Smith TL, Koman LA. Periarterial sympathectomy in scleroderma patients: Intermediate-term follow-up. *J Hand Surg*. 1 mars 2002;27(2):258-64.
202. Hartzell TL, Makhni EC, Sampson C. Long-term results of periarterial sympathectomy. *J Hand Surg*. 1 oct 2009;34(8):1454-60.
203. Letamendia A, López-Román J, Bustamante-Munguira J, Herreros J. Digital periarterial sympathectomy in the management of post-traumatic Raynaud syndrome. *J Vasc Surg*. 1 févr 2016;63(2):459-65.
204. Merritt WH. Role and rationale for extended periarterial sympathectomy in the management of severe Raynaud syndrome : techniques and results. *Hand Clin*. 1 févr 2015;31(1):101-20.
205. Murata K, Omokawa S, Kobata Y, Tanaka Y, Yajima H, Tamai S. Long-term follow-up of periarterial sympathectomy for chronic digital ischaemia. *J Hand Surg*. oct 2012;37(8):788-93.
206. Tomaino MM. Digital arterial occlusion in scleroderma : is there a role for digital arterial reconstruction ? *J Hand Surg Br Eur Vol*. 1 déc 2000;25(6):611-3.
207. Bank J, Fuller SM, Henry GI, Zachary LS. Fat Grafting to the Hand in Patients with Raynaud Phenomenon : A Novel Therapeutic Modality. *Plast Reconstr Surg*. mai 2014;133(5):1109.
208. Syndrome de Raynaud [Internet]. Homéopathie conseils. [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: https://homeopathie-conseils.fr/affichage-nom_maladie-Syndrome_de_Raynaud.html
209. Les traitements homéopathiques pour le syndrome de Raynaud [Internet]. Homéopathie.com. [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.xn--homopathie-d7a.com/pathologies/syndrome-de-raynaud.html>

210. Masson JL. L'homéopathie de A à Z. Nouvelle éd. actualisée et enrichie. Vanves: Marabout; 2019. (Poche Marabout).
211. Quemoun AC, Pensa S. Ma bible de l'homéopathie : le guide de référence pour soigner toute la famille au naturel. Éd. augmentée et mise à jour. Paris: Leduc; 2021.
212. Pommier L. Dictionnaire homéopathique d'urgence. 12^e éd. 1977.
213. Homéopathie mode d'emploi [Internet]. Boiron. [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.boiron.be/fr/notre-vision/faq-homeopathie-mode-demploi>
214. Bien utiliser les médicaments d'homéopathie [Internet]. Vidal. 2021 [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/homeopathie/medicaments-homeopathie.html>
215. Ginkgo - Phytothérapie [Internet]. Vidal. 2021 [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/ginkgo-biloba.html>
216. Ginkgo [Internet]. eVIDAL version 3. [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recherche.html?market_statuses=commercialise&search_context=sugg_prescribable&q=ginkgo
217. Muir AH, Robb R, McLaren M, Daly F, Belch JJ. The use of Ginkgo biloba in Raynaud's disease: a double-blind placebo-controlled trial. Vasc Med. 1 nov 2002;7(4):265-7.
218. Choi WS, Choi CJ, Kim KS, Lee JH, Song CH, Chung JH, Ock SM, Lee JB, Kim CM. 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. 1 mai 2009;28(5):553-9.
219. Bredie SJH, Jong MC. No significant effect of ginkgo biloba special extract EGb 761 in the treatment of primary Raynaud phenomenon: a randomized controlled trial. J Cardiovasc Pharmacol. mars 2012;59(3):215-21.
220. Ail - Phytothérapie [Internet]. Vidal. 2023 [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/ail-allium-sativum.html>
221. Wright CI, Kroner CI, Draijer R. Raynaud's phenomenon and the possible use of foods. J Food Sci. 2005;70(4):R67-75.
222. Chrysantellum : bienfaits et propriétés [Internet]. Laboratoire Lescuyer. [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.laboratoire-lescuyer.com/nos-actifs/chrysantellum?srsId=AfmBOoqmhzfYjum0aqs8U637v6HctKO8AdXpBdbRQZ1Vyc ehwgHxJ-DI>
223. Le syndrome de Raynaud et les huiles essentielles [Internet]. Pranarôm. [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: <https://pranarom.fr/blogs/conseils-experts/syndrome-de-raynaud-et-les-huiles-essentielles>
224. Pesoni D. Huiles essentielles le mag'. Terres d'essences. 2018.
225. von Schoen-Angerer T, Deckers B, Henes J, Helmert E, Vagedes J. Effect of topical rosemary essential oil on Raynaud phenomenon in systemic sclerosis. Complement Ther Med. 1 oct 2018;40:191-4.
226. Brown L. Natural approaches to Raynaud's phenomenon. Better Nutr. avr 2000;62(4):28.
227. Huile d'onagre : bienfaits et propriétés [Internet]. Laboratoire Lescuyer. [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: https://www.laboratoire-lescuyer.com/nos-actifs/huile-d-onagre?srsId=AfmBOooCB_6NLkRtjrGJ8g2hzo6blkGR92X-VSZkUaH2UXjt5pd-OSC9
228. Sciméca D. Précis de phytothérapie. Alpen. 2022.
229. Bienfaisante huile d'Onagre [Internet]. Pranarôm. [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: <https://pranarom.fr/blogs/conseils-experts/bienfaisante-huile-d-onagre>

230. Belch JF, Shaw B, O'Dowd A, Saniabadi A, Leiberman P, Sturrock RD, Forbes CD. Evening Primrose Oil (Efamol) in the Treatment of Raynaud's Phenomenon: A Double Blind Study. *Thromb Haemost.* 1985;54(6):490-4.
231. Stainforth JM, Layton AM, Goodfield MJ. Clinical aspects of the use of gamma linolenic acid in systemic sclerosis. *Acta Derm Venereol.* 1 mars 1996;76(2):144-6.
232. Sciméca D, Roux D. Précis de phyto-aromathérapie. Alpen. 2020.
233. Huile de foie de morue : bienfaits et propriétés [Internet]. Laboratoire Lescuyer. [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.laboratoire-lescuyer.com/nos-actifs/huile-de-foie-de-morue?srsId=AfmBOooVSFhqFdCIICDbHT5y9vmYfJtQgAQwKO6Bj23L7UgGIC7t7Fa>
234. Digiacomo RA, Kremer JM, Shah DM. Fish-oil dietary supplementation in patients with Raynaud's phenomenon: A double-blind, controlled, prospective study. *Am J Med.* 1 janv 1989;86(2):158-64.
235. Simonini G, Pignone A, Generini S, Falcini F, Cerinic MM. Emerging potentials for an antioxidant therapy as a new approach to the treatment of systemic sclerosis. *Toxicology.* 30 nov 2000;155(1-3):1-15.
236. Herrick AL, Rieley F, Schofield D, Hollis S, Braganza JM, Jayson MI. Micronutrient antioxidant status in patients with primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *J Rheumatol.* août 1994;21(8):1477-83.
237. Herrick AL, Hollis S, Schofield D, Rieley F, Blann A, Griffin K, Moore T, Braganza JM, Jayson MI. A double-blind placebo-controlled trial of antioxidant therapy in limited cutaneous systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18(3):349-56.
238. Mavrikakis ME, Lekakis JP, Papamichael CM, Stamatelopoulos KS, Kostopoulos CC, Stamatelopoulos SF. Ascorbic acid does not improve endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *Int J Vitam Nutr Res Int Z Vitam- Ernahrungsforschung J Int Vitaminol Nutr.* févr 2003;73(1):3-7.
239. Salsano F, Letizia C, Proietti M, Rossi C, Proietti AR, Rosato E, Pisarri S. 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.* 2005;18(4):761-70.
240. Correa MJU, Mariz HA, Andrade LEC, Kayser C. 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.* 2014;54(6):452-8.
241. Rétroaction biologique [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/sujets-particuliers/médecine-intégrée-et-médecines-alternatives-et-complémentaires/rétroaction-biologique>
242. Biofeedback : qu'est-ce que le biofeedback ? [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2012 [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/Therapies/Guide/Fiche.aspx?doc=biofeedback_th
243. Lemaire J. Le biofeedback : une réponse scientifique pour la santé moderne [Internet]. Institut Neurosens. 2024 [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.institut.neurosens.fr/blog/biofeedback-une-reponse-scientifique-pour-la-sante-moderne.html>
244. Karavidas MK, Tsai PS, Yucha C, McGrady A, Lehrer PM. Thermal Biofeedback for primary Raynaud's phenomenon : a review of the litterature. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 1 sept 2006;31(3):203-16.

245. Sporbeck B, Mathiske-Schmidt K, Jahr S, Huscher D, Becker M, Riemekasten G, Taufmann I, Burmester GR, Pögel S, Reisschauer A. Effect of biofeedback and deep oscillation on Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: results of a controlled prospective randomized clinical trial. *Rheumatol Int.* 1 mai 2012;32(5):1469-73.
246. L'acupuncture - sante.gouv.fr [Internet]. [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_acupuncture.pdf
247. Acupuncture [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/sujets-particuliers/médecine-intégrée-et-médecines-alternatives-et-complémentaires/acupuncture>
248. Appiah R, Hiller S, Caspary L, Alexander K, Creutzig A. Treatment of primary Raynaud's syndrome with traditional chinese acupuncture. *J Intern Med.* févr 1997;241(2):119-24.
249. Hahn M, Steins A, Möhrle M, Blum A, Jünger M. Is there a vasospasmolytic effect of acupuncture in patients with secondary Raynaud phenomenon? *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG.* sept 2004;2(9):758-62.
250. Thérapie laser de bas niveau (LLLT) : traitement, avantages, risques, coûts [Internet]. Domer Laser. 2020 [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: <https://healthcaremarts.com/fr/blogs/healthcare-center/what-is-low-level-laser-therapy-lllt>
251. Hirschl M, Katzenschlager R, Ammer K, Melnizky P, Rathkolb O, Kundi M. Double-blind, randomised, placebo controlled low level laser therapy study in patients with primary Raynaud's phenomenon. *VASA Z Gefasskrankheiten.* mai 2002;31(2):91-4.
252. Hirschl M, Katzenschlager R, Francesconi C, Kundi M. Low level laser therapy in primary Raynaud's phenomenon - results of a placebo controlled, double blind intervention study. *J Rheumatol.* déc 2004;31(12):2408-12.
253. al-Awami M, Schillinger M, Maca T, Pollanz S, Minar E. Low level laser therapy for treatment of primary and secondary Raynaud's phenomenon. *VASA Z Gefasskrankheiten.* févr 2004;33(1):25-9.
254. Stuart DR. Portable electrically heated gloves. *Br Med J.* 8 mars 1969;1(5644):634-5.
255. Ko GD, Berbrayer D. Effect of ceramic-impregnated « thermoflow » gloves on patients with Raynaud's syndrome: randomized, placebo-controlled study. *Altern Med Rev J Clin Ther.* août 2002;7(4):328-35.
256. Liem SIE, Hoekstra EM, Bonte-Mineur F, Magro Checa C, Schouffoer A, Allaart CF, Huizinga TWJ, Bergstra SA, de Vries-Bouwstra JK. The effect of silver fibre gloves on Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double-blind randomized crossover trial. *Rheumatol Oxf Engl.* 6 févr 2023;62(SI):SI74-81.
257. Dawit H, Zhang Q, Li Y, Islam SR, Mao J, Wang L. Design of électro-thermal glove with sensor function for Raynaud's phenomenon patients. *Materials.* 14 janv 2021;14(2):377.
258. Effectuer une cure thermique : formalités et prise en charge [Internet]. Ameli. [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/flandres-dunkerque-armentieres/assure/remboursements/rembourse/cure-thermale>
259. LesCuristes.fr. La maladie de Raynaud et les cures thermales [Internet]. LesCuristes.fr. 2023 [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.lescuristes.fr/actualites/la-maladie-de-Raynaud-et-les-cures-thermales/403>
260. Éducation thérapeutique du patient : définition, finalités et organisation [Internet]. Haute autorité de santé; 2007. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/etp_-_definition_finalites_-_recommandations_juin_2007.pdf

261. Tervi A, Ramste M, Abner E, Cheng P, Lane JM, Maher M, Valliere J, Lammi V, Strausz S, Riikonen J, Nguyen T, Martyn GE, Sheth MU, Xia F, Docampo ML, Gu W, Esko T, Saxena R, Pirinen M, Palotie A, Ripatti S, Sinnott-Armstrong N, Daly M, Engreitz JM, Rabinovitch M, Heckman CA, Quertermous T, Jones SE, Ollila HM. Genetic and functional analysis of Raynaud's syndrome implicates loci in vasculature and immunity. *Cell Genomics* [Internet]. 11 sept 2024 [cité 8 avr 2025];4(9). Disponible sur: [https://www.cell.com/cell-genomics/abstract/S2666-979X\(24\)00234-9](https://www.cell.com/cell-genomics/abstract/S2666-979X(24)00234-9)
262. Hartmann S, Yasmeen S, Jacobs BM, Denaxas S, Pirmohamed M, Gamazon ER, Caulfield MJ, Hemingway H, Pietzner M, Langenberg C. ADRA2A and IRX1 are putative risk genes for Raynaud's phenomenon. *Nat Commun*. 12 oct 2023;14:6156.

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2024/2025.

Nom : Six
Prénom : Léa

Titre de la thèse :

Phénomène de Raynaud : physiopathologie, diagnostic et prise en charge

Mots-clés :

Phénomène de Raynaud, maladie de Raynaud, syndrome de Raynaud, acrosyndrome vasculaire paroxystique, vasospasme, sclérodermie systémique, inhibiteurs calciques

Résumé :

Le phénomène de Raynaud est un acrosyndrome vasculaire paroxystique qui se manifeste par un vasospasme, associé à un changement de couleur de la peau des extrémités, en particulier des mains et des pieds. Il fait souvent suite à une exposition au froid ou à un stress émotionnel. On distingue deux formes : la forme primaire appelée maladie de Raynaud, et la forme secondaire nommée syndrome de Raynaud. Bien qu'un déséquilibre entre la vasodilatation et la vasoconstriction semble principalement être la cause de ce phénomène, la physiopathologie reste complexe, multifactorielle et n'est pas encore totalement élucidée. La prise en charge repose en premier lieu sur les conseils hygiéno-diététiques pour limiter les crises ; c'est d'ailleurs à cette étape de la prise en charge que le pharmacien a son plus grand rôle à jouer. Cependant, l'échec de ces derniers et la sévérité du phénomène de Raynaud secondaire justifient parfois la mise en place d'un traitement pharmacologique, voire chirurgical. Plusieurs options thérapeutiques sont donc proposées à ce jour, mais elles présentent une efficacité modérée et ne permettent pas de guérir du phénomène de Raynaud. La recherche du mécanisme physiopathologique exact, ainsi que des études cliniques s'avèrent nécessaires pour soigner cette pathologie.

Membres du jury :

Président : Monsieur **CARNOY Christophe**, Professeur des Universités, Laboratoire d'Immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Madame **DEMARET Julie**, Maître de Conférences en Immunologie – Praticien hospitalier, CHU de Lille, Faculté de pharmacie de Lille

Membre extérieur : Madame **COLLET Aurore**, Médecin interniste, CHU de Lille

Membre extérieur : Madame **MOREAU Clarisse**, Docteur en pharmacie, pharmacie du Centre à Nieppe