

Année universitaire 2012-2013

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

POUTORD Charline

n e le 2 juillet 1989 à Charleville-Mézières (08)

soutenue publiquement le 14 juin 2013

Sujet : Le syndrome de Raynaud médicamenteux – Revue bibliographique et analyse des cas déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance d'Angers de 1990 à 2012

JURY :

Président : M. Sébastien Faure
Directeur : M. Christian LAVIGNE
Membre : M. Jean-Louis LAFFILHE





ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) **Charline POUTORD**,
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un
document publiés sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation
des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer
toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

Signature :

Liste des enseignants

Année Universitaire 2012-2013

PROFESSEURS

Disciplines

BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie
BOUET Gilles	Chimie Physique Générale et Minérale
BOURY Franck	Biophysique
CALENDA Alphonse	Biologie Moléculaire - Biotechnologie
DUVAL Olivier	Chimie Thérapeutique
FOUSSARD Françoise	Biochimie Générale et Clinique
JARDEL Alain	Physiologie
LAGARCE Frédéric	Pharmacotechnie-Biopharmacie
MAHAZA Chetaou	Bactériologie - Virologie
MARCHAIS Véronique	Bactériologie et Virologie
MAURAS Geneviève	Biologie Cellulaire
MAURAS Yves	Toxicologie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale – Chimie analytique
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie
ROBERT Raymond	Parasitologie et Mycologie médicale
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistiques
SERAPHIN Denis	Chimie Organique
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie

MAITRES DE CONFERENCES

Disciplines

ANNAIX Véronique	Biochimie Générale et Clinique
BASTIAT Guillaume	Biophysique pharmaceutique et biostatistiques
BAGLIN Isabelle	Pharmaco - Chimie
BATAILLE Nelly	Biologie Cellulaire et Moléculaire
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et Pharmacocinétique
CLÈRE Nicolas	Pharmacologie
CORVEZ Pol	Sémiologie
DERBRE Séverine	Pharmacognosie

MAITRES DE CONFERENCES

DUBREUIL Véronique
ÉVEILLARD Matthieu
FAURE Sébastien
FLEURY Maxime
GALLAND Françoise
GIRAUD Sandrine
GUILLET David
HELESBEUX Jean-Jacques
JOLIVET Jean-Paul
KHAN Mustayeen
LANDREAU Anne
LARCHER Gérald
LE RAY Anne-Marie
LICZNAR Patricia
MALLET Marie-Sabine
MAROT Agnès
MILTGEN-LANCELOT Caroline

NAIL BILLAUD Sandrine
OGER Jean-Michel
PECH Brigitte
SCHINKOVITZ Andréas
TRICAUD Anne

A.H.U.

SPIESSER-ROBELET Laurence

PRAG (Professeurs Agrégés)

HANOTTE Caroline
ROUX Martine

**PRCE (Professeurs certifiés affectés dans
l'enseignement supérieur)**

GENARD Nicole
LECOMTE Stéphane

Disciplines

Chimie Analytique
Bactériologie - Virologie
Pharmacologie Physiologie
Immunologie
Biophysique
Biologie moléculaire et cellulaire
Chimie Analytique
Chimie Organique
Biophysique
Chimie Générale et Minérale
Botanique
Biochimie Générale et Clinique
Valorisation des substances naturelles
Bactériologie - Virologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Parasitologie et Mycologie médicale
Management et gestion des organisations
de santé
Immunologie
Chimie
Pharmacotechnie
Pharmacognosie
Biologie Cellulaire

Disciplines

Pharmacie clinique et Éducation Thérapeutique

Disciplines

Economie – Gestion
Espagnol

Anglais
Anglais

Remerciements

À M. Sébastien FAURE

Maître de conférences des universités en pharmacologie et physiologie, Faculté de Pharmacie d'Angers

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse et pour la qualité de vos enseignements.

À M. le Docteur Christian LAVIGNE

Chef de service de médecine interne et maladies vasculaires, CHU d'Angers

Pour votre disponibilité, vos corrections et vos encouragements.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

À M. Jean-Louis LAFFILHE

Pharmacien titulaire d'officine et maître de stage, Cantenay-Épinard

Pour la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger cette thèse.

Pour votre accueil, votre bienveillance et pour tout ce que vous m'avez appris pendant ces six mois de stage.

À Mme le Docteur Pascale LAINÉ-CESSAC

Responsable du service de pharmacovigilance, CHU d'Angers

Pour m'avoir permis d'utiliser les données de pharmacovigilance et pour votre aide précieuse.

À M. et Mme TERLAIN, pour la confiance que vous m'avez accordée.

À l'équipe de M. BLANC, pour votre accueil lors de mes premiers stages officinaux.

À Christine pour votre bonne humeur, Bénédicte pour tes conseils et ta relecture.

Je dédie cette thèse ...

À mes parents, pour votre soutien, pour tout ce que vous m'avez apporté.

À mon frère, pour notre complicité.

À ma grand-mère Yvette, pour tes encouragements et ta gentillesse.

À mes grands-pères, à ma grand-mère là-haut.

À ma famille angevine et ardennaise.

À Delphine, Vincent, Elodie, pour votre amitié sincère.

À Isabelle ma binôme, Céline et Steffie, pour tous les bons moments, tous les fous rires qui ont ponctué ces six dernières années.

SOMMAIRE

LISTE DES ANNEXES	- 10 -
LISTE DES FIGURES	- 11 -
LISTE DES ABREVIATIONS	- 12 -
INTRODUCTION	- 13 -
PREMIERE PARTIE : LES PHENOMENES DE RAYNAUD, DE LA PHYSIOPATHOLOGIE AU TRAITEMENT	- 14 -
1- EPIDEMIOLOGIE	- 15 -
2- CLINIQUE	- 15 -
3- ETIOLOGIES	- 17 -
3-1 PHENOMENE DE RAYNAUD PRIMITIF.....	- 17 -
3-2 PHENOMENE DE RAYNAUD SECONDAIRE.....	- 17 -
3-2-1 <i>Facteurs étiologiques</i>	- 18 -
3-2-1-1 Connectivites.....	- 18 -
3-2-1-2 Artériopathies non professionnelles.....	- 19 -
3-2-1-3 Causes professionnelles.....	- 20 -
3-2-2 <i>Facteurs favorisant la crise</i>	- 22 -
3-2-2-1 Syndrome du défilé thoraco-brachial	- 22 -
3-2-2-2 Syndrome du canal carpien.....	- 22 -
3-2-2-3 Médicaments et toxiques.....	- 22 -
3-2-3 <i>Autres pathologies parfois associées</i>	- 23 -
4- ACROSYNDROMES	- 23 -
4-1 ACROSYNDROMES NEUROTROPHIQUES	- 23 -
4-2 ACROSYNDROMES VASCULAIRES.....	- 23 -
5- PHYSIOLOGIE DE LA MICROCIRCULATION CUTANEE	- 25 -
5-1 CIRCULATION SANGUINE	- 25 -
5-2 ADAPTATION PHYSIOLOGIQUE A LA TEMPERATURE	- 25 -
6- PHYSIOPATHOLOGIE	- 27 -
6-1 HYPERACTIVITE DU SYSTEME SYMPATHIQUE (M.RAYNAUD)	- 27 -
6-2 ANOMALIE LOCALE (LEWIS)	- 28 -
6-2-1 <i>Anomalie des récepteurs vasculaires α</i>	- 28 -
6-2-2 <i>Anomalie des récepteurs β_2</i>	- 29 -
6-2-3 <i>Anomalie des récepteurs 5HT</i>	- 29 -
6-3 DÉFICIT EN CGRP (CALCITONIN GENE RELATED PEPTID)	- 29 -
6-4 TROUBLE DE L'EQUILIBRE DES FACTEURS VASOACTIFS ENDOTHELIAUX	- 30 -
6-5 VERS LA PISTE D'UNE HYPERHOMOCYSTEINEMIE	- 30 -
7- DIAGNOSTIC	- 32 -
7-1 INTERROGATOIRE	- 32 -
7-1-1 <i>Terrain familial</i>	- 32 -
7-1-2 <i>Tabagisme</i>	- 32 -
7-1-3 <i>Cadre professionnel et sportif</i>	- 33 -
7-1-4 <i>Éléments complémentaires</i>	- 33 -
7-1-5 <i>Critères d'Allen et Brown</i>	- 34 -
7-2 EXAMEN CLINIQUE	- 34 -
7-2-1 <i>Examen clinique vasculaire</i>	- 34 -
7-2-2 <i>Examen clinique cutané</i>	- 36 -
7-2-3 <i>Examen clinique général</i>	- 36 -
7-3 EXAMENS COMPLEMENTAIRES	- 36 -
7-3-1 <i>Capillaroscopie</i>	- 36 -
7-3-2 <i>Recherche d'anticorps anti-nucléaires</i>	- 37 -

7-3-3 Explorations liées à la pathologie suspectée	- 37 -
8- TRAITEMENT	- 38 -
8-1 CONSEILS HYGIENO-DIETETIQUES A L'OFFICINE	- 38 -
8-1-1 Protection contre le froid.....	- 38 -
8-1-1-1 Habillement.....	- 38 -
8-1-1-2 Artifices.....	- 39 -
8-1-1-3 Réchauffement en cas de crise.....	- 39 -
8-1-2 Arrêt du tabac.....	- 39 -
8-1-3 Limitation des médicaments incriminés	- 39 -
8-2 TRAITEMENT MEDICAMENTEUX.....	- 40 -
8-2-1 Molécules ayant l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en France dans le traitement du phénomène de Raynaud.....	- 40 -
8-2-1-1 Inhibiteurs calciques.....	- 40 -
8-2-1-2 Analogue de la prostacycline.....	- 41 -
8-2-1-3 Vasodilatateurs	- 42 -
8-2-2 Thérapeutiques alternatives.....	- 43 -
8-2-2-1 Phytothérapie	- 43 -
8-2-2-2 Homéopathie	- 44 -
8-2-2-3 Carbothérapie	- 45 -
8-2-2-4 Divers.....	- 45 -
8-2-3 Molécules à l'étude.....	- 46 -
8-2-3-1 Dérivés nitrés	- 46 -
8-2-3-2 Antagonistes des récepteurs à l'endothéline	- 46 -
8-2-3-3 Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5.....	- 47 -
8-2-3-4 Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	- 47 -
8-2-3-5 Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	- 48 -
8-2-3-6 Toxine botulique	- 48 -
8-2-3-7 N-acétylcystéine.....	- 48 -
8-2-3-8 Statines	- 49 -
8-2-4 Chirurgie.....	- 49 -
8-2-4-1 Sympathectomie	- 49 -
8-2-4-2 Détersion chirurgicale.....	- 50 -
8-2-4-3 Reconstruction vasculaire.....	- 50 -
SECONDE PARTIE : PHENOMENES DE RAYNAUD ET IATROGENIE.....	- 51 -
1- MEDICAMENTS POURVOYEURS DE PHENOMENES DE RAYNAUD ET ASSOCIATIONS A EVITER	- 52 -
1-1 BETA-BLOQUANTS	- 52 -
1-2 AGONISTES ALPHA-1 A EFFETS PERIPHERIQUES	- 55 -
1-2-1 Midodrine.....	- 55 -
1-2-2 Dérivés de l'ergot de seigle.....	- 55 -
1-2-3 Décongestionnants par voie nasale	- 56 -
1-3 AGONISTE DOPAMINERGIQUE DERIVE DE L'ERGOT DE SEIGLE : LA BROMOCRIPTINE	- 57 -
1-4 CHIMIOTHERAPIE DU CANCER DU TESTICULE	- 57 -
1-5 TRIPTANS	- 58 -
1-6 INTERFERONS	- 59 -
1-7 INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	- 60 -
1-7-1 Dérivés de l'ergot de seigle et β -bloquants.....	- 60 -
1-7-2 Dérivés de l'ergot de seigle et macrolides	- 60 -
1-7-3 Dérivés de l'ergot de seigle et antirétroviraux.....	- 62 -
1-7-4 Dérivés de l'ergot de seigle et triptans.....	- 62 -
2- ANALYSE DE CAS DECLARES EN PHARMACOVIGILANCE.....	- 63 -
2-1 METHODE D'IMPUTABILITE DES EFFETS INDESIRABLES MEDICAMENTEUX UTILISEE EN FRANCE	- 63 -
2-1-1 Cotation chronologique.....	- 63 -
2-1-2 Cotation sémiologique	- 64 -
2-1-3 Imputabilité intrinsèque	- 65 -
2-1-4 Cotation bibliographique.....	- 65 -
2-2 PRESENTATION ET ANALYSE DES CAS DECLARES AU CRPV D'ANGERS DEPUIS 1990	- 66 -

2-2-1 Cas n°1 – Phénomène de Raynaud et β -bloquant.....	- 66 -
2-2-2 Cas n°2 – Phénomène de Raynaud en soins intensifs.....	- 67 -
2-2-3 Cas n°3 – Phénomène de Raynaud et interféron	- 68 -
2-2-4 Cas n°4 – Phénomène de Raynaud et polémique sur la vaccination contre l'hépatite B.....	- 69 -
2-2-5 Cas n°5 – Le paradoxe du sartan	- 71 -
3- RELEVÉ DE PUBLICATIONS DIVERSES	- 72 -
3-1 CLONIDINE	- 72 -
3-2 CITALOPRAM ET FLUOXÉTINE	- 72 -
3-4 CICLOSPORINE	- 73 -
3-5 MÉDICAMENTS DE CHIMIOTHÉRAPIE.....	- 74 -
3-5-1 UFT : uracile et tegafur	- 74 -
3-5-2 Vincristine.....	- 74 -
3-6 SULFASALAZINE.....	- 74 -
3-7 AMPHOTERICINE B	- 75 -
CONCLUSION.....	- 76 -
ANNEXES.....	- 78 -
BIBLIOGRAPHIE	- 87 -

Liste des annexes

Annexe 1 : Tableau n°69 du régime général de l'Assurance Maladie.....	79
Annexe 2 : Tableau n°29 du régime agricole de l'Assurance Maladie.....	80
Annexe 3 : Fiche de déclaration de pharmacovigilance – Cas n°1.....	81
Annexe 4 : Fiche de déclaration de pharmacovigilance – Cas n°2.....	82
Annexe 5 : Fiche de déclaration de pharmacovigilance – Cas n°3.....	83
Annexe 6 : Fiche de déclaration de pharmacovigilance – Cas n°4.....	85
Annexe 7 : Fiche de déclaration de pharmacovigilance – Cas n°5.....	86

Liste des figures

Figure 1 : Décoloration des doigts typique de la phase syncopale.....	16
Figure 2 : Classement des différents acrosyndromes.....	24
Figure 3 : Vasoconstriction déclenchée par le froid chez un patient atteint du phénomène de Raynaud – Succession des phases syncopale (A), cyanique (B) et érythermalgique (C).....	26
Figure 4 : Pathologies responsables d'une coloration spécifique des extrémités, à ne pas confondre avec les phases du phénomène de Raynaud.....	27
Figure 5 : Manœuvre d'Allen : anatomie du système vasculaire de la main.....	35
Figure 6 : Comparaison de la fréquence de survenue d'un phénomène de Raynaud selon le β -bloquant.....	54
Figure 7 : Liste des macrolides inhibiteurs enzymatiques à surveiller.....	61
Figure 8 : Liste des macrolides apparentés inhibiteurs enzymatiques à surveiller.....	62
Figure 9 : Liste des inhibiteurs de la protéase du VIH à surveiller.....	62
Figure 10 : Tableau de décision de l'imputabilité intrinsèque.....	65
Figure 11 : Tableau résumant les imputabilités des médicaments pris par le patient n°1.....	66
Figure 12 : Tableau résumant les imputabilités des médicaments pris par le patient n°2.....	67
Figure 13 : Tableau résumant les imputabilités des médicaments pris par le patient n°3.....	68
Figure 14 : Tableau résumant les imputabilités des médicaments pris par le patient n°4.....	69
Figure 15 : Tableau résumant les imputabilités des médicaments pris par le patient n°5.....	71

Liste des abréviations

5HT : 5-Hydroxytryptamine
AAN : Anticorps Anti-nucléaire
ADN : Acide Désoxyribonucléique
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AMP : Adénosine Monophosphate
ARN : Acide Ribonucléique
ASI : Activité Sympathomimétique Intrinsèque
CGRP : Calcitonin Gene Related Peptid
CH : Centésimale Hahnémannienne
CO₂ : dioxyde de carbone
COMT : Catéchol-o-méthyltransférase
CREST : Calcinose, phénomène de Raynaud, atteinte oesophagienne, Sclérodactylie et
Télangiectasies
CRP : Protéine C Réactive
CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance
DTP : Diphtérie, Tétanos, Poliomyélite
ELISA : Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ET-1 : Endothéline 1
GMP : Guanosine Monophosphate
HAS : Haute Autorité de Santé
Hep-2 : Human epithelial type 2 cells
HHcy : Hyperhomocystéinémie
IFN : Interféron
IM : Intramusculaire
IV : Intraveineux
LP : Libération Prolongée
MAO : Monoamine Oxydase
MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
MTHFR : Méthylène Tétrahydrofolate Réductase
NFS : Numération et Formule Sanguine
NO : monoxyde d'azote
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PAR : Polyarthrite Rhumatoïde
SC : Sous-cutané
SMR : Service Médical Rendu
TSH : Thyroid Stimulating Hormon
TXA2 : Thromboxane A2
URCAM : Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie

Introduction

Dans sa thèse soutenue en 1862 intitulée « De l'asphyxie locale et le la gangrène des extrémités », Maurice Raynaud, médecin français, décrit et regroupe pour la première fois un ensemble de symptômes en une pathologie unique qui portera désormais son nom : le phénomène de Raynaud. Gangrène puis acrosyndrome, maladie isolée ou encore symptôme révélant une atteinte systémique : depuis le XIX^e siècle, les connaissances sur le sujet n'ont cessé d'évoluer. Toutefois, un élément subsiste et semble fondamental au déclenchement des crises : le froid. Un élément qui explique la prédominance hivernale des manifestations cliniques. Affection bénigne pour la majorité des patients, elle n'en est pas moins douloureuse et invalidante et se complique même parfois de nécroses cutanées. Alors que sait-on à ce jour sur le phénomène de Raynaud ? Comment le déceler et limiter son impact sur la vie quotidienne ?

En outre, certains médicaments, comme les β -bloquants, sont contre-indiqués chez les patients atteints du phénomène de Raynaud. En effet, de nombreux cas d'aggravation de la pathologie ont été reportés. Quels sont ces médicaments à utiliser avec précaution ? Faut-il élargir les recommandations de prudence à des classes thérapeutiques insoupçonnées ?

Dans la première partie de cette thèse, nous exposerons les points essentiels concernant le phénomène de Raynaud, afin de mieux le comprendre. Nous aborderons ainsi des données épidémiologiques, décrirons les manifestations cliniques et détaillerons les différentes hypothèses physiopathologiques. Enfin il semble important de présenter les éléments indispensables au diagnostic ainsi que l'éventail des thérapeutiques existantes.

La seconde partie de ce travail s'attache à rechercher les médicaments impliqués dans la survenue de cette pathologie. Après un rappel des molécules reconnues comme étant un facteur déclenchant ou aggravant les crises, une analyse de déclarations de pharmacovigilance viendra enrichir la recherche bibliographique. Pour finir, nous présenterons une liste, non exhaustive, de publications incriminant divers médicaments, jusqu'alors très peu voire jamais suspectés et ne faisant par conséquent l'objet d'aucune recommandation sur le sujet.

Première partie : Les phénomènes de Raynaud, de la physiopathologie au traitement

1- Epidémiologie

La prévalence du phénomène de Raynaud est particulièrement difficile à déterminer puisque fortement dépendante de la température : elle varie donc d'une région climatique à l'autre¹. Néanmoins on relevait en France en 1998 une prévalence de 2 à 3% chez les hommes et de 5 à 6% chez les femmes. En effet, le phénomène de Raynaud serait à prédominance féminine, avec un ratio de 2/1.² Cependant, une autre étude épidémiologique menée au début des années 1990 dans le sud-est de la France rapporte une prévalence plus importante, de l'ordre de 12%.³ Aux Etats-Unis, d'autres enquêtes ont établi une incidence de 8% chez les hommes contre 11% chez les femmes et de 15% chez les adolescents (avec de nouveau une prédominance féminine).⁴

Il existe peu de données concernant la population pédiatrique. Selon une étude menée sur 23 enfants atteints âgés de moins de 17 ans, les premières manifestations débuteraient surtout après l'âge de 10 ans.⁵

On peut également relever que chez l'enfant de moins de 12 ans, il s'agit le plus souvent de formes secondaires.⁶ Cependant, une acrocyanose unilatérale et/ou durant plus de 72 heures doit orienter vers le diagnostic de phénomène de Raynaud primaire.⁷

2- Clinique^{4,8,9}

Chez un patient atteint d'un phénomène de Raynaud primaire ou secondaire, la crise est le plus souvent déclenchée par le froid ou par un refroidissement brutal. Le seuil de température au-dessous duquel le phénomène de Raynaud se manifeste est propre à chaque individu. Cela explique la prédominance hivernale des crises mais aussi la possibilité de leur survenue en été.

Plus rarement, une émotion forte ou un état de stress peuvent constituer l'élément déclencheur.

Les manifestations physiques concernent surtout les extrémités des quatre membres (mains préférentiellement et pieds) mais peuvent également concerner le nez et les oreilles dans des formes plus sévères.

Classiquement une crise se décompose en trois phases successives caractérisées par le changement de couleur de la peau.

Elle débute par la phase syncopale lors de laquelle un ou plusieurs doigts se décolorent et perdent toute sensibilité. On parle d'aspect "cadavérique". Cette atteinte concerne au minimum la phalange distale d'un ou deux doigts et peut durer de quelques secondes à une heure, selon la température extérieure et un éventuel réchauffement artificiel.

Puis survient la phase asphyxique qui se traduit par une cyanose digitale pouvant être accompagnée de douleur. Elle dure généralement moins d'une demi-heure et n'est pas systématiquement présente.

Enfin on observe la phase érythermalgique qui se manifeste par la recoloration progressive des doigts suite au réchauffement. Une sensation de brûlure est souvent rapportée.

L'enchaînement de ces trois phases constitue un modèle que l'on ne retrouve pas toujours puisqu'on peut aussi bien observer une phase de décoloration puis de recoloration qu'une phase de cyanose isolée.



Figure 1 : Décoloration des doigts typique de la phase syncopale.¹⁰

3- Etiologies

Il est important de distinguer les deux formes du phénomène de Raynaud puisque cela impactera le pronostic, déterminera la sévérité de la pathologie et aiguillera vers un traitement adapté.¹¹

3-1 Phénomène de Raynaud primitif

Cette première forme est prépondérante puisqu'elle constitue 75 à 80% des cas de phénomènes de Raynaud.¹²

On observe une prédominance féminine car 85% des patientes touchées présentent la forme primitive alors que la répartition est plus équilibrée chez l'homme.⁴ On ne retrouve aucune pathologie sous-jacente, ce pourquoi on la nomme également maladie de Raynaud.

Elle survient donc le plus souvent chez la femme jeune (moins de 30 ans) avec des antécédents familiaux et les premières manifestations apparaissent généralement dès l'adolescence.¹²

L'atteinte bilatérale des trois doigts médians est caractéristique mais dans 25% des cas elle concerne les cinq doigts de la main. Toute autre expression topographique (atteinte isolée du pouce ou de l'auriculaire par exemple) exclut *a priori* la forme idiopathique.

Les orteils, le nez et les oreilles sont plus rarement touchés. On n'observe ni nécrose ni ulcération, cependant, on peut retrouver une acrocyanose et des engelures associées.

L'amélioration de la maladie en été est presque constante et son évolution est stable, sans aggravation, hormis en cas de conditions climatiques difficiles.²

En résumé, après avoir éliminé toutes les causes possibles et validé les critères d'Allen et Brown (cf. 7-1-5), le clinicien optera pour la forme primaire du phénomène de Raynaud

3-2 Phénomène de Raynaud secondaire

Dans cette seconde catégorie, on classe tous les phénomènes de Raynaud pour lesquels on retrouve des facteurs autres que l'exposition au froid, c'est-à-dire associés à une pathologie

systémique ou artérielle, résultant d'une exposition toxique, médicamenteuse ou encore professionnelle.¹² On parle alors de syndrome de Raynaud.

Récemment, un consensus d'experts français a insisté sur l'importance de différencier les facteurs étiologiques de ceux qui favorisent l'expression clinique du phénomène de Raynaud.

Ainsi, on retrouve en tant qu'étiologies les traumatismes professionnels et les pathologies systémiques telles que les connectivites. En revanche, la prise médicamenteuse, le syndrome du canal carpien, et le syndrome du défilé cervico-thoracique sont considérés comme des facteurs favorisant les crises.¹³

La forme secondaire concerne en majorité la population masculine et débute après 40 ans.

La décoloration est souvent asymétrique, atteignant un ou plusieurs doigts non définis (trois premiers ou deux derniers par exemple).

Le syndrome de Raynaud se complique généralement par des manifestations trophiques telles que des nécroses digitales.²

3-2-1 Facteurs étiologiques

3-2-1-1 Connectivites^{4,11,14,15}

Les connectivites ou collagénoses regroupent divers syndromes caractérisés par une atteinte inflammatoire auto-immune d'un ou de plusieurs organes. On y retrouve la sclérodermie, le lupus érythémateux systémique, la connectivite mixte, la polyarthrite rhumatoïde, la dermatomyosite ou encore le syndrome sec de Gougerot-Sjögren.

La coexistence d'un syndrome de Raynaud est très variable selon la pathologie (10 à 100%) :

- CREST syndrome	100 %
- Sclérodermie systémique	90-95 %
- Connectivite mixte	70-85 %
- Dermatomyosite	15-35 %
- Lupus érythémateux systémique	10-30 %
- Polyarthrite rhumatoïde	10-20 %
- Syndrome de Gougerot-Sjögren	5-15 %

La sclérodermie systémique est une maladie considérée comme rare puisqu'en France elle toucherait entre 6 000 et 8 000 personnes. Parmi elles on retrouve une majorité de femmes (3

à 8 femmes pour 1 homme) le plus souvent âgées de 45 à 64 ans. Il existerait un terrain génétique prédisposant et l'exposition à certains facteurs environnementaux comme la silice favoriserait l'apparition de la maladie. Le phénomène de Raynaud y est associé dans 90 à 95% des cas et peut en constituer le signe avant-coureur, se manifestant plusieurs années auparavant.

La sclérodermie systémique se caractérise par une altération de la microcirculation ainsi que par des lésions de sclérose cutanée voire viscérale. Elle peut ainsi être cutanée diffuse si l'atteinte monte au-dessus des coudes/genoux ou cutanée limitée dans le cas contraire. Il existe une troisième forme dite *sine scleroderma* en cas d'absence de signes de sclérose cutanée.

Sa physiopathologie reste obscure mais on peut supposer qu'elle associe des anomalies de fonctionnement de plusieurs types de cellules (endothéliales, fibroblastes et lymphocytes).

Le CREST syndrome désigne une forme particulière de sclérodermie cutanée limitée lors de laquelle on retrouve un syndrome de Raynaud dans 100% des cas. En effet, il associe **C**alcinose, **R**aynaud, **E**sophagienne, **S**clérodactylie et **T**élangiectasies. Notons tout de même que l'individualisation de ce syndrome est très discutée puisque chacune de ces manifestations peuvent être retrouvées lors de toute sclérodermie systémique diffuse.

La connectivite mixte aurait une prévalence de 2.7% au Japon et affecte plus particulièrement les femmes en 20 et 30 ans. Elle associe un titre élevé d'anticorps dirigés contre les ribonucléoprotéines à des symptômes caractéristiques d'autres connectivites, d'où sa qualification de "mixte". Le phénomène de Raynaud en est un quasiment constant (70 à 85%).

Enfin, en ce qui concerne les autres connectivites telles que le lupus ou la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de Raynaud peut être retrouvé dans 5 à 30% des cas.

3-2-1-2 Artériopathies non professionnelles^{12,1617}

Outre les connectivites, le phénomène de Raynaud peut être secondaire à d'autres pathologies que sont les artériopathies.

Parmi celles-ci, les vascularites sont prépondérantes. Il s'agit d'affections diverses, de sévérité variable, caractérisées par une inflammation des vaisseaux souvent à l'origine de thromboses ou de nécrose tissulaire.

La maladie de Buerger ou thromboangéite oblitérante est la vascularite la plus fréquemment associée au syndrome de Raynaud. L'oblitération des petites et moyennes artères des quatre membres conduit généralement à la gangrène et à l'amputation d'un ou de plusieurs doigts ou orteils. Elle peut également provoquer des thromboses veineuses. Cette pathologie touchant presque exclusivement des fumeurs (95%), le rôle déterminant du tabac dans son apparition et dans son évolution n'est plus à démontrer. Elle survient surtout chez les individus du sexe masculin (80 à 90%) et âgés de moins de 60 ans (90 à 95%).

D'autres vascularites telles que l'artérite de Takayasu peuvent plus rarement englober un syndrome de Raynaud dans leur symptomatologie.

Enfin, un épisode de phénomène de Raynaud unilatéral peut révéler une atteinte de l'artère sous-clavière pouvant être due à la formation d'une plaque d'athérome ou encore à un traumatisme. Cela provoque une sténose associée à des anévrysmes à l'origine d'embolies digitales.

3-2-1-3 Causes professionnelles

- Maladie des vibrations^{4,18}

Il s'agit du syndrome de Raynaud professionnel le plus fréquent. Ainsi en Ontario, il a été diagnostiqué chez la moitié des 167 travailleurs utilisant des engins vibrants étudiés. Cette maladie se manifeste par un phénomène de Raynaud asymétrique, souvent accompagné de troubles sensitifs voire d'ostéonécrose des os du carpe. Sa gravité est fonction de l'intensité vibratoire et de la durée d'exposition quotidienne et cumulée.

La maladie des vibrations concerne essentiellement les travailleurs qui utilisent un marteau-piqueur, une perceuse, un burin ou encore une tronçonneuse.

En France, elle est reconnue comme maladie professionnelle et à ce titre peut être indemnisée. (*cf. Annexes 1 et 2*)

- Syndrome du marteau hypothénar^{19,20,21}

Plus rarement impliqué, il se traduit par un phénomène de Raynaud sévère pouvant être unilatéral (concernant la main dominante à 93%) ou bilatéral. Dans la moitié des cas, il provoque des nécroses digitales. Il concerne divers métiers manuels pour lesquels la paume de la main (région de l'éminence de l'hypothénar) est utilisée en tant que "marteau". Les microtraumatismes répétés abîmeraient l'endothélium de l'artère cubitale et faciliteraient son occlusion. Le clinicien confirme ce diagnostic par imagerie et le traitement peut être médicamenteux (vasodilatateurs) ou chirurgical.

Le syndrome du marteau hypothénar est reconnu comme maladie professionnelle et à ce titre peut être indemnisé (*cf. Annexes 1 et 2*).

Par ailleurs, il est à noter que la pratique de certaines activités sportives telles que le karaté, le badminton ou encore le volley, qui provoquent des traumatismes articulaires répétés, peut être à l'origine d'un phénomène de Raynaud.

- Intoxication au chlorure de vinyle^{20,22}

Le phénomène de Raynaud lié à l'intoxication au chlorure de vinyle n'existe plus grâce aux mesures de prévention instaurées en 1980.

Il concernait essentiellement les ouvriers œuvrant à la polymérisation du chlorure de vinyle.

- Syndrome d'Erasmus²³

Le phénomène de Raynaud peut constituer le premier symptôme d'une sclérodémie systémique induite par une exposition chronique à la silice. Décrit pour la première fois en 1914 par Bramwell et approfondi en 1957 par Erasmus, ce syndrome a surtout été décrit chez des mineurs mais concerne aussi les tailleurs de pierre ou encore les prothésistes dentaires.

Le syndrome est reconnu comme affection professionnelle en France et peut à ce titre être indemnisé (Tableau n°25 A3 du régime général).

- Autres expositions professionnelles²³

On trouve dans la littérature divers solvants pouvant entraîner une sclérodémie et par conséquent un phénomène de Raynaud, parmi lesquels des solvants organiques tels que le benzène, le toluène, le xylène ou encore le perchloroéthylène.

Cette exposition concerne notamment les métiers de l'industrie du nettoyage textile, du bâtiment, de la peinture et de l'industrie chimique.

Dans ce cadre, le phénomène de Raynaud n'est pas reconnu comme maladie professionnelle.

3-2-2 Facteurs favorisant la crise

3-2-2-1 Syndrome du défilé thoraco-brachial^{24,25}

Le syndrome du défilé thoraco-brachial désigne les manifestations neurologiques et vasculaires dues à une compression des éléments du hile du membre supérieur. Cette compression peut concerner soit l'artère sous-clavière (2 à 3%), soit les veines et plus fréquemment le paquet nerveux (80 à 90%).

Bien qu'aucune preuve scientifique ne démontre une relation épidémiologique entre les deux, un syndrome de Raynaud unilatéral est souvent présent dans ces formes neurologiques.

En 1919 Stopford émettait l'hypothèse d'une irritation des fibres sympathiques par la première côte pour tenter d'expliquer le phénomène mais plus récemment, aucune amélioration du phénomène de Raynaud n'a été observée suite à l'ablation de celle-ci.

Notons que nous ne prenons pas en compte comme facteurs favorisant la crise les défilés thoraco-brachiaux vasculaires. En effet, étant susceptibles de former une embolie, ils sont considérés comme étiologie artériopathique.

3-2-2-2 Syndrome du canal carpien^{25,26}

Le syndrome du canal carpien résulte de la compression du nerf médian au niveau du poignet. Celle-ci se traduit par des paresthésies, souvent nocturnes, au niveau des trois premiers doigts de la main et peut se compliquer par des douleurs, un engourdissement voire une diminution de la force de préhension.

De même que pour le défilé thoraco-brachial, le lien avec le syndrome de Raynaud s'expliquerait par l'irritation des fibres sympathiques au niveau du canal mais les suites post-opératoires sont similaires.

3-2-2-3 Médicaments et toxiques

La prise de certains médicaments lors de la période précédant la crise sera évoquée. Outre les vasoconstricteurs (dérivés de l'ergot de seigle) de plus en plus de classes thérapeutiques

semblent impliquées dans la survenue d'un phénomène de Raynaud (β -bloquants, produits de chimiothérapie..). Cette thématique sera développée au cours de la seconde partie.

3-2-3 Autres pathologies parfois associées⁴

Diverses pathologies sont également susceptibles d'induire un phénomène de Raynaud. On retrouve ainsi des désordres endocriniens tels que l'hypothyroïdie ou le phéochromocytome. Quelques affections hématologiques et cancéreuses sont également répertoriées (cryoglobulinémie, troubles myéloprolifératifs et lymphoprolifératifs, tumeur de la dernière phalange).

4- Acrosyndromes^{27,28}

Les acrosyndromes sont des pathologies touchant les extrémités (surtout les mains et les pieds) et résultent d'une altération de la vasomotricité et de la trophicité locales.

On distingue deux grandes familles d'acrosyndromes : neurotrophiques et vasculaires.

4-1 Acrosyndromes neurotrophiques

Les acrosyndromes neurotrophiques résultent d'une lésion du système nerveux sympathique entraînant des complications vasomotrices ou trophiques durables des extrémités. Il s'agit des algodystrophies et des neuroacropathies.

4-2 Acrosyndromes vasculaires

Les acrosyndromes vasculaires, assez fréquents, sont quant à eux le fruit d'anomalies microcirculatoires distales. Cela provoque une modification de la couleur, de la température et de la trophicité des téguments. Leur symptomatologie, leur mécanisme et leur gravité est très variable selon le syndrome.

On peut différencier ces pathologies vasculaires selon leur mécanisme :

- Dystoniques

Ils résultent d'un trouble de la vasomotricité et se traduisent par une réaction inadaptée à l'environnement thermique.

Ces syndromes sont soit paroxystiques (phénomènes de Raynaud, érythermalgie) soit permanents (acrocyanose, livedo) mais toujours réversibles.

- Trophiques

Contrairement aux acrosyndromes vasculaires dystoniques, les acrosyndromes vasculaires trophiques sont liés à une perturbation de la circulation sanguine, le plus souvent ischémique.

On retrouve les nécroses digitales (dues à des embolies ou artériopathies par exemple), les hématomes digitaux spontanés, les engelures, l'érythème de Lane (maladie génétique), et l'hyperhydrose.

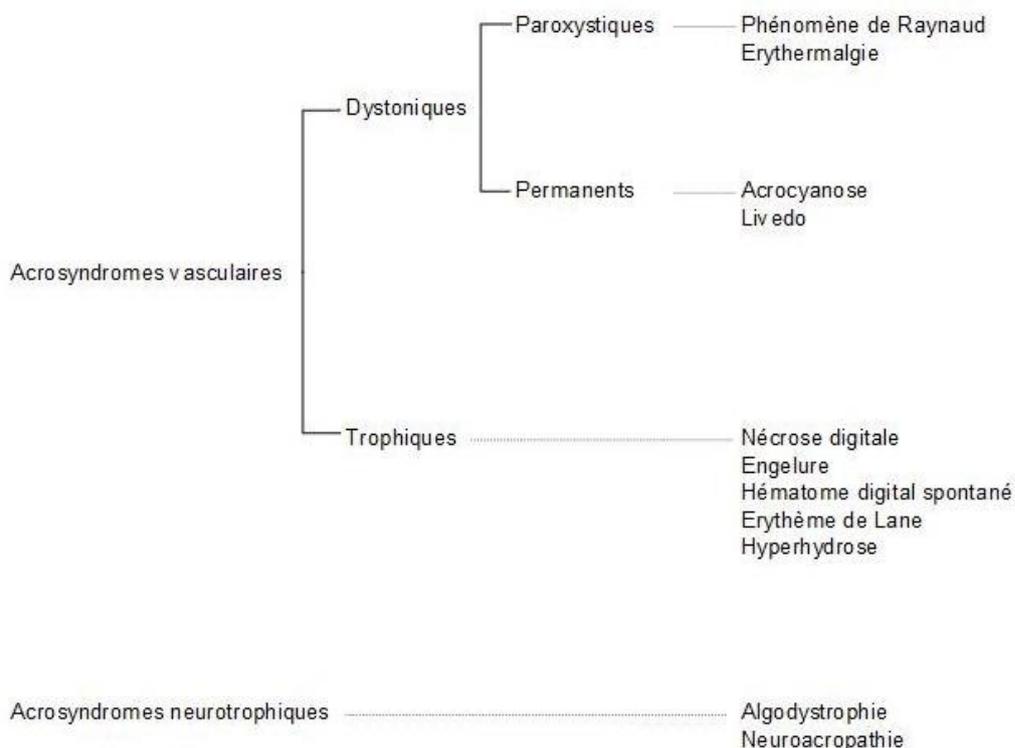


Figure 2 : Classement des différents acrosyndromes²⁷

5- Physiologie de la microcirculation cutanée²

Afin d'assurer la régulation thermique et volémique, le système de microcirculation cutanée comporte une organisation particulière que l'on peut détailler en trois parties.

5-1 Circulation sanguine

- Sang artériel

Il existe un maillage artériel nommé plexus dermique superficiel qui donne naissance à une artériole terminale. Au niveau de cette artériole partent des capillaires cutanés qui viennent alimenter les tissus formant des anses capillaires en "épingle à cheveux".

Ces capillaires sont si fins (moins de $10\ \mu\text{m}^3$ de diamètre) que les érythrocytes y circulant doivent se déformer.

Le flux d'érythrocytes est responsable de la couleur des téguments puisque celle-ci se définit par la concentration locale en hémoglobine.

Ainsi si le flux sanguin diminue, on obtient une hypohémie qui se traduit par une pâleur cutanée et s'il stagne, une cyanose. Seule 10 à 20% de la circulation distale emprunte cette voie.

- Sang veineux

La veinule repartant de l'anse capillaire des papules dermiques rejoint un second type de réseau, les plexus veineux dermiques superficiels et profonds, ainsi que la circulation droite.

- Anastomoses artério-veineuses

Court-circuitant l'anse capillaire, elles assurent uniquement la régulation thermique et volémique. La majorité du flux sanguin s'y engage (80%) et le débit y circulant est responsable de la température cutanée locale.

5-2 Adaptation physiologique à la température

En cas de température normale ou excessive, le débit dans les shunts artério-veineux est très important et la peau devient chaude.

La régulation thermique met alors en marche des mécanismes de convection et d'évaporation.

En revanche, en cas de conditions hémodynamiques défavorables (hémorragie, déshydratation, stress, froid), le système nerveux sympathique provoque une vasoconstriction à la fois des artérioles et des shunts, entraînant un refroidissement des extrémités.

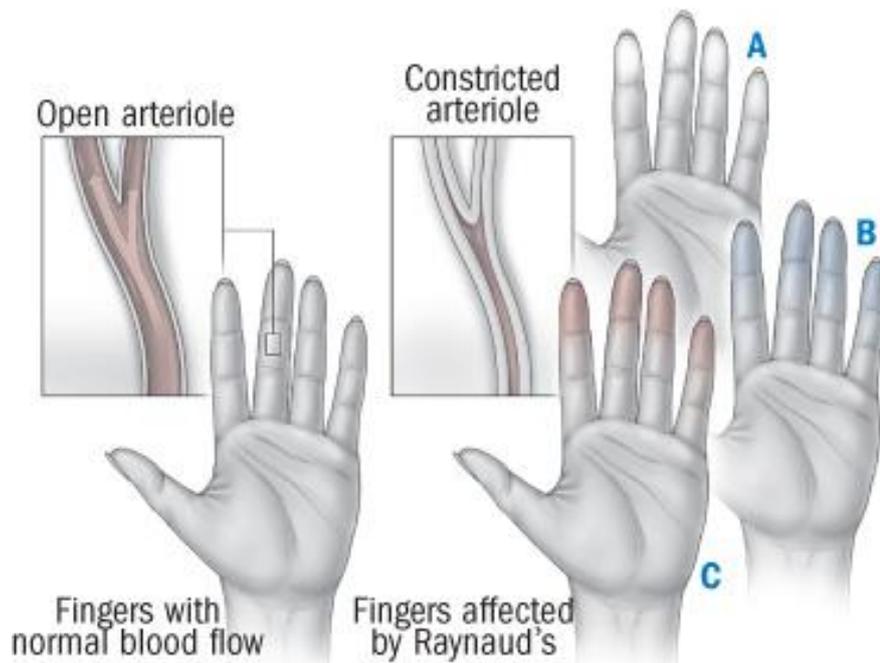


Figure 3 : Vasoconstriction déclenchée par le froid chez un patient atteint du phénomène de Raynaud – Succession des phases syncopale (A), cyanique (B) et érythérmalgique (C).²⁹

Il est indispensable de pouvoir distinguer le phénomène de Raynaud des autres acrosyndromes vasculaires ou dermatoses liées aux variations de température.

En effet on peut confondre les phases syncopale et cyanique du phénomène avec des engelures ou pour une acrocyanose. De même, lors de la phase de recoloration, la rougeur des doigts évoque un autre acrosyndrome, l'érythérmalgie.

	Acrocyanose	Erythermalgie	Engelures
Pathologie	Cyanose des extrémités	Acrosyndrome paroxystique	Hypersensibilité au froid
Déclenchement	Permanente	Provoquée par la chaleur et l'effort	Provoquée par un temps froid et humide
Symptômes	Extrémités froides, indolores Hyperhydrose souvent associée	Extrémités rouges, chaudes et douloureuses	Papules violacées, œdème, douleur ou prurit sur la face dorsale des doigts et des orteils
Physiopathologie	Trouble fonctionnel lié à une hypotonie et à une stase capillaro-veinulaire	Idiopathique ou secondaire à un syndrome myéloprolifératif ou à un médicament vasodilatateur	Terrain familial Prédominance féminine

Figure 4 : Pathologies responsables d'une coloration spécifique des extrémités, à ne pas confondre avec les phases du phénomène de Raynaud.²

6- Physiopathologie^{30,31}

Depuis la définition du phénomène par Maurice Raynaud en 1862, de nombreuses hypothèses se sont succédées pour tenter d'en expliquer la physiopathologie.

6-1 Hyperactivité du système sympathique (M.Raynaud)

L'implication du système nerveux sympathique dans la survenue des crises a en premier lieu été développée par M. Raynaud³². Au niveau de la peau des mains et des pieds, la vascularisation comporte de nombreux shunts artérioveineux. Ces shunts sont innervés par des fibres sympathiques et permettent de contrôler la température du corps. L'exposition au

froid ou à une émotion forte entraîne une libération de noradrénaline, sous l'influence du système nerveux sympathique et de l'hypothalamus. Cette substance vient alors se fixer sur les récepteurs vasculaires α -2 provoquant une vasoconstriction dite "physiologique".

La distribution anatomique des shunts correspondant à la localisation des troubles trophiques rencontrés lors d'un phénomène de Raynaud, l'hypothèse d'un défaut de fonctionnement de ce système a donc été évoquée. Diverses études (Krumholz, Vergnon ou encore Salmerson) sont même en faveur d'une vasoconstriction systémique chez les patients atteints de phénomène de Raynaud. Cependant, d'autres études rapportent des taux plasmatiques et urinaires de catécholamines normaux (Sapira et al.) ainsi qu'une absence d'amélioration du phénomène après une sympathectomie (Nielsen et al.), venant contrecarrer la théorie d'hyperactivité du système nerveux sympathique.

6-2 Anomalie locale (Lewis)

Pour expliquer le phénomène de Raynaud, T. Lewis s'est intéressé pour sa part aux récepteurs vasculaires en avançant l'hypothèse d'une anomalie locale.

6-2-1 Anomalie des récepteurs vasculaires α

Des récepteurs α 1 et α 2 post synaptiques à la noradrénaline sont présents au niveau des artères des mains et des pieds. Cependant ce sont les α 2 qui prédominent aux extrémités. Chez un individu sain, l'exposition au froid augmente la réponse vasoconstrictrice de ces récepteurs à la noradrénaline mais pas celle des récepteurs α 1.

En effet, les protéines G qui modulent l'affinité agoniste/récepteur seraient thermo-dépendantes.

Le froid diminue également la captation de la noradrénaline par les terminaisons nerveuses ainsi que sa dégradation par la monoamine oxydase (MAO) et par la cathécol-O-méthyl transférase (COMT).

Ainsi, une altération des récepteurs α du réseau vasculaire des extrémités pourrait expliquer l'hypersensibilité au froid constatée chez les sujets atteints d'un phénomène de Raynaud.

Il s'agirait soit d'une augmentation du nombre de récepteurs α_2 , potentialisant la réponse vasoconstrictrice, soit une hypoactivité des récepteurs α_1 contrebalancée par une prédominance des α_2 .

6-2-2 Anomalie des récepteurs β_2

Une autre hypothèse prône une augmentation de l'activation des récepteurs β_2 qui se situent au niveau des terminaisons du système nerveux sympathique, lors de l'exposition au froid. Ils stimuleraient alors la libération de noradrénaline et donc la vasoconstriction.

6-2-3 Anomalie des récepteurs 5HT

Les récepteurs sérotoninergiques constituent le troisième type de récepteur ayant été mis en cause dans le phénomène de Raynaud. En effet, on remarque un taux élevé de sérotonine plasmatique et plaquettaire chez les patients. Chez un sujet atteint de la forme idiopathique, la sérotonine agit sur les récepteurs 5HT₂ (5-hydroxytryptamine) provoquant une vasoconstriction des fibres musculaires lisses digitales. Cependant, l'administration d'un antagoniste de ce récepteur ne permet pas d'éviter le vasospasme. Il n'aurait alors qu'un rôle de maintien du vasospasme, par une agrégation plaquettaire locale et la libération accrue de sérotonine dues à l'ischémie préalablement déclenchée.

6-3 Déficit en CGRP (Calcitonin Gene Related Peptid)

Le *calcitonin gene related peptid* (CGRP) est un puissant vasodilatateur que l'on retrouve notamment au niveau des terminaisons des fibres nerveuses périvasculaires du lit cutané. Une fois fixé sur son récepteur endothélial, le CGRP active l'adénylcyclase, augmentant le taux d'AMP (adénosine monophosphate) cyclique. Cela engendre la synthèse de monoxyde d'azote (NO), agent vasodilatateur.

Un déficit quantitatif en CGRP pourrait expliquer la survenue d'un phénomène de Raynaud. En effet un taux réduit de CGRP au niveau des terminaisons nerveuses a été observé sur des

biopsies de peau de patients souffrant de phénomène de Raynaud primaire et secondaire à une sclérodermie. (Bunker et al.).

6-4 Trouble de l'équilibre des facteurs vasoactifs endothéliaux

L'endothélium produit diverses molécules permettant la relaxation ou la contraction des fibres musculaires lisses vasculaires. Ainsi, le NO et la prostacycline provoquent une vasodilatation tandis que l'endothéline 1, le TXA2 (thromboxane A2), l'angiotensine II et l'anion superoxyde sont responsables de vasoconstriction. Dans les artères, ce sont les facteurs relaxants qui prédominent sur les facteurs contractants, à l'inverse de ce qu'il se passe dans le système veineux.

On peut alors supposer que chez le patient atteint d'un phénomène de Raynaud, les cellules endothéliales artérielles seraient défaillantes, entraînant une diminution de synthèse des facteurs relaxants et/ou une production accrue des facteurs contractants.

L'endothéline 1 (ET-1) étant le plus puissant vasoconstricteur physiologique connu, de nombreuses études s'y sont intéressées. L'une d'entre elles (Biondi et al.) rapporte une élévation du taux plasmatique d'ET-1 chez des femmes atteintes d'un phénomène de Raynaud primaire tandis qu'une autre montre également une augmentation de ce taux lors de l'exposition au froid (Zamora et al.). Cependant, 80% de l'ET-1 produite se fixe directement sur ses récepteurs sans passer par la circulation sanguine, ce qui remet en cause les découvertes précédentes. Cette substance, stimulant également la synthèse du collagène et ayant des propriétés mitogènes sur les cellules musculaires lisses pourrait en réalité être un médiateur local du vasospasme en potentialisant la réponse sympathique aux faibles températures. Elle pourrait aussi constituer un simple marqueur de l'hypoxie.

6-5 Vers la piste d'une hyperhomocystéinémie

Partant de l'hypothèse précédemment évoquée selon laquelle le phénomène de Raynaud serait lié à un dérèglement des mécanismes de contrôle de la motilité vasculaire, les recherches se sont orientées dans les années 2000 sur la pathogenèse de cette anomalie.

L'implication d'une petite molécule, l'homocystéine, en est alors ressortie. Il s'agit d'un acide aminé soufré non protéinogène considéré comme un facteur de risque athéromateux.

L'hyperhomocystéinémie (HHcy) serait notamment responsable de dommages vasculaires par la formation de lésions endothéliales mais aussi par la modification des médiateurs circulants. Quelques études, bien que concernant peu de sujets, ont ainsi permis de corréler une HHcy avec un phénomène de Raynaud secondaire à des maladies auto-immunes. En revanche, le lien avec la maladie de Raynaud reste controversé.

Au niveau des vaisseaux, une HHcy affecte à la fois l'endothélium, les plaquettes et les cellules musculaires lisses.

En ce qui concerne l'endothélium, elle diminuerait la biodisponibilité du NO et/ou stimulerait l'inhibiteur de la NO synthétase aboutissant à une prédominance de la force vasoconstrictrice. Quelques études y associent une inhibition de la production de prostacycline et une augmentation de la libération d'ET-1.

Un taux élevé d'homocystéine aurait également une influence significative sur l'élévation de l'activité plaquettaire par la libération de TXA2 et d'acide arachidonique.

Enfin, l'HHcy serait responsable de la prolifération des cellules musculaires lisses, causant un remodelage vasculaire des artérioles. Ces deux effets endothélium-indépendants seraient à l'origine d'un rétrécissement des artérioles périphériques mais aucune étude à ce jour ne prouve leur implication dans le phénomène de Raynaud.

Ayant détaillé les actions délétères d'une HHcy, il nous faut à présent nous intéresser à sa cause. Hormis les cas très sévères, on peut expliquer une augmentation du taux d'homocystéine par ces trois phénomènes :

- une carence en vitamine B9 (acide folique), B6 ou B12 qui en régulent le métabolisme ou une déficience de ce système;
- une altération de la fonction rénale puisque le rein constitue son principal site de dégradation;
- une mutation de la méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR) entraînant une diminution de son catabolisme.

Ainsi, il faudra également prendre en compte la prise de médicaments affectant le cycle des folates (méthotrexate) et interférant avec la fonction rénale (ciclosporine). La caféine par son action antagoniste de la B6 et la nicotine diminuant la B12 et la B6 sont pareillement impliquées. Enfin, une pathologie cancéreuse peut provoquer une carence vitaminique par la surconsommation des cellules tumorales.

En dépit de ces considérations, les études sur les causes de l'HHcy dans le cadre d'un syndrome de Raynaud sont rares et peu concluantes, *a fortiori* pour la maladie de Raynaud.

En outre, aucune information sur les effets bénéfiques d'un traitement par acide folique sur le taux d'homocystéine ou sur l'évolution clinique n'est disponible.

7- Diagnostic

7-1 Interrogatoire

7-1-1 Terrain familial³³

En ce qui concerne le phénomène de Raynaud primaire ou idiopathique, la question de l'hérédité est très souvent évoquée dans la littérature. Cette hypothèse se base sur le fait que l'on retrouve des antécédents familiaux chez 25% des patients souffrant de la maladie de Raynaud. Cependant si ce chiffre traduit une prédominance du phénomène dans certaines familles, il n'indique pas si elle est due à un facteur génétique ou environnemental. Une étude sur des jumeaux menée par William et al. a permis de faire cette distinction puisqu'il a rapporté que l'atteinte des deux jumeaux était nettement supérieure chez les paires monozygotes que chez les paires dizygotes. Autrement dit, le patrimoine génétique serait fortement impliqué dans la maladie de Raynaud. Actuellement des tentatives d'identification du gène mis en cause sont menées. Pistorius et al. ont ainsi identifié en 2006 une région d'intérêt sur le chromosome 3, ouvrant la voie à des recherches plus poussées.

7-1-2 Tabagisme^{34,35}

La combustion du tabac produit près de 4000 composés dont la nicotine, substance qui nous intéresse plus particulièrement dans le cadre du phénomène de Raynaud. On trouve des récepteurs nicotiques au niveau des cellules de la peau (kératinocytes et fibroblastes) mais également des vaisseaux. Outre ses propriétés addictives, la nicotine, lorsqu'elle arrive en "shoot" dans l'organisme, est responsable d'une vasoconstriction artérielle. De plus, les fumeurs présentent un endothélium vasculaire moins apte à la production de facteurs relaxants, ce qui réduit les capacités protectrices en cas d'ischémie. Par la diminution de la

perfusion cutanée et la difficulté de réponse vasodilatatrice qu'il entraîne, le tabagisme constitue donc un facteur favorisant l'apparition et la récurrence d'acrosyndromes comme le phénomène de Raynaud.

7-1-3 Cadre professionnel et sportif²

Le syndrome de Raynaud peut être secondaire à une exposition professionnelle. Ainsi, lors de l'interrogatoire, le clinicien devra effectuer une recherche de facteurs professionnels tels que le travail prolongé à des basses températures et la manipulation d'objets vibrants ou percutants (marteau-piqueur, tronçonneuse...).

On s'intéressera à l'environnement professionnel du patient *a fortiori* en cas de phénomène de Raynaud unilatéral touchant les deux ou trois premiers doigts de la main dominante, pouce inclus. L'âge et le sexe du patient permettront également d'orienter le diagnostic puisque le syndrome de Raynaud professionnel concerne particulièrement les hommes après 40 ans.

7-1-4 Eléments complémentaires¹³

Le recueil d'informations complémentaires permettra d'appuyer le diagnostic.

Ainsi, le patient sera interrogé sur un récent changement d'exposition au froid (déménagement, pièce froide...) et sur la prise de médicaments (sur ordonnance et en automédication).

De même, on s'intéressera aux éléments qui semblent avoir une influence sur l'expression du phénomène (émotions fortes par exemple).

Enfin, le clinicien relèvera les indications topographiques (uni ou bilatéralité, doigts impliqués), les éventuels signes extra digitaux associés (amaigrissement, sécheresse des muqueuses, myalgies, troubles digestifs) et la présence d'acroparéssthésies afin d'orienter vers une pathologie sous-jacente.

7-1-5 Critères d'Allen et Brown³⁶

Dans le but de différencier un syndrome de Raynaud nécessitant un examen plus approfondi d'une simple maladie de Raynaud, l'utilisation des critères d'Allen et Brown est essentielle.

En effet, en 1932, Edgar V. Allen et George E. Brown ont défini les six critères suivants afin de poser le diagnostic d'une maladie de Raynaud :

- la survenue de crises intermittentes se traduisant par un changement de couleur des extrémités;
- l'atteinte bilatérale voire symétrique;
- l'absence de signes cliniques traduisant une occlusion des artères périphériques;
- l'absence de nécrose ou une modification des tissus se limitant à la peau;
- l'absence de maladie pouvant expliquer ces manifestations;
- l'évolution des troubles depuis au moins deux ans.

Ils ont en fait repris les critères établis par Maurice Raynaud et ajouté les deux derniers notamment dans le but de différencier un phénomène primaire d'un phénomène secondaire.

Ils rapportent également la correction apportée par leur prédécesseur au titre de sa thèse en 1874. En effet, en parlant d'asphyxie et de gangrène symétrique, Maurice Raynaud sous-entend l'existence de deux maladies distinctes. Il corrigera ses propos en précisant qu'il s'agit plutôt de deux degrés de la même maladie et que l'état de gangrène est rare.

7-2 Examen clinique

Lors de la suspicion d'un phénomène de Raynaud, l'examen clinique s'intéresse à trois territoires : vasculaire, cutané et général.

7-2-1 Examen clinique vasculaire^{2,12,13,37,38}

Très important, il va permettre de déterminer ou non une étiologie artérielle. Sa négativité permet d'éviter tout examen complémentaire invasif.

Il consiste notamment en l'évaluation des pouls distaux au niveau des membres supérieurs et inférieurs. En cas d'expression unilatérale, l'examen vasculaire comprend également une

mesure de la tension artérielle à chaque bras et une recherche de signes des syndromes de défilé thoraco-brachial et de canal carpien.

La manœuvre d'Allen constitue un test indissociable de cet examen vasculaire. Elle permet l'exploration de la perméabilité des artères radiale et cubitale afin de détecter une éventuelle oblitération, signe de pathologie associée (Buerger, sclérodermie).

On décompose la manœuvre d'Allen en trois temps.

L'examineur commence par comprimer les artères radiale et cubitale au niveau du poignet tandis que le patient effectue une dizaine de fois des mouvements d'ouverture et de fermeture de la main. Cela conduit à chasser le sang de la circulation de la main qui devient blanche.

Puis le patient garde sa main ouverte pendant que l'examineur lève la compression de l'artère cubitale. Si celle-ci est intacte, la main retrouve rapidement sa couleur initiale après une brève phase de rougeur. En revanche en cas d'occlusion, la pâleur persiste. Bien qu'Allen n'ait pas défini de temps de recoloration au-delà duquel son test est positif, on peut considérer qu'un délai supérieur à six secondes témoigne d'une occlusion.

La manœuvre sera répétée en relâchant la compression de l'artère radiale afin de vérifier l'intégrité de cette dernière.

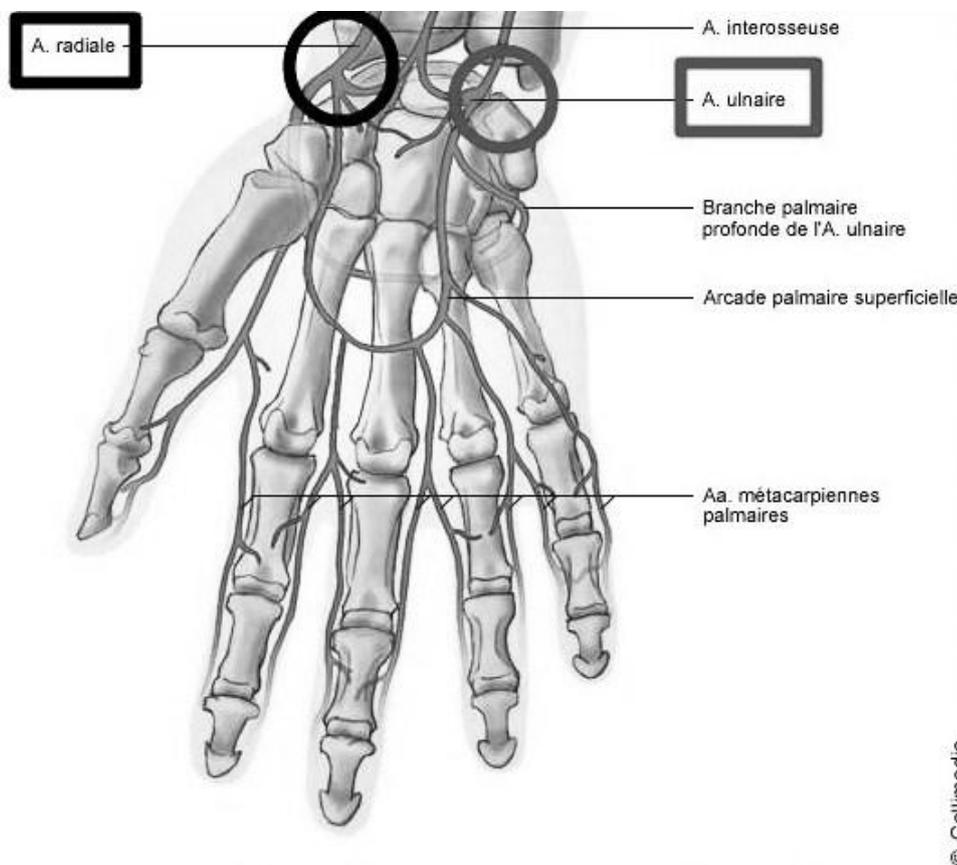


Figure 5 : Manœuvre d'Allen : anatomie du système vasculaire de la main³⁹

7-2-2 Examen clinique cutané¹³

Il recherche essentiellement des signes de sclérodermie. Ainsi, le clinicien notera tout trouble témoignant d'une souffrance tissulaire (ulcères, nécroses, cicatrices pulpaire) mais aussi des signes de sclérodactylie, un aspect boudiné des doigts, des télangiectasies ou des mégacapillaires péri-unguéaux.

7-2-3 Examen clinique général¹³

Enfin un examen général comprenant une auscultation des poumons et une palpation de la thyroïde sera effectué, toujours dans le but d'éliminer une pathologie associée.

7-3 Examens complémentaires

Malgré un interrogatoire et un examen clinique correctement menés, le diagnostic de la forme idiopathique du Raynaud n'est pas entièrement fiable et il est recommandé d'associer les deux examens que sont la capillaroscopie périunguéeale et la recherche d'anticorps anti-nucléaires. En outre, ils se révèlent indispensables en cas de suspicion d'un phénomène de Raynaud secondaire.

7-3-1 Capillaroscopie^{40,41}

Il s'agit d'une technique de visualisation des capillaires cutanés par microscopie.

Dans le cadre du diagnostic du syndrome de Raynaud, on utilise la capillaroscopie périunguéeale (base de l'ongle). Elle ne permet pas d'observer directement la paroi des vaisseaux mais plutôt les érythrocytes qui en établissent la lumière. Seuls les capillaires fonctionnels sont visibles : ils forment des boucles serrées en « épingle à cheveux » de 6 à 15 µm de diamètre et parallèles les unes aux autres, sur plusieurs rangées. L'analyse concerne l'ensemble des doigts et a pour but d'exclure un phénomène primaire par la mise en évidence d'une microangiopathie organique. En effet, aucune anomalie capillaroscopique n'est retrouvée dans la maladie de Raynaud alors qu'elles sont quasi constantes dans la sclérodermie systémique et plus variables pour les autres connectivites. Ces anomalies se

traduisent par l'existence de mégacapillaires, de diamètre supérieur à 50 µm, qui désorganise les boucles et se traduit par une diminution non homogène de la densité capillaire. Précoce et très sensible (sensibilité de 83 à 97% selon les auteurs), cette technique permet le diagnostic d'un phénomène de Raynaud secondaire à une sclérodermie. Ce serait également un bon moyen de détecter une évolution sclérodermique d'un phénomène primitif.

7-3-2 Recherche d'anticorps anti-nucléaires^{11,13,14,42}

La recherche d'anticorps anti-nucléaires (AAN) permet de compléter la démarche diagnostique puisque leur présence suggère une connectivite sous-jacente et donc un phénomène de Raynaud secondaire.

On procède en premier lieu à une technique d'immunofluorescence indirecte (sur des cellules Hep-2). Si le taux d'AAN détecté est supérieur à 1/100, il faut définir la spécificité de ces auto-anticorps.

Par exemple, une immunofluorescence des régions centromériques indique la présence d'anticorps anti-centromères. On cherche aussi des anticorps anti-topoisomérase (Ac anti-Sc170) par diffusion en gélose, ELISA ou immunoblot et des anticorps anti-ARN polymérase III par ELISA. La présence de l'un de ces trois types d'anticorps oriente vers une sclérodermie systémique.

D'autres anticorps peuvent aider au diagnostic d'un syndrome sec, d'un lupus (anticorps anti-Smith) ou d'une autre connectivite.

7-3-3 Explorations liées à la pathologie suspectée¹³

Dans le but d'affirmer le diagnostic d'une pathologie à l'origine d'un phénomène de Raynaud secondaire, d'autres examens seront bien évidemment réalisés en fonction de cette pathologie. Par exemple, une NFS (Numération et Formule Sanguine) permettra de confirmer une hémopathie, un dosage de TSH (Thyroid Stimulating Hormon) témoignera d'un désordre thyroïdien et un Doppler des artères du membre supérieur explorera une pathologie vasculaire.

8- Traitement

8-1 Conseils hygiéno-diététiques à l'officine

Dans la plupart des cas, les patients atteints de la forme primaire du phénomène de Raynaud ne nécessitent pas de traitement pharmacologique. Le rôle du pharmacien d'officine est alors de leur rappeler quelques principes simples pour améliorer leur quotidien.

8-1-1 Protection contre le froid^{43,44}

L'exposition au froid, élément déclencheur du vasospasme, devrait être évitée dans la mesure du possible. Divers moyens de protection peuvent être proposés : ils ne sont pas universels et chaque patient adoptera les solutions qu'il considère comme efficaces.

8-1-1-1 Habillement

Afin de limiter l'apparition d'une crise, il est bien entendu recommandé d'éviter de s'exposer à de faibles températures ou au moins de s'en protéger.

Il s'agit d'abord de garder au chaud l'ensemble du corps par le port d'épaisseurs successives. La première couche, idéalement en polyester (le coton est à éviter), permet d'évacuer la transpiration. La couche intermédiaire garde la chaleur corporelle grâce à de la laine polaire ou à un vêtement contenant plus de 60% de laine. Enfin, la dernière couche est à adapter en fonction du climat (manteau, imperméable) afin de se protéger au mieux des intempéries.

La tête et le cou doivent également être maintenus au chaud par le port de bonnet et d'écharpe. Il est primordial de protéger les mains, notamment par la méthode des couches successives (sous-gants en soie ou en laine). De même, le port de chaussettes épaisses et de chaussures isolantes est fortement recommandé.

Il convient d'ajuster ces mesures en fonction de la région et des conditions météorologiques.

8-1-1-2 Artifices

La chaleur peut également être apportée ou conservée artificiellement par certains dispositifs tels que des chaufferettes qui se glissent dans les gants ou poches. L'utilisation de matériaux isolants ou à défaut de journaux permet de limiter le refroidissement du corps lors d'un contact prolongé avec une surface froide.

8-1-1-3 Réchauffement en cas de crise

Si malgré ces précautions le phénomène de Raynaud se manifeste, il est conseillé de se mettre à l'abri du froid. Le contact des mains atteintes avec une surface chaude du corps peut être suffisant pour calmer la crise, tout comme l'eau chaude dont la température aura été vérifiée préalablement avec le coude afin d'éviter toute brûlure.

8-1-2 Arrêt du tabac⁴⁵

Pour les patients atteints de maladie de Buerger, le sevrage tabagique constitue la condition *sine qua non* à une évolution favorable.

En outre, nous avons vu que le tabagisme favorise l'apparition du phénomène de Raynaud et la récurrence des crises, notamment par la vasoconstriction nicotinique. L'arrêt du tabac ou du moins la réduction de sa consommation est donc fortement recommandée dans le cadre d'un phénomène primaire et, *a fortiori*, secondaire.

8-1-3 Limitation des médicaments incriminés^{45,46}

Le pharmacien doit inciter le patient à mentionner systématiquement sa pathologie lors d'une demande d'automédication ou d'une consultation, afin de limiter les risques iatrogènes. Les vasoconstricteurs seront notamment à éviter : β -bloquants, triptans, dérivés de l'ergot mais aussi ceux utilisés par voie nasale et la pseudoéphédrine contenue dans de nombreuses spécialités en vente libre. Nous verrons dans la deuxième partie que ces précautions s'appliquent à de plus en plus de molécules.

8-2 Traitement médicamenteux

Lorsque les mesures hygiéno-diététiques sont insuffisantes, que les crises deviennent invalidantes ou conduisent à des nécroses, la mise en place d'un traitement médicamenteux est envisagée.

8-2-1 Molécules ayant l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en France dans le traitement du phénomène de Raynaud

En France, seules deux molécules sont indiquées et jugées efficaces dans cette indication. Il s'agit de la nifédipine et de l'iloprost. En outre, certains vasodilatateurs peuvent parfois être utilisés comme traitement adjuvant.

8-2-1-1 Inhibiteurs calciques^{4,47}

Les inhibiteurs calciques constituent le traitement pharmacologique de première intention du phénomène de Raynaud.

En France, seule la nifédipine dosée à 10 mg (Adalate®) possède une AMM dans cette indication et bénéficie d'une prise en charge par la Sécurité Sociale. La nifédipine fait partie de la famille des dihydropyridines. Elle agit préférentiellement au niveau des cellules du muscle lisse vasculaire en inhibant sélectivement l'entrée des ions calcium par les canaux voltage-dépendants. De ce fait, elle diminue le tonus vasculaire artériel et permet une vasodilatation périphérique. Notons que la nifédipine agit également dans une moindre mesure au niveau coronaire, expliquant son intérêt dans les pathologies cardiaques.

La posologie habituelle est de 10 mg de nifédipine trois fois par jour. Cependant, le traitement du phénomène de Raynaud requiert généralement un dosage plus important pouvant aller jusqu'à 60mg/j. Dans ce cas, l'augmentation se fera progressivement pour atteindre le dosage suffisant. Une dose de 30 mg quotidienne pendant un an réduit le nombre de crises de 2/3. Néanmoins, l'arrêt du traitement est nécessaire chez 15% des patients du fait des effets indésirables entraînés (œdèmes, céphalées, hypotension).

Une méta analyse a récemment démontré l'efficacité des dihydropyridines puisqu'elles permettent d'une part de réduire en moyenne de 1/3 la sévérité des crises et d'autre part de diminuer leur fréquence de 5 à 2,8/semaine

En revanche, pour les inhibiteurs calciques mixtes, le diltiazem aurait une efficacité moindre et le vérapamil n'en aurait aucune.

8-2-1-2 Analogue de la prostacycline^{4,45,47}

L'Iloméline® (iloprost) est un analogue de la prostacycline (ou prostaglandine I₂) et est réservé au traitement des phénomènes de Raynaud sévères, avec troubles trophiques en évolution (ulcérations, nécroses). Du fait de son mode d'administration (intraveineux) et de ses effets secondaires (hypotension importante), son utilisation se restreint au cadre hospitalier.

Bien que son mécanisme d'action ne soit pas précisément défini on lui attribue de nombreux effets parmi lesquels la dilatation des artérioles et des veinules, l'augmentation de la perfusion du réseau capillaire ainsi qu'une inhibition de la sécrétion, de l'agrégation et de l'adhésion plaquettaire.

Il faut néanmoins préciser que l'Iloméline® reste un traitement onéreux pour la collectivité et qu'elle nécessite de surcroît une hospitalisation de 5 jours dans cette indication.

La posologie recommandée est comprise entre 1,5 et 2 ng/kg/min selon la tolérance du patient. On débute le traitement à une dose faible de 0,5 ng/kg/min pour procéder ensuite à une augmentation progressive toutes les 30 minutes, selon un schéma précis, pour atteindre la dose maximale tolérée par le patient.

La perfusion s'effectue sur une durée de 6 heures pendant 5 jours consécutifs et il est impératif de respecter un délai de 6 à 12 semaines entre chaque cure.

Malgré sa demi-vie relativement courte (30 min), les effets de l'iloprost perdurent plusieurs semaines après la cure.

Lors d'une étude sur 131 patients, l'administration d'iloprost a permis de réduire le nombre de crises de 39% contre 22% avec le placebo.

Des études sur l'effet des analogues de la prostacycline par voie orale (iloprost, misoprostol, cicaprost, betaprost) se sont révélées décevantes dans le traitement des phénomènes de Raynaud. Ainsi, une étude sur le betaprost *versus* placebo effectuée sur une centaine de patients présentant des ulcères digitaux a démontré, malgré la réduction de ces ulcères, son inefficacité sur la fréquence et la sévérité des crises.

8-2-1-3 Vasodilatateurs^{4,47}

A ce jour, tous les vasodilatateurs possédant une AMM dans le phénomène de Raynaud ont vu leur Service Médical Rendu (SMR) réévalué à la baisse et qualifié d'insuffisant, entraînant leur déremboursement. Ils étaient en effet assez largement prescrits, parfois même au détriment de la nifédipine, traitement de première intention, alors que leur efficacité n'est pas prouvée.

- α -bloquants

On retrouve dans cette classe la prazosine (Minipress®) et le moxisylyte (Carlytène®).

La prazosine, par son effet vasodilatateur sur les artérioles et les veinules périphériques, augmente la perfusion des extrémités. Cette vasodilatation serait le fruit d'un blocage des récepteurs α_1 post-synaptiques.

La posologie usuelle est de 2 à 4 mg/jour mais l'instauration du traitement sera progressive (0,5 mg le premier soir au coucher, puis 0,5 mg matin et soir pendant une semaine, puis 1 mg matin et soir jusqu'à réévaluation par le prescripteur).

Le moxisylyte présente également, dans une moindre mesure, une activité α -bloquante. Disponible sans ordonnance et administré à raison de 30 mg trois fois par jour, il n'a, selon la HAS (Haute Autorité de Santé), plus de place dans la prise en charge du phénomène de Raynaud.

- Autres vasodilatateurs périphériques

Le naftidrofuryl a longtemps été prescrit comme traitement d'appoint pour cette affection. On le retrouve dans de nombreuses spécialités telle que Praxilène®, Naftilux® ou encore Diactane®. Il agit sur le système sérotoninergique grâce à son activité 5HT2-bloquante. Ainsi il conduit à une diminution de l'agrégation plaquettaire et s'opposerait à la vasoconstriction (chez l'animal).

Il est utilisé à la posologie de 400 mg/jour en deux prises.

Une seconde molécule, la dihydroergocryptine, commercialisée en association avec de la caféine (pour en augmenter son absorption) sous le nom de Vasobral®, a aussi été utilisée pour le syndrome de Raynaud.

Expérimentalement, l'administration de Vasobral® accroît la circulation sanguine dans les capillaires et augmente *in vitro* la déformabilité des hématies à des concentrations équivalentes à celles retrouvées en thérapeutique chez l'Homme.

La posologie recommandée est de 2 à 4 mg deux fois par jour.

8-2-2 Thérapeutiques alternatives

8-2-2-1 Phytothérapie^{48,49,50}

Pouvant atteindre 40 m de haut, le ginkgo (*Ginkgo biloba*) est un arbre millénaire très résistant (pollution, climat rude, radioactivité).

Ses feuilles flabelliformes récoltées à la fin de l'été en constituent la drogue. En effet elles contiennent de nombreux métabolites secondaires : polyphénols, flavonoïdes et lactones terpéniques (ginkgolides A, B, C ;...) aux propriétés anticoagulantes. *In vitro*, l'augmentation du tonus veineux et la diminution de la perméabilité capillaire ont également été démontrées. L'extrait de ginkgo permettrait donc une fluidification de la circulation sanguine. Cependant, les mécanismes exacts de ses effets restent à découvrir.

En France, des médicaments contenant du ginkgo sous forme d'extrait standardisé sont indiqués dans l'amélioration du phénomène de Raynaud. Il s'agit de Tanakan®, Vitalogink®

et Tramisal®. Leur concentration en principes actifs est normalisée (22 à 27% de flavonoïdes et 5 à 7% de lactones terpéniques). Autrefois remboursés, leur SMR a été récemment déclaré insuffisant. Leur posologie varie de 120 à 240 mg d'extrait standardisé par jour et un traitement de 3 à 6 mois est souvent nécessaire avant de constater une amélioration. En revanche, avec une posologie supérieure de 360 mg par jour pendant 10 semaines, une récente étude a montré une diminution de la fréquence des crises chez des patients atteints de la forme primaire.

En raison du risque potentiel de saignement, ces médicaments sont contre-indiqués chez l'hémophile et à proscrire en cas de traitement anticoagulant ou antiagrégant. Il est également préférable de cesser la prise 48 h avant tout acte chirurgical.

Notons que la prise de médicaments à base d'extrait standardisé est préférable à la prise d'autres produits à base de ginkgo puisque la dose de principes actifs contenus dans ceux-ci est souvent insuffisante.

8-2-2-2 Homéopathie⁵¹

L'homéopathie ne remplace en aucun cas le traitement médicamenteux. Elle peut néanmoins l'accompagner ou être utilisée pour soulager les cas sans gravité.

On retrouve trois souches :

- *Camphora*, indiqué pour des doigts blancs et froids (phase syncopale),
- *Secale cornutum* (ou ergot de seigle, contenant de l'ergotamine responsable de spasmes des fibres musculaires lisses). Il est indiqué pour des sensations d'engourdissement, de crampes et pour la cyanose.
- *Sepia officinalis* peut être associé en cas d'irrégularité de la distribution sanguine (mains froides et bouffées de chaleur dans d'autres parties du corps).

En cas de crise on peut proposer la posologie suivante :

Camphora 5CH, *Secale cornutum* 5CH et *Sepia officinalis* 5CH, trois granules de chaque en alternance trois fois par jour jusqu'à amélioration.

8-2-2-3 Carbothérapie^{52,53,54}

En pathologie vasculaire, le thermalisme constitue une thérapeutique courante mais doit s'inscrire dans une prise en charge globale du patient. Ce n'est en aucun cas un traitement exclusif.

La carbothérapie thermique consiste en l'application percutanée de CO₂ (dioxyde de carbone) gazeux. Les effets du CO₂ sur la microcirculation seraient liés à une dilatation des artérioles et des anastomoses, provoquant une intensification de la circulation artérielle locale et régionale. Le CO₂ peut être administré en sous-cutané mais le plus souvent, la technique se décompose en deux phases :

- une phase d'humidification de la peau par immersion des avant-bras dans une eau à 35°C pendant 10 minutes,
- une phase de contact avec le CO₂ dans un manchon non compressif pendant 30 minutes.

En France, quatre stations thermales sont agréées pour la prise en charge des pathologies cardio-artérielles selon la Sécurité Sociale. Il s'agit des stations de Bains-les-Bains (88), Le Boulou (66), Bourbon-Lancy (71) et Royat-Chamalières (63).

C'est dans cette dernière station qu'un essai clinique a défendu la thèse d'une meilleure adaptation au froid chez des patients ayant bénéficié de 18 jours de cure. Ainsi, lors de l'application, le flux sanguin cutané augmente de 41% tandis que trois mois après, le temps de réchauffement est réduit de 25%.

D'autre part, cette étude a mis en évidence l'innocuité du CO₂ percutané.

La carbothérapie thermique s'avère donc intéressante mais son coût pour le patient et pour la société mérite d'être discuté : en effet, la Sécurité Sociale peut rembourser, après accord préalable, 65% du montant de la cure de 18 jours.

8-2-2-4 Divers⁵⁵

En 2009, une méta-analyse a été effectuée par une équipe canadienne sur une série de thérapies alternatives afin de préciser pour chacune son rapport bénéfice/risque.

Malheureusement, la plupart des techniques ne comportaient pas assez d'études, celles-ci se révélant souvent négatives ou datant des années 1980.

Parmi elles, on peut citer l'acupuncture, le biofeedback (technique consistant à visualiser un phénomène se produisant dans le corps pour pouvoir le contrôler par la suite) et l'administration de compléments alimentaires (acides gras, L-arginine).

En revanche, le recours au laser permettrait d'atténuer la fréquence et la gravité des crises.

8-2-3 Molécules à l'étude^{56, 57}

En dehors des inhibiteurs calciques et de l'iloprost, bien des molécules semblent présenter un intérêt dans le traitement des phénomènes de Raynaud. Certaines sont utilisées dans une indication totalement différente et font l'objet d'études tandis que d'autres sont au stade de recherches.

8-2-3-1 Dérivés nitrés

Le monoxyde d'azote est un puissant vasodilatateur. Quelques études se sont penchées sur l'utilisation des dérivés nitrés par voie transcutanée et ont montré une diminution de la fréquence et de la sévérité des crises ainsi qu'une augmentation de la température et du flux sanguin digital. Toutefois, leurs effets indésirables les plus courants se sont souvent manifestés (céphalées notamment). Aux États-Unis, des essais cliniques sur une microémulsion de nitroglycérine dans un mélange à 50% de lécithine et 50% d'eau (MQX 503) ont permis de valider la diminution de la sévérité des crises. En revanche, la durée et la fréquence de celles-ci étaient inchangées.

8-2-3-2 Antagonistes des récepteurs à l'endothéline

Nous avons vu précédemment que l'ET-1 était le plus puissant vasoconstricteur physiologique connu à ce jour. Ses récepteurs se trouvent en majorité au niveau des cellules musculaires lisses des vaisseaux. Les antagonistes des récepteurs à l'endothéline sont utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle primaire ou associée à une sclérodémie. Ainsi, parmi eux, le bosentan est commercialisé en Grande-Bretagne dans le cadre de la prévention des ulcères secondaires aux sclérodémies. Deux études relatives à cette utilisation ont mis en évidence une diminution de la formation ulcéreuse ainsi que de la fréquence et de la sévérité

des crises. Malheureusement le bosentan présente une toxicité hépatique et peut entraîner des malformations congénitales.

8-2-3-3 Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5

Les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 sont plus connus sous leurs noms de fantaisie : Viagra® (sildénafil), Cialis® (tadalafil) et Levitra® (vardénafil). Le NO, responsable de la vasodilatation et d'une inhibition de l'agrégation plaquettaire, agit par augmentation du taux de GMP (Guanosine MonoPhosphate) cyclique dans les cellules musculaires lisses vasculaires. Ce même GMPc est hydrolysé par la phosphodiesterase. Son inhibition permet donc un maintien de la vasodilatation. Administré à des doses variant entre 12,5 et 150 mg une à trois fois par jour, le sildénafil a permis la guérison en quelques jours d'ulcères digitaux associés au syndrome de Raynaud et ce avec une bonne tolérance. Il a également montré une amélioration des formes secondaires à une sclérodémie. D'autres études concernant le tadalafil et le vardénafil ont conclu aux mêmes observations. Ainsi, par exemple, au cours d'un traitement par tadalafil, une amélioration significative de la fréquence, de la durée et de la gravité des crises a été observée. Les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 pourraient donc entrer dans l'arsenal thérapeutique de la prise en charge des phénomènes de Raynaud secondaires, résistants aux traitements traditionnels.

8-2-3-4 Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

Chez un sujet atteint de la forme primaire du phénomène de Raynaud, la sérotonine agit sur les récepteurs 5HT₂ provoquant une vasoconstriction des fibres musculaires lisses digitales. En inhibant la recapture de la sérotonine, on peut s'attendre à un impact sur cette vasoconstriction. Quelques études sur la fluoxétine (20 mg /jour) montrent une efficacité supérieure à la nifédipine quant à la fréquence et à la sévérité des crises. Ce constat concerne majoritairement les formes primaires. On trouve également des cas d'amélioration avec la sertraline et l'escitalopram. Nous verrons toutefois dans la seconde partie que des cas de phénomènes de Raynaud iatrogènes sont recensés suite à la prise de citalopram ou de fluoxétine.

Diverses études portant sur une nouvelle molécule, le sarpogrelate, un antagoniste sélectif des récepteurs 5HT2 sont quant à elles encourageantes puisqu'elle réduirait la fréquence et la durée des crises chez des patients présentant la forme secondaire.

8-2-3-5 Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II⁵⁸

Les effets sur la tension artérielle des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ou sartans) suggèrent un intérêt dans le phénomène de Raynaud. Un seul essai a mis en évidence une efficacité du losartan (50 mg/jour) supérieure à celle de la nifédipine. La réduction de la fréquence et de la sévérité des vasospasmes semble plus importante chez les patients atteints de la maladie de Raynaud que chez ceux présentant la forme secondaire.

8-2-3-6 Toxine botulique

L'injection digitale de toxine botulique A chez des patients atteints des formes primaires et secondaires a permis de réduire l'engourdissement, la douleur, la fréquence des crises et d'améliorer le flux sanguin digital ainsi que l'évolution des éventuels ulcères préexistants. Le mécanisme suggéré par ces études est le suivant : un blocage de la vasoconstriction liée au froid par la prévention du recrutement des récepteurs α_2 des cellules musculaires lisses. Cependant la réalisation d'études versus placebo semble nécessaire d'affirmer l'efficacité de la toxine botulique dans le phénomène de Raynaud.

8-2-3-7 N-acétylcystéine

Utilisée par voie intraveineuse, la N-acétylcystéine a permis de diminuer la fréquence et la gravité des crises chez des patients atteints de sclérodémie. Son mécanisme n'est toutefois pas connu.

8-2-3-8 Statines^{4,59,60}

Une étude sur 84 patients présentant un phénomène de Raynaud secondaire à une sclérodermie a montré une diminution de l'apparition d'ulcères et une augmentation de facteurs vasodilatateurs tels que le NO ou l'ET-1 suite à la prise d'atorvastatine à la dose quotidienne de 40 mg.

8-2-4 Chirurgie^{43,45}

Dans certains cas, quand le traitement pharmacologique ne suffit pas, on peut faire appel à des techniques chirurgicales. Ces techniques sont exclusivement réservées à de graves atteintes, avec ischémie, pour des patients atteints de la forme secondaire.

8-2-4-1 Sympathectomie

La sympathectomie, qui consiste à bloquer le système nerveux sympathique, a longtemps été pratiquée pour traiter le phénomène de Raynaud.

Une première technique utilise l'injection d'un anesthésique (lidocaïne, bupivicaïne) à proximité d'un ganglion sympathique. Ses effets sur le vasospasme et sur la douleur sont malheureusement temporaires.

La seconde technique, la sympathectomie cervicale, n'est plus utilisée dans cette indication, du fait d'une part des risques de complications opératoires et d'autre part du manque de preuves en termes d'efficacité.

La dernière technique se focalise sur les extrémités puisqu'il s'agit de procéder à une microchirurgie des artères radiale, ulnaire ou des artéριοles digitales afin d'empêcher la vasoconstriction. Les résultats semblent bons mais dépendent de la dextérité et de l'expérience du chirurgien.

8-2-4-2 Détersion chirurgicale

Une détersion chirurgicale peut parfois être nécessaire au niveau des nécroses cutanées digitales. C'est l'intervention chirurgicale la plus pratiquée dans le cadre d'un syndrome de Raynaud. Cependant, elle ne suffit pas toujours et l'amputation constitue alors l'ultime recours.

8-2-4-3 Reconstruction vasculaire

Elle est indiquée lorsque le phénomène de Raynaud est secondaire à une occlusion artérielle. En effet, la reconstruction de l'artère atteinte (souvent l'ulnaire ou des artérioles digitales), peut permettre d'améliorer la circulation et par conséquent la guérison des ulcères.

Seconde partie : Phénomènes de Raynaud et iatrogénie

1- Médicaments pourvoyeurs de phénomènes de Raynaud et associations à éviter ^{61,62}

Certaines classes de médicaments peuvent entraîner un phénomène de Raynaud. Les manifestations cliniques sont alors semblables à celles d'un phénomène idiopathique. Ainsi les extrémités restent concernées (mains voire pieds) mais le plus souvent il est difficile d'observer la succession des trois phases caractéristiques (syncopale, cyanique, érythermalgique). En effet, les phénomènes de Raynaud d'origine iatrogène se traduisent généralement par le refroidissement et la décoloration paroxystiques d'un ou de plusieurs doigts, correspondant à la phase syncopale isolée.

En revanche, si la prise du médicament incriminé n'est pas stoppée, le risque de complications comme l'apparition de troubles trophiques (ulcères) est réel.

Le délai d'apparition de cet effet indésirable suite à la prise d'un médicament semble extrêmement variable. Ainsi, une première crise peut se manifester dans les heures qui suivent comme au bout de plusieurs années de traitement.

Il faut de surcroît se montrer vigilant lors de l'association de molécules pouvant causer un syndrome de Raynaud mais également en cas d'interactions métaboliques.

Dans un premier temps, nous présenterons les médicaments impliquant le phénomène de Raynaud dans les contre-indications ou effets indésirables de leur Résumé des Caractéristiques de Produit ainsi que ceux ayant fait l'objet de nombreuses publications.

1-1 Bêta-bloquants ^{47, 62,63,64,65}

Les β -bloquants sont très largement prescrits en France pour de nombreuses pathologies. On les utilise principalement dans le traitement de l'hypertension artérielle, de l'insuffisance coronarienne, de l'insuffisance cardiaque et des troubles du rythme. Certains peuvent également être indiqués dans le traitement de fond des migraines, des algies de la face ou encore en cas de trac. On les retrouve également sous forme de collyre comme anti-glaucomateux.

Ils agissent par antagonisme compétitif de l'adrénaline principalement au niveau de ses récepteurs β cardiaques et vasculaires, le but étant de diminuer la fréquence cardiaque.

On distingue deux types de récepteurs β . L'action des β -bloquants sur les récepteurs β_1 se traduit par une diminution du rythme cardiaque par effets chronotrope, inotrope, bathmotrope et dromotrope négatifs ; ainsi que par une diminution de la production de rénine. En revanche, leur action sur les récepteurs de type β_2 entraîne une constriction des fibres musculaires lisses des vaisseaux, des poumons ou encore de l'utérus et masque les signes d'hypoglycémie.

L'utilisation de deux critères pharmacologiques permet de distinguer différentes classes de β -bloquants :

- la cardiosélectivité : elle témoigne d'une plus forte affinité de la molécule pour les récepteurs β_1 cardiaques que pour les récepteurs β_2 .
- l'activité sympathomimétique intrinsèque (ASI) : elle témoigne d'une activité antagoniste β moindre se traduisant par un effet bradycardisant.

L'un des effets indésirables les plus fréquents associés à la prise de β -bloquants est le refroidissement des extrémités. De même, ces molécules sont reconnues comme pouvant déclencher ou aggraver un phénomène de Raynaud préexistant. Ainsi, en 1976, on rapportait l'apparition du syndrome chez un patient hypertendu sur deux traité par propranolol contre chez seulement 5% des sujets sous méthyl dopa.

En revanche, le risque de voir apparaître cet effet indésirable varie selon la molécule utilisée. Par exemple, le propranolol, non cardiosélectif et sans ASI constitue le β -bloquant le plus fréquemment impliqué. En revanche, avec l'acébutolol, cardiosélectif avec ASI, moins d'1 patient sur 1000 déclenche un phénomène de Raynaud.

Il est à noter que les formes collyre sont également contre-indiquées par précaution (sauf le bétaxolol), leur passage systémique semblant très faible. Ce passage s'effectue en réalité par absorption au niveau de la muqueuse nasale, très vascularisée, que les molécules atteignent en empruntant le canal lacrymal. Pour illustrer cette contre-indication, exposons le cas d'un homme de 77 ans traité pour un glaucome par un collyre associant timolol et brimonidine (agoniste α_2 adrénergique). Ce traitement permet la réduction de la pression intra-oculaire en réduisant la production d'humeur aqueuse et favorisant son évacuation. Souffrant d'une maladie de Raynaud sans gravité jusqu'alors, il a développé des signes d'ischémie sur les

orteils des deux pieds aboutissant à la formation de zones de nécroses. L'arrêt du traitement anti-glaucomeux a entraîné une rémission, évitant même l'amputation. Les auteurs ont émis l'hypothèse de la potentialisation de la vasoconstriction distale par les stimulations successives et répétées des récepteurs α et β . Il faut donc rester extrêmement prudent lors de l'utilisation d'un collyre anti-glaucomeux chez un sujet ayant des antécédents de maladie de Raynaud.

En conclusion, l'utilisation de β -bloquants chez les personnes souffrant d'un phénomène de Raynaud est déconseillée. En outre, en cas de crise sous β -bloquant, il faut envisager, lorsque cela est possible, de remplacer la spécialité incriminée par une molécule plus cardiosélective et présentant une ASI, telle que l'acébutolol.

Molécule VO	Sélectivité	ASI	Fréquence de l'effet indésirable
Acébutolol	β_1	modérée	Rare
Aténolol	β_1	non	Rare
Bétaxolol	β_1	non	Rare
Bisoprolol	β_1	non	Fréquent
Carvédilol	non	non	Indéterminée
Céliprolol	non	oui	Indéterminée
Labétalol	non	non	Très rare
Métoprolol	β_1	non	Rare
Néбиволol	β_1	non	Indéterminée
Pindolol	non	fort	Rare
Propranolol	non	non	Fréquent
Sotalol	non	non	Fréquent
Timolol	non	non	Fréquent

Figure 6 : Comparaison de la fréquence de survenue d'un phénomène de Raynaud selon le β -bloquant (d'après Thériaque, 2012)

**Les événements indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (> ou = 1/10), fréquent (> ou = 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (> ou = 1/1000 à < 1/100) ; rare (> ou = 1/10000 à < 1/1000), très rare (< 1/10000); fréquence indéterminée : ne peut être estimé sur des données disponibles.*

1-2 Agonistes alpha-1 à effets périphériques

1-2-1 Midodrine^{47,64,66}

On utilise la midodrine (Gutron®) par voie orale dans le traitement des hypotensions orthostatiques sévères survenant dans le cadre de maladies neurologiques dégénératives telles que la maladie de Parkinson. Elle possède des propriétés agonistes aux récepteurs α_1 mais uniquement au niveau périphérique, induisant une vasoconstriction veineuse et artérielle.

Son utilisation est strictement contre-indiquée chez un patient présentant une maladie de Raynaud.

1-2-2 Dérivés de l'ergot de seigle^{47,64,66,67}

Claviceps purpurea est un champignon qui parasite les graminées, notamment le seigle, par temps chaud et humide. Il présente une forme de résistance (sclérote) que l'on nomme ergot. Historiquement, l'ergot de seigle était connu pour provoquer le « Feu de Saint-Antoine » : il s'agissait d'une intoxication par l'intermédiaire de farines utilisées en boulangerie ou encore de foin destiné à nourrir le bétail, contaminés par l'ergot. Cela se traduisait notamment par une gangrène des extrémités voire par la perte d'un ou de plusieurs doigts.

L'ergot renferme de nombreuses substances telles que l'acétylcholine ou l'histamine mais également des alcaloïdes qui lui sont propres.

De nos jours, on utilise en thérapeutique des alcaloïdes indoliques dérivés de l'acide lysergique. Ils sont produits soit en contaminant volontairement du seigle, soit en cultivant le champignon sur milieu synthétique.

Le principal risque lié à leur administration demeure l'ergotisme. En effet, bien que n'allant pas jusqu'à provoquer des amputations, l'ischémie des extrémités induite par une intoxication aux ergotés peut se traduire par des paresthésies, des douleurs et un refroidissement des doigts et/ou orteils imposant l'arrêt du traitement.

Il est alors logique de retrouver dans la liste des molécules strictement contre-indiquées en cas de phénomène de Raynaud, deux dérivés de l'ergot de seigle : l'ergotamine et la dihydroergotamine.

- Ergotamine

L'ergotamine présente des activités contradictoires selon la dose. Ainsi, à dose faible c'est l'activité agoniste $\alpha 1$ périphérique qui prédomine, se traduisant par une vasoconstriction puissante et prolongée. En revanche, à forte dose, l'activité antagoniste, bien que faible, prend le dessus. On l'utilise dans le traitement curatif de la crise de migraine.

- Dihydroergotamine

Dérivé dihydrogéné de l'ergotamine, la dihydroergotamine présente un effet $\alpha 1$ -mimétique nettement moins prononcé et qui s'exerce en particulier au niveau veineux. Néanmoins, elle possède une composante antagoniste sérotoninergique (5HT₂) à faible dose et sérotoninergique à forte dose. Elle est également utilisée dans le traitement curatif des crises migraineuses, par voie injectable ou nasale. Par voie orale, elle constitue un traitement de fond de la migraine et est aussi proposée dans le traitement de l'hypotension orthostatique.

- Methysergide

Il s'agit du plus puissant antagoniste 5HT₂. Dérivé hémisynthétique de l'acide lysergique, on l'utilise en deuxième intention dans le traitement de fond des migraines et algies vasculaires de la face.

1-2-3 Décongestionnants par voie nasale^{61,66}

Utilisés par voie nasale, les activateurs des récepteurs $\alpha 1$ -adrénergiques décongestionnent les voies aériennes supérieures par vasoconstriction au niveau des muqueuses. On en retrouve dans plusieurs sprays nasaux comme Derinox® (naphazoline) ou Aturgyl® (fénoxazoline).

Des cas de phénomènes de Raynaud ont été rapportés après une utilisation abusive de vasoconstricteurs nasaux sympathomimétiques. Il s'agissait de la prednazoline (prednisolone + oxyméthazoline dans Deturgylone®) et de la fénoxazoline. En effet, ces molécules doivent être utilisées avec précaution car en cas d'usage prolongé, le patient peut développer une dépendance (rhinorrhée rebond) et une accoutumance, l'amenant à augmenter les doses et le temps de traitement ce qui potentialise le risque d'effets indésirables.

1-3 Agoniste dopaminergique dérivé de l'ergot de seigle : la bromocriptine^{62,66}

La bromocriptine (Parlodel®, Bromo-Kin®) est un agoniste dopaminergique que l'on retrouve dans deux indications : en première intention ou associée à la lévodopa dans le traitement de la maladie de Parkinson mais également dans le but de stopper la sécrétion de prolactine.

Chez 25 à 30% des patients elle entraîne une toxicité vasculaire se traduisant le plus souvent par un phénomène de Raynaud.

1-4 Chimiothérapie du cancer du testicule^{62,66,68}

Dans les années 1980, Hansen et Vogelzang relevaient déjà l'apparition d'un phénomène de Raynaud chez de nombreux hommes ayant subi une chimiothérapie pour traiter un cancer du testicule.

La bléomycine constitue le cytotoxique majeur employé dans cette indication. On l'associe soit au cisplatine, soit à la vinblastine.

On observe alors l'apparition d'un syndrome de Raynaud chez 37 à 44% des patients suivant l'un de ces deux protocoles. Les manifestations se déclarent le plus souvent trois à six mois après le début de la chimiothérapie. De nature bénigne, elles peuvent néanmoins persister quelques années voire conduire à des nécroses digitales chez certains patients.

- **Bléomycine**

Issus d'un Streptomyces, les bléomycines sont des glycopeptides complexes cancérostatiques. Leur mécanisme d'action est multiple puisqu'elles bloquent les mitoses, provoquent des ruptures des brins d'ADN, libèrent des radicaux libres et sont également des agents intercalants.

On les utilise pour traiter divers cancers (lymphome, testicule, utérus, poumon, œsophage...) et le principal risque lié à leur administration est la fibrose pulmonaire.

En outre, la bléomycine présente une toxicité vasculaire qui la place comme principale responsable de l'apparition de syndromes de Raynaud lors des chimiothérapies. En effet trois arguments vont dans ce sens :

- elle possède une affinité particulière pour le tissu cutané (on décrit un effet-dose au-delà de 400mg),

- elle provoque l'activation des fibroblastes cutanés,
- sa toxicité augmente par photosensibilisation.

- Cisplatine

Dérivé du platine de première génération le cisplatine agit principalement en créant des liaisons intra et inter-brin sur l'ADN. Il permet de traiter entre autres les tumeurs du testicule et de l'ovaire. Le cisplatine présente une néphrotoxicité ainsi qu'une ototoxicité.

- Vinblastine

La vinblastine est un alcaloïde naturel issu de la pervenche. Anti-mitotique (elle agit en bloquant les microtubules), on l'utilise en cas de cancer du testicule ou encore de lymphome ou de neuroblastome.

Il est à noter que la vinblastine présente des similitudes structurales avec certains alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle, néanmoins il semblerait que l'association bléomycine-cisplatine soit davantage pourvoyeuse de syndrome de Raynaud que l'association bléomycine-vinblastine.

1-5 Triptans^{61,64,66}

Les triptans constituent une famille de vasoconstricteurs artériels utilisés dans le traitement de la crise migraineuse ainsi que dans les algies vasculaires de la face. Ce sont des agonistes sérotoninergiques parmi lesquels on retrouve le sumatriptan, chef de file de ces molécules. Son activité agoniste spécifique des récepteurs 5HT_{1D}, situés majoritairement au niveau des vaisseaux méningés, permettrait la constriction des « shunts » artériolaires dont la dilatation serait responsable de la douleur migraineuse. Le sumatriptan est aujourd'hui commercialisé sous plusieurs formes : ampoules pernasales, comprimés et seringues injectables (Imigrane®). Les seringues injectables Imiject® utilisées pour des algies vasculaires de la face font partie des médicaments d'exception.

Cependant, l'administration de sumatriptan n'est pas dépourvue d'effets indésirables. En effet, une injection par voie sous-cutanée de 6 mg provoque une augmentation de 20% de la pression artérielle systémique, une augmentation de 40% de la pression artérielle pulmonaire ainsi qu'une réduction du diamètre des artères coronaires. Cela démontre que l'activité vasoconstrictrice du sumatriptan ne se cantonne pas aux artères méningées mais peut toucher

d'autres territoires artériels. On peut inclure de ce fait la microcirculation cutanée, ce qui expliquerait la contre-indication des triptans en cas de phénomène de Raynaud préexistant.

D'autres molécules de cette famille sont également apparues sur le marché (zolmitriptan, naratriptan, almotriptan, eletriptan, frovatriptan, rizatriptan) avec les mêmes indications et, par extension, avec les mêmes précautions d'emploi.

1-6 Interférons^{47,66,69,70,71}

Comme le laisse deviner leur nom, les interférons (IFN) sont des glycoprotéines qui interfèrent avec les infections virales. Ils présentent des propriétés antivirales, antiprolifératives et immunomodulatrices. Il existe trois types d'interférons : les IFN- α , β et γ qui reconnaissent chacun des récepteurs qui leur sont propres. Spécifiques de l'espèce humaine, leur production se fait aujourd'hui par génie génétique.

On utilise les IFN- α dans diverses indications telles que les cancers et les hépatites virales B et C. L'IFN- β est quant à lui réservé au traitement de la sclérose en plaques. Enfin l'utilisation de l'IFN- γ , exclusivement hospitalière, permet de réduire la fréquence des infections virales chez des patients atteints de granulomatose septique chronique.

Ils constituent des traitements lourds et coûteux justifiant leur classification en médicaments d'exception (sauf pour l'IFN- α) et les restrictions de prescription associées.

Diverses études rétrospectives rapportent l'apparition d'un phénomène de Raynaud suite à la prise d'IFN- α chez 1 à 17% des patients.

Creutzig et al.⁷² ont quant à eux observé cet effet indésirable chez 52% des sujets traités par IFN- α pour une leucémie myéloïde chronique.

Une publication française de 1996 relate un cas sévère de phénomène de Raynaud sous INF- α chez un homme atteint d'hyperéosinophilie : les nécroses ont conduit à l'amputation de trois doigts malgré l'utilisation de vasodilatateurs et l'arrêt du médicament incriminé. Cependant, la gravité des phénomènes de Raynaud induits par la prise d'IFN- α semble moins importante dans la majeure partie des cas rapportés.

En outre, une équipe espagnole a récemment publié le cas d'une femme de 47 ans qui, cinq mois après le début de son traitement par IFN- α pour un mélanome, a présenté une cyanose douloureuse de deux doigts. Cette patiente souffrait en réalité d'un phénomène de Raynaud

depuis plusieurs années mais l'initiation de l'interféron a considérablement aggravé sa symptomatologie, conduisant à la nécrose, heureusement réversible, de deux de ses doigts.

Les interférons sont donc susceptibles *a minima* d'aggraver un phénomène de Raynaud préexistant mais également de l'initier chez des patients sans antécédents. Le mécanisme de la toxicité vasculaire des interférons n'est à ce jour pas défini.

1-7 Interactions médicamenteuses

Le risque d'interactions médicamenteuses constitue une préoccupation majeure et quotidienne pour les pharmaciens. Dans le cadre des phénomènes de Raynaud iatrogènes, il apparaît évident que l'association de molécules citées précédemment potentialise ce risque.

Cependant les conséquences de certaines associations sont plus connues que d'autres puisque fortement pourvoyeuses de cet effet indésirable.

1-7-1 Dérivés de l'ergot de seigle et β -bloquants⁷³

Ainsi, l'utilisation concomitante d'un dérivé de l'ergot de seigle et d'un β -bloquant (chez un migraineux par exemple) est susceptible de déclencher un vasospasme artériel entraînant une ischémie des extrémités. Il est alors fortement recommandé d'éviter d'utiliser le dérivé ergoté et, si cela n'est pas possible, de surveiller de près le moindre signe d'ischémie (sensation de froid, engourdissement, décoloration).

1-7-2 Dérivés de l'ergot de seigle et macrolides^{74,75}

Selon une étude de l'URCAM du Limousin datant de 2001, la co-prescription d'un macrolide et d'un dérivé de l'ergot de seigle constitue l'anomalie la plus fréquemment retrouvée bien que formellement contre-indiquée.

En effet, les macrolides inhibent le cytochrome P450 3A4, cytochrome intervenant dans le métabolisme des dérivés ergotés. Ainsi en empêchant leur dégradation, les macrolides augmentent le taux de dérivés ergotés dans l'organisme qui atteint des concentrations toxiques

responsables d'ergotisme. Notons que la spiramycine est le seul macrolide à ne pas présenter ce risque.

Plus récemment, l'URCAM Poitou-Charentes a noté pas moins de 169 cas d'ordonnances posant ce problème dont uniquement 7 préconisaient l'arrêt du traitement par dérivé de l'ergot de seigle le temps de l'antibiothérapie et ce en seulement quatre mois.

En cas de prescription d'un macrolide chez une personne traitée par un dérivé de l'ergot de seigle il faut respecter quelques recommandations.

En premier lieu le prescripteur devra s'assurer de la pertinence du choix de l'antibiothérapie. En cas de confirmation, il mentionnera sur l'ordonnance l'arrêt du traitement par dérivé ergoté et la date de la première prise de macrolide. Par exemple chez un patient sous Ikaran® LP (dihydroergotamine), un intervalle de 24h doit être respecté entre son arrêt et le début de l'antibiothérapie (cet intervalle correspond à 5 à 7 demi-vies de la dihydroergotamine LP).

En revanche dans le cas de l'instauration d'un dérivé de l'ergot de seigle chez un patient sous macrolide, l'intervalle à respecter est beaucoup plus long. En effet, les macrolides présentent généralement une demi-vie longue de 2 à 4 jours impliquant un délai d'attente de 2 à 4 semaines.

Lors de la délivrance d'un macrolide, il sera primordial pour le pharmacien de rappeler à son patient de ne surtout pas tenter de s'automédiquer, notamment s'il possède chez lui un stock de dihydroergotamine.

En conclusion, le pharmacien d'officine devra être particulièrement vigilant avec les molécules suivantes regroupées dans les tableaux ci-dessous.

Dénomination Commune Internationale	Spécialités
Azithromycine	Zithromax®
Clarithromycine	Mononaxy®, Naxy®, Monozeclar®, Zeclar®
Dirithromycine	Dynabac®
Erythromycine	Abboticine®, Egery®, Ery®, Erythrocline®
Josamycine	Josacine®
Midécamycine	Mosil®
Roxithromycine	Claramid®, Rulid®

Figure 7 : Liste des macrolides inhibiteurs enzymatiques à surveiller⁷⁴

Dénomination Commune Internationale	Spécialités
Clindamycine	Dalacine®
Lincomycine	Lincocyne®
Pristinamycine	Pyostacine®
Télithromycine	Ketek®

Figure 8 : Liste des macrolides apparentés inhibiteurs enzymatiques à surveiller⁷⁴

1-7-3 Dérivés de l'ergot de seigle et antirétroviraux^{64,74}

Par le même mécanisme d'inhibition enzymatique, l'association de certains antirétroviraux et d'un dérivé de l'ergot de seigle est contre-indiquée. En effet, en limitant l'élimination du vasoconstricteur de l'organisme ils en augmentent la concentration et exposent le sujet à un risque accru d'ischémie des extrémités.

Dénomination Commune Internationale	Spécialités
Amprenavir	Agenerase®
Atazanavir	Reyataz®
Darunavir	Prezista®
Indinavir	Crixivan®
Nelfinavir	Viracept®
Ritonavir	Norvir®
Tipranavir	Aptivus®

Figure 9 : Liste des inhibiteurs de la protéase du VIH à surveiller

1-7-4 Dérivés de l'ergot de seigle et triptans^{64,76}

L'ergotamine par voie orale, la dihydroergotamine par voie nasale et injectable, ainsi que le méthysergide (par extension) sont strictement contre-indiqués avec la prise de triptan du fait de leur synergie vasoconstrictrice.

On peut remarquer que la plupart de ces interactions concerne des médicaments indiqués dans le traitement des migraines : le pharmacien est donc invité à accroître sa vigilance chez le patient migraineux.

2- Analyse de cas déclarés en pharmacovigilance

Le centre de pharmacovigilance d'Angers couvre trois départements : le Maine-et-Loire, la Mayenne et la Sarthe.

Depuis 1990 on dénombre seulement cinq déclarations concernant un phénomène de Raynaud médicamenteux sur ce territoire. Afin de mieux comprendre leur analyse, il faut commencer par nous intéresser à la méthode employée par les services de pharmacovigilance.

2-1 Méthode d'imputabilité des effets indésirables médicamenteux utilisée en France⁷⁷

Les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) ont pour mission principale de collecter toutes les déclarations d'effet indésirable médicamenteux de leur secteur. Chaque cas est ensuite analysé et soumis à un système de cotation, dans le but de déterminer le lien de cause à effet entre chaque médicament administré et l'effet indésirable rencontré. Pour cela, l'utilisation d'une méthode d'imputabilité standardisée est nécessaire.

On distingue l'imputabilité intrinsèque qui repose sur des critères chronologiques et sémiologiques, de l'imputabilité extrinsèque qui se base exclusivement sur des données bibliographiques.

2-1-1 Cotation chronologique

On obtient un score d'imputabilité chronologique par l'analyse de trois critères :

- le délai entre l'administration du médicament et la survenue de l'effet indésirable ; il peut être *très suggestif* (choc anaphylactique 15 minutes après une injection par exemple) *incompatible* (médicament pris après l'apparition de l'effet) ou *compatible*.
- l'évolution de l'effet après l'arrêt du médicament ; elle peut être *suggestive* (régression à l'arrêt), *non concluante* (régression semblant spontanée ou liée à un traitement symptomatique) ou *non suggestive* (absence de régression d'un trouble pourtant réversible à l'arrêt).

- la réaction de l'organisme après réadministration du médicament étudié ; elle peut être *positive* (récidive), *négative* (absence de récidive) ou *nulle* en absence de réadministration.

Il y a alors quatre résultats possibles pour le score d'imputabilité chronologique :

- C₀ : incompatible
- C₁ : douteux
- C₂ : plausible
- C₃ : vraisemblable

2-1-2 Cotation sémiologique

On obtient un score d'imputabilité sémiologique par l'analyse de quatre critères :

- la sémiologie proprement dite qui peut être évocatrice ou non.
- l'existence d'un facteur favorisant (interaction médicamenteuse, maladie sous-jacente) pouvant majorer l'activité ou la toxicité de la molécule étudiée.
- l'existence d'une explication non médicamenteuse à l'évènement.
- la réalisation d'examens complémentaires spécifiques et fiables en faveur d'une incrimination du médicament dans la survenue de l'effet ; ce critère peut être *positif*, *négatif* ou *non disponible* (test non réalisé).

Il y a alors trois résultats possibles pour le score d'imputabilité sémiologique :

- S₁ : douteuse
- S₂ : plausible
- S₃ : vraisemblable

2-1-3 Imputabilité intrinsèque

La combinaison des cotations chronologique (C) et sémiologique (S) selon le tableau ci-dessous permet d'obtenir un score d'imputabilité intrinsèque I pour chaque médicament :

- I₀ : paraissant exclue
- I₁ : douteuse
- I₂ : plausible
- I₃ : vraisemblable
- I₄ : très vraisemblable

	S ₁	S ₂	S ₃
C ₀	I ₀	I ₀	I ₀
C ₁	I ₁	I ₁	I ₂
C ₂	I ₁	I ₂	I ₃
C ₃	I ₃	I ₃	I ₄

Figure 10 : Tableau de décision de l'imputabilité intrinsèque⁷⁷

2-1-4 Cotation bibliographique

L'étude des données bibliographiques reliant chaque médicament à l'effet indésirable déclaré permet entre autres d'intégrer la notion de nouveauté.

Cette cotation se décompose en quatre degrés :

- B₀ : effet jamais publié (utilisation exceptionnelle, donnant lieu à une future publication du cas analysé).
- B₁ : effet non décrit dans les ouvrages de référence.
- B₂ : effet non notoire, publié une ou deux fois, avec une sémiologie différente, un médicament voisin ou basé sur des données expérimentales.
- B₃ : effet notoire bien décrit dans au moins un ouvrage de référence.

2-2 Présentation et analyse des cas déclarés au CRPV d'Angers depuis 1990

2-2-1 Cas n°1 – Phénomène de Raynaud et β -bloquant

Le premier cas concerne l'apparition d'un phénomène de Raynaud le 23/06/1990 chez un homme de 52 ans.

Ce patient suivait le traitement suivant :

- Sintrom® 4 mg (acénocoumarol) : 1 par jour.
- Monicor LP® 40 mg (isosorbide) : 1 par jour du 16/06/1990 au 28/06/1990.
- Sectaral® 200 mg (acébutolol) : 1 par jour du 20/06/1990 au 23/06/1990.

Le β -bloquant a été arrêté le jour même et la guérison fut totale et sans séquelle.

Aucune autre information n'a été fournie au CRPV.

	Imputabilité intrinsèque	Imputabilité bibliographique
Sintrom®	I ₁	B ₁
Monicor LP®	I ₁	B ₁
Sectaral®	I ₂	B ₃

Figure 11 : Tableau résumant les imputabilités des médicaments pris par le patient n°1

L'analyse chronologique et sémiologique du cas permet de qualifier de plausible la responsabilité de Sectaral® dans la survenue du phénomène de Raynaud chez cet homme. De plus, on retrouve de nombreux incidents similaires suite à la prise de β -bloquant dans les ouvrages de référence.

Néanmoins, il nous faut préciser que la molécule concernée, en l'occurrence l'acébutolol, présente une cardiosélectivité⁶⁴ et de ce fait ne compte pas parmi les β -bloquants les plus fréquemment incriminés.

Les autres médicaments administrés (anti-vitamine K et vasodilatateur nitré) ne semblent pas impliqués dans la survenue du phénomène de Raynaud chez ce patient.

2-2-2 Cas n°2 – Phénomène de Raynaud en soins intensifs

Ce second cas date de 1994. Il s'agit d'un homme de 51 ans qui a présenté un phénomène de Raynaud le 13/10/1994 lors d'une hospitalisation.

Ce patient suivait le traitement suivant :

- Amiklin® 500mg (amikacine) : 600 mg IV par 24 h jusqu'au 12/10/1994.
- Clamoxyl® 1g (amoxicilline) : 3 g IV par 24 h du 12 au 19/10/1994.
- Ciflox® 200mg/100mL (ciprofloxacine) : 400 mg IV par 24 h du 12 au 19/10/1994.
- Glypressine® 1mg/5mL (terlipressine) : 12 mg IV par 24 h du 12 au 13/10/1994.

Dans les antécédents figurent une cirrhose hépatique ainsi qu'un méléna.

Le phénomène de Raynaud a évolué vers une guérison sans séquelle.

	Imputabilité intrinsèque	Imputabilité bibliographique
Amiklin®	I ₁	B ₁
Clamoxyl®	I ₁	B ₁
Ciflox®	I ₁	I ₁
Glypressine®	I ₂	B ₃

Figure 12 : Tableau résumant les imputabilités des médicaments pris par le patient n°2

L'analyse chronologique et sémiologique du cas permet de qualifier de plausible la responsabilité de Glypressine® dans la survenue du phénomène de Raynaud chez cet homme. Il s'agit d'un analogue de la vasopressine réservé à l'usage hospitalier. On l'utilise en soins intensifs dans le traitement d'urgence des hémorragies digestives consécutives à une rupture de varice œsophagienne. En effet la terlipressine permet la vasoconstriction du réseau portal mais aussi l'augmentation de la pression artérielle et paradoxalement le ralentissement du rythme cardiaque⁶⁴.

En outre, la cotation bibliographique la plus haute a été attribuée à ce médicament, indiquant la description d'au moins un cas similaire dans la littérature.

Les autres médicaments administrés (antibiotiques) ne semblent pas impliqués dans la survenue du phénomène de Raynaud chez ce patient.

2-2-3 Cas n°3 – Phénomène de Raynaud et interféron

Pour cette troisième déclaration, les informations recueillies sont davantage détaillées. Un homme âgé de 40 ans a présenté un phénomène de Raynaud le 15/12/1998 avec les symptômes suivants : cinquième doigt de la main gauche froid et douloureux à la pression, dysesthésie du pouce gauche et ischémie des extrémités.

Le patient suivait le traitement suivant :

- Viraféron® (interféron α -2b) : 6 mUI SC 3 fois par semaine du 02/02/1998 au 18/01/1999.
- Ribavirine : 1 g par jour du 28/04/1998 au 18/01/1999.
- Prozac® 20mg (fluoxétine) : posologie non renseignée, depuis mai 1998.
- Mantadix® 100 mg (amantadine) : 4 par jour du 25/08/1998 au 18/01/1999.

Cet homme était traité pour une hépatite C chronique diagnostiquée en octobre 1997 ainsi que pour un syndrome dépressif.

Aucune douleur articulaire ou musculaire, aucune éruption cutanée n'a été observée à l'examen clinique général.

L'exploration vasculaire a mis en évidence un refroidissement relatif et une dysesthésie des extrémités avec notamment une manœuvre d'Allen positive, témoin de lésions artérielles distales.

Les analyses biologiques ont révélé une NFS normale (écartant une hémopathie) ainsi que l'absence de cryoglobuline. L'origine thyroïdienne a également été rejetée.

Le phénomène de Raynaud était toujours présent lors de la déclaration en mars 1999.

	Imputabilité intrinsèque	Imputabilité bibliographique
Ribavirine	I ₁	B ₁
Prozac®	I ₁	B ₁
Mantadix®	I ₁	I ₁
Viraféron®	I ₁	B₂

Figure 13 : Tableau résumant les imputabilités des médicaments pris par le patient n°3

Aucun médicament ne semble clairement responsable de l'apparition du phénomène de Raynaud chez ce patient. Cependant plusieurs cas d'aggravation ou de déclenchement de

phénomène de Raynaud par IFN- α ont été publiés malgré le fait que le mécanisme toxique de ces molécules sur les vaisseaux soit inconnu.

Le CRPV a donc suspecté l'induction du vasospasme par Viraféron®, compliqué par la suite de microthromboses distales.

2-2-4 Cas n°4 – Phénomène de Raynaud et polémique sur la vaccination contre l'hépatite B

Cette notification datée de 2001 concerne une jeune femme de 24 ans. En février 1997, une polyarthrite rhumatoïde (PAR) lui a été diagnostiquée. Préalablement, elle avait présenté un phénomène de Raynaud le 7/03/1996.

La patiente ne prenait alors aucun traitement mais suivait le schéma vaccinal suivant :

- Vaccin DTP Pasteur® (vaccin diphtérique, tétanique, poliomyélitique) : 1 injection IM le 6/02/1996.
- Vaccin Genhevac B Pasteur ® (vaccin contre l'hépatite B) : 1 injection IM le 6/02/1996, 1 injection IM en février 1996, 1 injection IM le 11/09/1996.

La patiente souffrait toujours de crises à date de la déclaration (2001).

	Imputabilité intrinsèque	Imputabilité bibliographique
Vaccin DTP Pasteur®	I ₁	B ₁
Genhevac B Pasteur ®	I ₁	B₂

Figure 14 : Tableau résumant les imputabilités des médicaments pris par le patient n°4

Nous avons vu précédemment que chez 10 à 20 % des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde on retrouvait un syndrome de Raynaud. La relation de cause à effet étudiée dans ce cas ne concerne donc pas directement le phénomène de Raynaud mais bien la polyarthrite rhumatoïde à laquelle il est associé.

L'implication de chacun des deux vaccins dans le déclenchement de la maladie semble très peu probable. Néanmoins on retrouve des cas similaires dans la littérature : il s'agit de la grande polémique sur la vaccination contre l'hépatite B.

En 1992, l'OMS recommande la vaccination aux nourrissons et adolescents. Deux ans plus tard, elle est alors intégrée au calendrier vaccinal français et une campagne de vaccination est

même lancée dans les collèges. De grands moyens de communication ont été mis en œuvre, si bien que de nombreux Français, appartenant à la population cible ou non, ont reçu les injections. Peu à peu, les services de pharmacovigilance ont commencé à collecter des déclarations concernant l'apparition de diverses pathologies semblant liées au vaccin, donnant lieu à une grande controverse. Par la suite, la campagne de vaccination dans les collèges fut suspendue en 1998 et la population se mit à croire que le vaccin était plus dangereux que la maladie qu'il prévenait.

Depuis le début des années 1980 et jusqu'en 2005, on estime à 33 millions le nombre de Français ayant reçu au moins une injection du vaccin. Parallèlement, la pharmacovigilance a relevé, entre autres, 1139 cas de sclérose en plaques et 109 cas de polyarthrite rhumatoïde.

Sur la déclaration de pharmacovigilance étudiée, on peut lire la mention « dossier REVABH ». Il s'agit d'une association créée en 1997 ayant pour objectif d'obtenir la reconnaissance du statut de victime ainsi que des indemnisations pour les personnes atteintes de pathologies post-vaccination contre l'hépatite B.

Les quelques études ayant abouti à des résultats significatifs à ce jour ne permettent pas d'affirmer ou d'infirmer clairement l'implication du vaccin contre l'hépatite B dans la survenue des pathologies auto-immunes citées⁷⁸.

En mars 2000, des analyses biologiques ont retrouvé une CRP > 40mg/L, témoin d'une pathologie inflammatoire, ainsi qu'un antigène HLA B 27 positif. La présence de cet antigène constituerait un terrain prédisposant aux spondylarthropathies.

Il serait finalement question dans ce cas, non pas d'une polyarthrite rhumatoïde mais d'une spondylarthropathie. Ce terme regroupe des pathologies (spondylarthrite ankylosante, arthrite juvénile...) pour lesquelles aucun lien avec le vaccin anti-hépatite B n'a été clairement évoqué. En outre les spondylarthropathies ne font partie ni des facteurs étiologiques, ni des facteurs favorisant le phénomène de Raynaud. La coexistence des deux pathologies semble fortuite et l'implication du vaccin peu probable.

2-2-5 Cas n°5 – Le paradoxe du sartan

La dernière déclaration effectuée au CRPV angevin concerne une femme de 48 ans. Elle a présenté le 10/04/2005 des manifestations du phénomène de Raynaud au niveau des mains et des pieds. Les crises ont duré plusieurs heures.

Elle suivait le traitement suivant :

- Stédiril® (éthinyloestradiol 50µg / norgestrel 0,5 mg) : 1 comprimé par jour jusqu'au 6/04/2005.
- Olmetec® (olmésartan) : 20 mg par jour du 8/04/2005 au 3/05/2005.
- Olmetec® (olmésartan) : 40 mg par jour du 4/05/2005 au 10/05/2005.
- Olmetec® (olmésartan) : 20 mg par jour du 11/05/2005 au 19/05/2005.

La patiente avait déjà présenté des manifestations du phénomène de Raynaud antérieurement, mais uniquement au niveau d'une main et par temps froid.

Dans ses antécédents on trouve également une hypertension artérielle sévère ainsi qu'une rétinopathie avec baisse de l'acuité visuelle.

Le traitement de l'hypertension par olmésartan a donc été instauré le 8/04/2005. Les manifestations sont apparues deux jours après.

La posologie a ensuite été augmentée. La patiente a alors observé une aggravation de son phénomène de Raynaud incitant le prescripteur à revenir à la posologie antérieure.

Après l'arrêt du traitement, la patiente n'a plus présenté de manifestations.

Elle a été mise sous inhibiteur calcique et inhibiteur de l'enzyme de conversion.

	Imputabilité intrinsèque	Imputabilité bibliographique
Stédiril®	I ₁	B ₁
Olmetec® (olmésartan)	I ₁	B ₁

Figure 15 : Tableau résumant les imputabilités des médicaments pris par le patient n°5

La pilule contraceptive ne semble pas impliquée dans la survenue des manifestations observées. L'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II n'obtient pas de cotation plus significative, néanmoins la chronologie des événements peut nous interpeller. Cette situation met en lumière un paradoxe. En effet, une étude sur le losartan⁵⁸ tend à montrer une certaine efficacité sur la réduction de la fréquence et de la sévérité des vasospasmes, tandis que ce cas pose la question de l'aggravation d'une maladie de Raynaud préexistante.

3- Relevé de publications diverses

L'analyse des cas de phénomènes de Raynaud iatrogènes déclarés dans la région des Pays-de-la-Loire illustre la liste des molécules souvent impliquées dans de telles manifestations (β -bloquants, vasoconstricteurs, interférons). Mais elle met également en lumière d'autres médicaments, comme le losartan, qui n'ont fait l'objet d'aucune publication et d'aucune mise en garde auprès des professionnels de santé. Se pose alors une question : existe-t'il d'autres molécules commercialisées en France impliquées dans la survenue ou l'aggravation d'un phénomène de Raynaud ?

Dans cette troisième partie, un relevé d'articles publiés sur ce sujet sera effectué.

3-1 Clonidine^{64,79}

La clonidine, commercialisée sous le nom de Catapressan®, est un antihypertenseur d'action central. Au début de son utilisation dans les années 1960, un symposium tenu en Grande-Bretagne a permis de mettre en évidence cinq cas de phénomène de Raynaud déclenchés à la suite d'un traitement par clonidine. Il est à noter que son action sympathomimétique α -2 entraîne une diminution de la pression artérielle périphérique mais que, paradoxalement, lorsqu'elle est injectée rapidement en intraveineuse, elle peut provoquer un rebond hypertensif. Cette manipulation serait-elle à l'origine des vasospasmes décrits ou s'agit-il d'une toxicité vasculaire propre à la molécule et de mécanisme inconnu ? Toujours est-il que la maladie de Raynaud fait désormais partie des terrains particuliers nécessitant des précautions d'emploi lors de l'administration de clonidine.

3-2 Citalopram et fluoxétine^{56,80,81}

Le citalopram (Seropram®) et la fluoxétine (Prozac®) font partie de la grande famille des antidépresseurs. Leur mode d'action est identique : ils inhibent sélectivement la recapture de la sérotonine, neuromédiateur impliqué dans la régulation de l'humeur.

Dans la première partie de cette thèse, nous avons vu que certaines études ont montré une diminution de la fréquence et de la sévérité des crises chez des patients souffrant de la forme primaire, traités par fluoxétine. De même, l'escitalopram semble améliorer leur qualité de vie.

Mais deux articles viennent contredire ces faits.

Un cas de phénomène de Raynaud survenu sept jours après l'instauration d'un traitement par escitalopram a été décrit récemment. Après son arrêt, aucune autre crise n'est survenue.

Notons que des cas similaires ont été rapportés avec du citalopram, ainsi qu'une augmentation de la fréquence et de la gravité des crises sous fluvoxamine.

De même en 1996, une femme dépressive, sans antécédents, a été mise sous fluoxétine. Quatre jours après l'augmentation de la dose quotidienne, elle a développé un phénomène de Raynaud bilatéral qui régressa après l'arrêt du traitement. Une tentative de réintroduction donna le même effet, pendant une période pourtant peu propice au déclenchement d'une crise (été très chaud). Ayant retrouvé un taux de cholestérol élevé chez cette patiente, les auteurs ont alors suggéré que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine se comportaient différemment selon le terrain vasculaire : vasodilatateurs sur un endothélium sain et vasoconstricteur sur un endothélium pathologique (hypercholestérolémie, hypertension...). Cette hypothèse pourrait expliquer les effets paradoxaux de ces molécules sur les phénomènes de Raynaud.

3-4 Ciclosporine^{64,82,30}

La ciclosporine est un immunosuppresseur inhibant la production d'interleukines par les lymphocytes CD4, utilisé dans le traitement de pathologies auto-immunes comme le psoriasis ou encore suite aux transplantations pour limiter le risque de rejet du greffon.

En 2005 un jeune Turc de 17 ans traité depuis un mois par ciclosporine pour une glomérulopathie a développé des manifestations ischémiques au niveau des doigts. Après avoir écarté toutes les explications possibles l'équipe médicale a conclu à un phénomène de Raynaud iatrogène.

Il est reconnu que la ciclosporine entraîne de nombreux effets : elle augmente l'agrégation plaquettaire, induit une diminution du flux sanguin (y compris dans le réseau microcirculatoire) et provoque des vasospasmes du système rénal. Autant d'arguments pour expliquer le lien de cause à effet entre la prise du médicament et la survenue du syndrome de Raynaud. Cependant, à ce jour, le mécanisme exact reste sombre : serait-ce lié à sa toxicité rénale responsable d'une HHcy ?

3-5 Médicaments de chimiothérapie

On connaît déjà, et ce depuis les années 1980, l'implication de la triple association vinblastine-bléomycine-cisplatine dans la survenue de syndromes de Raynaud⁶⁸. Mais d'autres molécules cytotoxiques pourraient bien venir allonger cette liste.

3-5-1 UFT : uracile et tegafur^{64,83}

Association d'antimétabolites, l'UFT® constitue le traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique. On rapporte le cas d'une femme traitée par cette chimiothérapie qui, peu de temps après l'introduction de ces deux molécules dans son protocole, a présenté un phénomène de Raynaud sur tous les doigts et orteils. Quinze jours après la fin de son traitement, les symptômes avaient disparu. En tant que molécule à effet cytotoxique prédominant, le tegafur a été plus fortement suspecté que l'uracile mais aucun mécanisme n'a pu être mis en évidence. Néanmoins, diverses hypothèses ont été avancées : lésion de l'endothélium vasculaire, altération de la coagulation ou encore de l'agrégation plaquettaire.

3-5-2 Vincristine⁸⁴

Un enfant de 14 ans souffrant d'une tumeur cérébrale a subi des injections répétées de vincristine. Il a alors développé un syndrome de Raynaud compliqué de nécroses distales. Après réduction des doses de vincristine administrées et l'ajout d'un inhibiteur calcique, le phénomène fut enrayé.

Notons que la vincristine fait partie de la famille des alcaloïdes de la pervenche, tout comme la vinblastine, que nous avons déjà évoquée antérieurement.

3-6 Sulfasalazine^{64,85}

Dans les années 1980, on retrouve le cas d'un homme traité par sulfasalazine sur une période de huit ans pour une rectocolite. Trois ans après l'initiation de ce traitement, il a commencé à présenter des crises typiques du phénomène de Raynaud. Ces crises se sont reproduites à de nombreuses reprises, et ce pendant cinq ans. La guérison de l'acrosyndrome survint huit

semaines après l'arrêt de la sulfasalazine et par deux fois des essais de réintroduction ont été menés, conduisant inéluctablement à l'apparition de nouvelles crises.

La sulfasalazine, indiquée notamment dans le traitement des MICI (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin), se compose de deux molécules : l'acide 5-aminosalicylique, responsable de l'activité immunosuppressive et anti-inflammatoire, et son transporteur, la sulfapyridine. Bien qu'il présente de nombreux effets indésirables, pour la plupart liés au sulfamide, aucun mécanisme n'explique à l'heure actuelle la toxicité vasculaire de ce médicament.

3-7 Amphotéricine B^{64,86}

Antifongique incontournable, l'amphotéricine B (Fungizone®) peut être utilisée par voie intraveineuse pour traiter des mycoses systémiques ou encore la méningo-encéphalite amibienne primitive, ainsi que par voie orale (candidoses buccales) et locale (candidose cutanéomuqueuse).

En 1997, trois cas de phénomènes de Raynaud sous amphotéricine B dans un service d'oncologie pédiatrique furent publiés. Administrée par voie intraveineuse ou par inhalation, cette molécule a provoqué des manifestations douloureuses ischémiques chez trois enfants. Les auteurs ont noté une meilleure tolérance lors de l'utilisation de la forme liposomale de l'amphotéricine B, qui réduit les risques néphrotoxiques habituellement liés à cet antifongique.

Conclusion

Depuis plus de 150 ans, la définition du phénomène de Raynaud, rédigée pour la première fois par le médecin du même nom, n'a eu de cesse de s'enrichir.

Selon les sources, 2 à 12% de la population française seraient concernée par cette pathologie vasculaire.

Caractérisé le plus souvent par la succession de trois phases de décoloration et recoloration des extrémités, le phénomène de Raynaud peut être de deux types. En effet, on distingue la maladie de Raynaud, forme primaire et idiopathique, la plus fréquemment rencontrée, et le syndrome de Raynaud. Ce dernier peut témoigner d'une maladie systémique ou artérielle, résulter d'une exposition professionnelle, toxique ou encore médicamenteuse.

Classés parmi les acrosyndromes vasculaires dystoniques aux côtés de l'érythermalgie et des acrocyanoses, les phénomènes de Raynaud ont suscité de nombreuses hypothèses quant à leur physiopathologie. Hyperactivité du système sympathique, anomalie des récepteurs α vasculaires ou β_2 adrénergiques, dysfonctionnement ou carence en substances vasodilatatrices : aucune de ces théories ne s'impose clairement.

Allen et Brown ont fortement contribué à la méthodologie diagnostique, en énonçant notamment des critères permettant au clinicien de distinguer la forme primaire de la forme secondaire du phénomène de Raynaud. Nous avons également vu l'importance de l'interrogatoire et de l'examen clinique ainsi que la nécessaire pratique d'une capillaroscopie pour écarter la sclérodémie, pathologie la plus fréquemment associée à ce syndrome.

Dans la plupart des cas, de simples mesures de protection contre le froid permettent de limiter la fréquence et la gravité des crises. En sus de ces recommandations, le pharmacien pourra, à l'officine, suggérer au patient d'envisager l'arrêt de sa consommation tabagique mais également lui déconseiller l'automédication par des vasoconstricteurs. Néanmoins, lorsque la situation l'exige, un traitement médicamenteux par vasodilatateur peut être instauré, les inhibiteurs calciques étant en première ligne. Phytothérapie, homéopathie, carbothérapie : notons qu'il existe des alternatives thérapeutiques. En outre, depuis quelques années, de nombreuses études tentent de démontrer l'intérêt d'autres molécules dans le traitement des phénomènes de Raynaud.

Responsables de l'apparition du syndrome de Raynaud ou de son aggravation, certains médicaments comme les β -bloquants ou les triptans sont clairement contre-indiqués en cas d'antécédents. Par l'analyse de cinq cas de phénomènes de Raynaud iatrogènes déclarés au centre de pharmacovigilance d'Angers, nous avons pu illustrer mais aussi élargir la liste des molécules suspectes. Un relevé d'articles scientifiques publiés sur le sujet nous a permis de conforter cet aspect.

Ce travail constitue donc une base de réflexion : un recensement et une analyse détaillée des déclarations de pharmacovigilances sur le sujet au niveau national semblent primordiaux. Dans un contexte de scandales sanitaires et de suspicions autour du médicament, il paraît judicieux d'éclaircir le potentiel iatrogénique de notre pharmacopée.

Annexes

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

Date de création : décret du 15 juillet 1980

Dernière mise à jour : Décret du 6 novembre 1995

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies
<p>- A -</p> <p>Affections ostéo-articulaires confirmées par des examens radiologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - arthrose du coude comportant des signes radiologiques d'ostéophytoses ; - ostéonécrose du semi-lunaire (maladie de Kienböck) ; - ostéonécrose du scaphoïde carpien (maladie de Kølher). <p>Troubles angioneurotiques de la main, prédominant à l'index et au médus, pouvant s'accompagner de crampes de la main et de troubles prolongés de la sensibilité et confirmés par des épreuves fonctionnelles objectivant le phénomène de Raynaud.</p>	<p>5 ans</p> <p>1 an</p> <p>1 an</p> <p>1 an</p>	<p>Travaux exposant habituellement aux vibrations transmises par :</p> <p>a) Les machines-outils tenues à la main, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les machines percutantes, telles que les marteaux piqueurs, les burineurs, les bouchardeuses et les fouloirs ; - les machines rotopercutantes, telles que les marteaux perforateurs, les perceuses à percussion et les clés à choc ; - les machines rotatives, telles que les polisseuses, les meuleuses, les scies à chaîne, les tronçonneuses et les débroussailleuses ; - les machines alternatives, telles que les ponceuses et les scies sauteuses ; <p>b) Les outils tenus à la main associés à certaines machines précitées, notamment dans des travaux de burinage ;</p> <p>c) Les objets tenus à la main en cours de façonnage, notamment dans les travaux de meulage et de polissage et les travaux sur machine à rétreindre.</p>
<p>- B -</p> <p>Affections ostéo-articulaires confirmées par des examens radiologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - arthrose du coude comportant des signes radiologiques d'ostéophytose ; - ostéonécrose du semi-lunaire (maladie de Kienböck) ; - ostéonécrose du scaphoïde carpien (maladie de Kølher). 	<p>5 ans</p> <p>1 an</p> <p>1 an</p>	<p>Travaux exposant habituellement aux chocs provoqués par l'utilisation manuelle d'outils percutants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - travaux de martelage, tels que travaux de forge, tôlerie, chaudronnerie et travail du cuir ; - travaux de terrassement et de démolition ; - utilisation de pistolets de scellements ; - utilisation de clouteuses et de riveteuses.
<p>- C -</p> <p>Atteinte vasculaire cubito-palmaire en règle unilatérale (syndrome du marteau hypothénar) entraînant un phénomène de Raynaud ou des manifestations ischémiques des doigts confirmée par l'artériographie objectivant un anévrisme ou une thrombose de l'artère cubitale ou de l'arcade palmaire superficielle.</p>	<p>1 an (sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans)</p>	<p>Travaux exposant habituellement à l'utilisation du talon de la main en percussion directe itérative sur un plan fixe ou aux chocs transmis à l'éminence hypothénar par un outil percuté ou percutant.</p>

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

Date de création : décret du 22 mai 1973

Dernière mise à jour : décret du 19 août 1993

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies
<p>A - Affections ostéo-articulaires confirmées par des examens radiologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - arthrose du coude comportant des signes radiologiques d'ostéophytose ; - ostéonécrose du semi-lunaire (maladie de Kienböck) ; - ostéonécrose du scaphoïde carpien (maladie de K�lher). <p>Troubles angioneurotiques de la main, prédominant à l'index et au médius, pouvant s'accompagner de crampes de la main et de troubles prolongés de la sensibilité et confirmés par des épreuves fonctionnelles.</p>	<p>5 ans</p> <p>1 an</p> <p>1 an</p> <p>1 an</p>	<p>Travaux exposant habituellement aux vibrations transmises par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les machines-outils tenues à la main, notamment : les machines percutantes, telles que les marteaux piqueurs, les burineurs, les machines roto-percutantes, telles que les marteaux perforateurs, les machines rotatives, telles que les meuleuses, les scies à chaîne, les taille-haies, les d�broussaillouses portatives, les tondeuses, les motohoues, les motoculteurs munis d'un outil rotatif, les machines alternatives, telles que les ponceuses et les scies sauteuses ; - Les outils associés à certaines des machines précitées, notamment dans les travaux de burinage ; - Les objets en cours de façonnage, notamment dans les travaux de meulage et de polissage et les travaux sur machine à rétreindre.
<p>B - Affections ostéo-articulaires confirmées par des examens radiologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - arthrose du coude comportant des signes radiologiques d'ostéophytose ; - ostéonécrose du semi-lunaire (maladie de Kienb�ock) ; - ostéonécrose du scapho�ide carpien (maladie de K�lher). 	<p>5 ans</p> <p>1 an</p> <p>1 an</p>	<p>Travaux exposant habituellement aux chocs provoqués par l'utilisation manuelle d'outils percutants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - travaux de martelage ; - travaux de terrassement et de démolition ; - utilisation de pistolets de scellement ; - utilisation de sécateurs pneumatiques.
<p>C - Atteinte vasculaire cubito-palmaire en règle unilatérale (syndrome du marteau hypothénar) entraînant un phénomène de Raynaud ou des manifestations ischémiques des doigts confirmée par l'artériographie objectivant un anévrisme ou une thrombose de l'artère cubitale ou de l'arcade palmaire superficielle.</p>	<p>1 an (sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans).</p>	<p>Travaux exposant habituellement à l'utilisation du talon de la main en percussion directe itérative sur un plan fixe ou aux chocs transmis à l'éminence hypothénar par un outil percuté ou percutant.</p>

Annexe 3 : Fiche de déclaration de pharmacovigilance – Cas n°1

SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

Fiche N° : AN9000136(0)

N° Local :

Centre de : ANGERS

Dossier :

Type : Effet indésirable

Date de notification : 28/09/1990

Date dernière information : 28/09/1990

PATIENT

Age : 52 ans

Sexe : M

Taille :

Poids :

Antécédent(s) :

Cause(s) de décès :

EFFET(S) INDESIRABLE(S)

Gravité : NG

Date de survenue	Code	Libellé (MedDRA LLT)	Evolution
23/06/1990	10037915	Maladie de type Raynaud	Guérison sans séquelle

MEDICAMENT(S)

SECTRAL 200 mg, comprimé pelliculé

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délai surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	ORL	1 DF	1 Jour(s)		23/06/1990	3 j				2	2	3	2	Suspect

Indication(s)

SINTROM 4 mg, comprimé quadrisécable

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délai surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	ORL	.7 DF	1 Jour(s)							1	1	1	1	Concomitant

Indication(s)

MONICOR L P 40 mg, gélule à libération prolongée

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délai surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	ORL	1 DF	1 Jour(s)		28/06/1990	12 j				1	1	1	1	Concomitant

Indication(s)

COMMENTAIRES

Description du cas:

Commentaires du notificateur :

Antécédent du patient :

Annexe 4 : Fiche de déclaration de pharmacovigilance – Cas n°2

SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

Fiche N° : AN9400159(0) N° Local : Centre de : ANGERS
 Dossier : Complet Type : Effet indésirable
 Date de notification : 15/12/1994 Date dernière information : 28/07/1997

PATIENT

Age : 51 ans Sexe : M Taille : Poids :
 Antécédent(s) : Cirrhose du foie sans mention d'alcool (Cirrhose hépatique), Méléna (Méléna)
 Cause(s) de décès :

EFFET(S) INDESIRABLE(S)

Gravité : NG

Date de survenue	Code	Libellé (MedDRA LLT)	Evolution
13/10/1994	10037915	Maladie de type Raynaud	Guérison sans séquelle

MEDICAMENT(S)

GLYPRESSINE 1 mg/5 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral IV														
Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délai surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	IV	12 mg	Jour (s)	12/10/1994	13/10/1994	24 h	2 j	arrêt	3	2	2	3	2	Suspect
Indication(s)														

CIFLOX 200 mg/100 ml, solution injectable pour perfusion														
Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délai surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	IV	400 mg	Jour (s)	12/10/1994	19/10/1994	8 j	2 j	D=	3	1	1	1	1	Concomitant
Indication(s)														

CLAMOXYL 1 g, poudre pour préparation injectable														
Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délai surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	IV	3 g	Jour (s)	12/10/1994	19/10/1994	8 j	2 j	D=	3	1	1	1	1	Concomitant
Indication(s)														

AMIKLIN 500 mg, lyophilisat et solution pour préparation injectable (IM ou IV)														
Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délai surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	IV	600 mg	Jour (s)		12/10/1994			Inc.	3	1	1	1	1	Concomitant
Indication(s)														

COMMENTAIRES

Description du cas:

Commentaires du notificateur :

Antécédent du patient :

Annexe 5 : Fiche de déclaration de pharmacovigilance – Cas n°3

SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

Fiche N° : AN9900083(0)

N° Local :

Centre de : ANGERS

Dossier : Complet

Type : Effet indésirable

Date de notification : 24/03/1999

Date dernière information : 09/04/1999

PATIENT

Age : 40 ans

Sexe : M

Taille :

Poids : 71 kg

Antécédent(s) : Hépatite chronique(Hépatite chronique), Hépatite virale(Hépatite virale)

Cause(s) de décès :

EFFET(S) INDESIRABLE(S)

Gravité : NG

Date de survenue	Code	Libellé (MedDRA LLT)	Evolution
15/12/1998	10037912	Syndrome de Raynaud	Sujet non encore rétabli

MEDICAMENT(S)

PROZAC 20 mg, gélule

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délai surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	ORL			26/05/1998			6 mois	Inc.	4	1	1	1	1	Suspect

Indication(s)

Dépression

MANTADIX 100 mg, gélule

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délai surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	ORL	200 mg	2 Jour(s)	25/08/1998	18/01/1999	4 mois	3 mois	Inc.	4	1	1	1	1	Suspect

Indication(s)

Hépatite virale

VIRAFERON 3.10X6 UI/ml, lyophilisat en flacon et solution pour usage parentéral (SC, IM)

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délai surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	SC	6 MUI	3 Semaine(s)	02/02/1998	18/01/1999	11 mois	10 mois	Inc.	4	1	1	2	1	Suspect

Indication(s)

Hépatite virale

RIBAVIRINE

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délai surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	ORL	1 g	1 Jour(s)	28/04/1998	18/01/1999	8 mois	7 mois	Inc.	4	1	1	1	1	Suspect

Indication(s)

Hépatite virale

COMMENTAIRES

Description du cas:

Histoire de la maladie

Patient traité pour une hépatite C chronique (VHC1b) découverte en octobre 97, par Viraféron, Ribavirine, Mantadix. Au cours du mois de décembre 98, ce patient a présenté un acrosyndrome avec 5ème doigt de la main gauche froid et douloureux à la pression ; dysesthésie du pouce gauche ; ischémie vasculaire des extrémités.

Edité le: 27/08/2012

Page 5 de 6

Examen clinique

Pas de purpura vasculaire, ni d'éruption cutanée, ni de douleur articulaire ou musculaire

Examens biologiques et complémentaires

NFS normale ; pas de cryoglobuline le 20/11/98 ; pas de dysthyroïdie

Avant traitement, ALAT 1,5 N et Ac antinucléaires à + 1/500 avec aspect moucheté de la fluorescence

Exploration vasculaire : refroidissement relatif, dysesthésies des extrémités

Test d'Allen confirme la présence de lésions artérielles distales. Enregistrement des flux par pléthysmographie digitale montre une bonne réserve de dilatation à chaud mais confirme la présence de lésions artériolaires sur la 3ème phallange des doigts.

Etiologie suspectée : induction et vasospasme par Interféron ? Vraisemblablement compliqué de microthromboses distales en voie de récupération.

Evolution et traitement symptomatique

Réchauffement des doigts conseillé

Commentaires du notificateur :

Antécédent du patient :

Annexe 6 : Fiche de déclaration de pharmacovigilance – Cas n°4

SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

Fiche N° : AN0100077(0) N° Local : Centre de : ANGERS
 Dossier : Complet Type : Effet indésirable
 Date de notification : 08/02/2001 Date dernière information : 05/03/2002

PATIENT

Age : 24 ans Sexe : F Taille : Poids :
 Antécédent(s) :
 Cause(s) de décès :

EFFET(S) INDESIRABLE(S)

Gravité : G (Incapacité ou invalidité)

Date de survenue	Code	Libellé (MedDRA LLT)	Evolution
17/02/1997	10036033	Polyarthrite généralisée	Sujet non encore rétabli
07/03/1996	10037915	Maladie de type Raynaud	Sujet non encore rétabli

MEDICAMENT(S)

VACCIN GENHEVAC B PASTEUR, vaccin contre l'hépatite B, suspension injectable IM

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délai surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	IM			06/02/1996	11/09/1996	7 mois	4 sem	Inc.	3	1	1	2	1	Suspect

Indication(s)

Vaccination prophylactique

VACCIN D T P PASTEUR, VACCIN DIPHTERIQUE, TETANIQUE, POLIOMYELITIQUE, suspension injectable

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délai surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	IM			06/02/1996			4 sem	Inc.	3	1	1	1	1	Suspect

Indication(s)

Vaccination prophylactique

COMMENTAIRES

Description du cas:

HISTOIRE DE LA MALADIE

Dossier REVABH 1134

Injection - 1 - 06/02/96

2 - 03/96

3 - 11/09/96

PAR apparue et diagnostiquée en février 1997, mais précédée par la survenue le 7/3/96 d'un syndrome de Raynaud

EXAMENS BIOLOGIQUES ET COMPLEMENTAIRES

Mars 2000 : HLA B 27 positif

CRP > 40mg/l (N<5mg/l)

Commentaires du notificateur :

Antécédent du patient :

Annexe 7 : Fiche de déclaration de pharmacovigilance – Cas n°5

SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

Fiche N° : AN0500383 (0) N° Local : Centre de : ANGERS
 Dossier : Complet Type : Effet indésirable
 Date de notification : 10/08/2005 Date dernière information : 08/09/2005

PATIENT

Age : 48 ans Sexe : F Taille : 165 cm Poids : 55 kg
 Antécédent(s) : Rétinopathie diabétique (Rétinopathie diabétique), Hypertension essentielle, non précisée (Hypertension artérielle essentielle), Syndrome de Raynaud (Syndrome de Raynaud)
 Cause(s) de décès :

EFFET(S) INDESIRABLE(S)

Gravité : NG

Date de survenue	Code	Libellé (MedDRA LLT)	Evolution
10/04/2005	10037915	Maladie de type Raynaud	Guérison sans séquelle

MEDICAMENT(S)

OLMETEC

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délaï surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	ORL			08/04/2005	19/05/2005	5 sem	3 j	arrêt	3	2	1	1	1	Suspect

Indication(s)

STEDIRIL, comprimé enrobé

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délaï surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	ORL	1 DF	1 Jour(s)		06/04/2005			arrêt	3	1	1	1	1	Concomitant

Indication(s)

COMMENTAIRES

Description du cas:

HISTOIRE DE LA MALADIE

La patiente présente une hypertension artérielle sévère, non traitée, avec rétinopathie secondaire et baisse de l'acuité visuelle. Elle est traitée par OLMETEC à partir du 8/4. Le 10/4 apparaissent au niveau des mains et des pieds des manifestations de syndrome de Raynaud qui durent plusieurs heures par jour. On note que la patiente avait déjà présenté de telles manifestations ultérieurement mais uniquement au niveau des doigts de la main au froid.

EVOLUTION ET TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Afin de mieux contrôler l'HTA, la posologie d'OLMETEC est augmentée. Se produit alors une majoration du syndrome de Raynaud qui nécessite de revenir à une posologie inférieure d'OLMETEC. Après l'arrêt, les manifestations de syndrome de Raynaud disparaissent. La patiente est mise sous IEC et inhibiteur calcique

COMPLEMENT D'INFORMATION SUR LES MEDICAMENTS

L'OLMETEC est débuté le 8/4 à la dose de 20mg (1DF par jour) jusqu'au 3/5. La posologie est augmentée à partir du 4/5 à 40mg (1DF par jour) jusqu'au 10/5. A partir du 11/5, elle est diminuée à 20mg. Le 19/5, l'OLMETEC 20mg est arrêté.

Commentaires du notificateur :

Antécédent du patient :

Bibliographie

- ¹ MARICQ H., CARPENTIER P., WEINRICH M. et al., Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: a 5 region comparison. *The Journal of Rheumatology*, 1997, 24(5), 879-889.
- ² PLANCHON B., PISTORIUS M., Les acrosyndromes : guide pratique. Vélizy-Villacoublay : Doin Initiatives Santé, 1998. Chap 2, Aspects cliniques – acrosyndromes dystoniques, p. 15-37.
- ³ CARPENTIER P.H., JIGUET M., BIRO C. et al., Prévalence et facteurs de risque du phénomène de Raynaud dans la population générale. *La Revue de Médecine Interne*, 1992, 13,6 (Suppl 1),120.
- ⁴ GAYRAUD M., Review Raynaud's phenomenon. *Joint Bone Spine*, 2007, 74, 1-8.
- ⁵ KONE-PAUT I., OLIVAR E., ELBHAR C. et al., Syndrome de Raynaud chez l'enfant. Etude de 23 cas. *Archives de Pédiatrie*, 2002, 9, 365-370.
- ⁶ TAVARES M., NOVO A., SOUSA H. et al., Raynaud's phenomenon in pediatric age. *Pediatric Rheumatology*, 2011, 9(Suppl 1), 234.
- ⁷ SHARATHKUMAR A., CASTILLO-CARO P., Primary Raynaud's phenomenon in an infant: a case report and review of literature. *Pediatric Rheumatology*, 2011, 9, 16.
- ⁸ PLANCHON B., Médecine vasculaire, 2^e édition. Paris : Masson, 2004. Chap 6, Pathologie de la microcirculation – Phénomène de Raynaud, p 278-283.
- ⁹ SPRYNGER M., Le phénomène de Raynaud. *Revue Médicale de Liège*, 2004, 59 (6), 378-384.
- ¹⁰ DIEPGEN TL., YIHUNE G. et al., Dermatology Information System [En ligne] – Disponible sur : <http://dermis.net/dermisroot/en/home/index.htm> (Page consultée le 06/05/2013)
- ¹¹ BLOCK J., SEQUEIRA W., Raynaud's phenomenon. *The Lancet* 2001, 357, 2042-2048.
- ¹² CEDEF (Collège des Enseignants en Dermatologie de France), Item 327: Phénomène de Raynaud. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 2008, 135(Suppl 1), 218-221.
- ¹³ PISTORIUS M.-A., CARPENTIER P.-H., Bilan étiologique minimal du phénomène de Raynaud : un consensus d'experts. *Journal des Maladies Vasculaires*, 2012, 37, 207-212.
- ¹⁴ HAS (Haute Autorité de Santé), La sclérodémie systémique : Protocole National de Diagnostic et de Soins. Guide Affection de Longue Durée, 2008. Chap 1, Évaluation initiale de la sclérodémie systémique, p 15-25.
- ¹⁵ PERRIN E., LEIMGRUBER A., SPERTINI F. et al., Connectivite mixte : mise au point. *Médecine et hygiène*, 2003, 2433, 823-828.
- ¹⁶ RENY J.L., CABANE J., La maladie de Buerger ou thromboangéite oblitérante. *Revue de Médecine Interne*, 1998, 19, 34-43.

-
- ¹⁷ ORPHANET, Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins [En ligne] - Disponible sur : http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=52759 (Page consultée le 03/09/2012)
- ¹⁸ HILL C., LANGIS W., PETHERICK J., Evaluation de la prévalence du syndrome de Raynaud dans une mine métallifère du nord de l'Ontario. *Maladies chroniques au Canada*, 2001, 22 (3), 99-104.
- ¹⁹ RODONI D., GALLINO A., MENAFOGLIO A. et al., Hypothenar-Hammer-Syndrome : une cause rare d'ischémie des membres supérieurs. *Swiss Medical Forum*, 2002, 28, 688-690.
- ²⁰ HATRON P.-Y., Quand penser au phénomène de Raynaud professionnel ? *Journal des Maladies Vasculaires*, 2011, 36 (5), 299.
- ²¹ DUMAS B., CHIGNON-SICARD B., MEDARD DE CHARDON V. et al., Le syndrome du marteau hypothénarien : analyse de la littérature et cas clinique. *Chirurgie de la main*, 2010, 29, 289-293.
- ²² SGG (Secrétariat Général du Gouvernement), Légifrance, le service public de la diffusion du droit [En ligne] – Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000878287&dateTexte=19800316&categorieLien=cid> (Page consultée le 04/09/2012)
- ²³ AJLANI H., MEDDEB N., SAHLI H. et al., Syndrome d'Erasmus : à propos d'une observation. *Revue de Pneumologie clinique*, 2009, 65, 16-22.
- ²⁴ GILLARD J., DUQUESNOY B., Les syndromes du défilé cervico-thoraco-brachial : point de vue du rhumatologue. *Revue de Médecine Interne*, 1999, 20 (Suppl 5), 481-486.
- ²⁵ CONSTANS J., BOULON C., Syndrome de la traversée thoracobrachiale et syndrome du canal carpien sont des causes de phénomène de Raynaud : une idée reçue ? *Journal des Maladies Vasculaires*, 2010, 37 (2), 58-59.
- ²⁶ CNAMTS (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés), Syndrome du canal carpien [En ligne] – Disponible sur : <http://www.ameli-sante.fr/syndrome-du-canal-carpien/comprendre-le-syndrome-du-canal-carpien.html> (Page consultée le 10/09/2012)
- ²⁷ PLANCHON B., PISTORIUS M., Les acrosyndromes : guide pratique. Vélizy-Villacoublay : Doin Initiatives Santé, 1998. Chap 1, Classification et étiopathogénie, p. 5-13.
- ²⁸ EMMERCICH J., *Maladies des vaisseaux*. Vélizy-Villacoublay : Doin Initiatives Santé, 1998. Chap 30, Acrosyndromes vasculaires, p. 305-314.
- ²⁹ HARVARD UNIVERSITY, Harvard health publications [En ligne] Disponible sur <http://www.health.harvard.edu/newsletter/images/W0309b-1.jpg> (Page consultée le 05/05/2013)
- ³⁰ LAZZERINI P., CAPECCHI P., BISOGNIO S., et al., Homocysteine and Raynaud's phenomenon: A review. *Autoimmunity Reviews*, 2010, 9, 181-187.
- ³¹ MOURAD J., PRIOLLET P., Physiopathologie du phénomène de Raynaud: données actuelles. *La Revue de Médecine Interne*, 1997, 18, 611-617.
- ³² RAYNAUD M., De l'asphyxie locale et de la gangrène symétrique des extrémités. Thèse de Médecine, Paris, 1862.

-
- ³³ PISTORIUS M., PLANCHON B., SCHOTT J. et al., Aspects héréditaires et génétiques de la maladie de Raynaud. *Journal des Maladies Vasculaires*, 2006, 31, 10-15.
- ³⁴ BIVER-DALLE C., HUMBERT P., Tabac et peau. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2010, 137, 568-572.
- ³⁵ REQUIER C., PIERARD G.E., Regarder la peau pour convaincre des risques du tabagisme et aider à les prévenir. *Revue Médicale de Liège*, 2003, 58 (6), 439-442.
- ³⁶ ALLEN E., BROWN G., Raynaud's disease: a clinical study of one hundred and forty-seven cases. *Journal of the American Medical Association*, 1932, 99 (18), 1472-1478
- ³⁷ APPIO M., SWAN K., Edgar Van Nuys Allen : Le test n'était que le début. *Annales de Chirurgie Vasculaire*, 2011, 25 (2), 317-321.
- ³⁸ ASIF M., SARKAR P., Three-digits Allen's test. *Annals of Thoracic Surgery*, 2007, 84, 686-687.
- ³⁹ MSD, Univadis [En ligne] – Disponible sur : <http://www.univadis.fr/> (Page consultée le 03/09/2012)
- ⁴⁰ CARPENTIER P., *Médecine Vasculaire*, 2e édition. Paris : Masson, 2004. Chap 2, Méthodes d'exploration – Capillaroscopies cutanées, 81-86.
- ⁴¹ SOLANILLA A., CONSTANS J., Intérêt de la capillaroscopie dans le phénomène de Raynaud. *Journal des Maladies Vasculaires*, 2010, 35 (2), 86.
- ⁴² SPRYNGER M., Le phénomène de Raynaud. *Revue Médicale de Liège*, 2004, 59 (6), 378-384.
- ⁴³ BAKST R., MEROLA J., FRANKS A. et al, Raynaud's phenomenon : pathogenesis and management. *Journal of American Academy of Dermatology*, 2008, 59 (4), 634-653.
- ⁴⁴ JOYAL F., Enfin l'hiver. Société de Sclérose Systémique du Québec, 2007.
- ⁴⁵ GARCIA-CARRASCO M., JIMENEZ-HERNANDEZ M., ESCARCEGA R. et al., Treatment of Raynaud's phenomenon. *Autoimmunity Reviews*, 2008, 8, 62-68.
- ⁴⁶ BOWLING J., DOWN P., Raynaud's disease. *The Lancet*, 2003, 361, 2078–2080.
- ⁴⁷ CNHIM (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament), Thériaque Infos Médicaments [En ligne] – Disponible sur : <http://www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm>. (Page consultée le 17/09/2012)
- ⁴⁸ GAGNON A., GROLEAU P., KORSIA-MEFFRE S. et al., Le guide des plantes qui soignent. Paris : Vidal, 2010. Ginkgo, 258-263.
- ⁴⁹ MUIR A., ROBB R., MCLAREN M. et al., The use of Ginkgo biloba in Raynaud's disease : a double-blind placebo-controlled trial. *Vascular Medicine*, 2002, 7, 265-267.
- ⁵⁰ RAYNAUD J., Prescription et conseil en phytothérapie. Paris : Lavoisier, 2005. Ginkgo, 106-109.
- ⁵¹ HORVILLEUR A., *Vademecum de la prescription en homéopathie*, 2e édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2011. 565 p.
- ⁵² BOCCALON H., *Médecine Vasculaire*, 2e édition. Paris : Masson, 2004. Chap 8, Thérapeutiques – Thermalisme, 473-475.

-
- ⁵³ FABRY R., MONNET P., SCHMIDT J. et al., Carbothérapie et phénomène de Raynaud: un essai clinique randomisé en double insu, mené à Royat. *VASA*, 2005, 34(2), 93-100.
- ⁵⁴ LACROIX P., ABOYANS V., Thermalisme et médecine vasculaire. *Cardiologie – Angéiologie*, 2005, 344-350.
- ⁵⁵ MALENFANT D., CATTON M., POPE J-E., The efficacy of complementary and alternative medicine in the treatment of Raynaud's phenomenon: a literature review and meta-analysis. *Rheumatology*, 2009, 48(7), 791-795.
- ⁵⁶ SCHIOPU E., HSU V., IMPENS A. et al., Randomized placebo-controlled crossover trial of tadalafil in Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *Journal of Rheumatology*, 2009, 36, 2264-2268.
- ⁵⁷ SHENOY P., KUMAR S., JHA L. et al., Tadalafil: de la dysfonction érectile au syndrome de Raynaud. *Rheumatology*, 2010, 49(12), 2420-2428.
- ⁵⁸ BAKST R., MEROLA J., FRANKS A. et al, Raynaud's phenomenon : pathogenesis and management. *Journal of American Academy of Dermatology*, 2008, 59 (4), 634-653.
- ⁵⁹ BAUMHAKEL M., BOHM M., Recent achievements in the management of Raynaud's phenomenon. *Vascular Health and Risk Management*, 2010, 6, 207-214.
- ⁶⁰ LEVIEN T., Advances in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Vascular Health and Risk Management*, 2010, 6, 167-177.
- ⁶¹ CACOUB P., LIMAL N., PIETTE J., Artériopathies iatrogènes et toxiques. *EMC-Cardiologie Angéiologie*, 2005, 2, 168-176.
- ⁶² CACOUB P., GATEL A., PIETTE J., Les artériopathies médicamenteuses. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 1996, 8, 8, 489-494.
- ⁶³ MARSHALL A., ROBERTS C., BARRITT D., Raynaud's phenomenon as side effect of beta-blockers in hypertension. *British Medical Journal*, 1976, 1, 1498-1499.
- ⁶⁴ DOROSZ P., VITAL DURAND D., LE JEUNNE C., Guide pratique des médicaments. Paris : Maloine, 2010. 1892p
- ⁶⁵ KERR N., GROSS K., TOMBLESON M. et al., Combination brimonidine and timolol. *Ophthalmology*, 2010, 117 (1),193.
- ⁶⁶ MOULIN M., COQUEREL A., Pharmacologie. Paris : Masson, 2002. 845p
- ⁶⁷ BON M., Champignons de France et d'Europe occidentale. Paris : Flammarion, 2004. Toxicologie, 343.
- ⁶⁸ SKARD HEIER M., NILSEN T., GRAVER V., et al., Raynaud's phenomenon after combination chemotherapy of testicular cancer, measured by laser doppler flowmetry. A pilot study. *British Journal of Cancer*, 1991, 63, 550-552.
- ⁶⁹ CNOP (Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens), Meddispar : Médicaments à dispensation particulière [En ligne] – Disponible sur : <http://www.meddispar.fr/> (Page consultée le 18/02/2013)

-
- ⁷⁰ HUSEIN-ELAHMED H., CALLEJAS-RUBIO J.L., ORTEGA DEL OLMO R. et al., Severe Raynaud syndrome induced by adjuvant interferon alfa in metastatic melanoma. *Current Oncology*, 2010, 17 (4), 122-123.
- ⁷¹ LIOZON E., DELAIARE L., LACROIX P. et al., Syndrome de Raynaud compliqué de gangrène digitale au cours d'un traitement par l'interferon alpha. *Revue de Médecine Interne*, 1997, 18, 316-319.
- ⁷² CREUTZIG A., CASPARY A., FREUND M., The Raynaud phenomenon and interferon therapy. *Annals of Internal Medicine*, 1996,125, 423.
- ⁷³ AMP (Association Mieux Prescrire), Interactions médicamenteuses : comprendre et décider. 2012, 32, 350, p84.
- ⁷⁴ DUPEYRON J., Interactions médicamenteuses et ordonnances : les pièges à éviter, 2^e édition. Rueil-Malmaison : Pro-Officina, 2009, 49.
- ⁷⁵ URCAM (Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie) de Poitou-Charentes, Les interactions médicamenteuses entre les dérivés de l'ergot de seigle et les macrolides. *Les cahiers de la santé*, 2004, 15, 4p.
- ⁷⁶ MAUTRAIT C., RAOULT R., Les interactions médicamenteuses, 3^e éd. Rueil-Malmaison : Wolters Kluwer France, 2008, 121-124.
- ⁷⁷ BEGAUD B., EVREUX J., JOUGLARD J. et al., Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie*, 1985, 40, 111-114.
- ⁷⁸ FICQUET E., Le vaccin contre l'hépatite B en France : polémique autour des aspects médicaux-scientifiques , juridiques et médiatiques. 2008. Thèse d'exercice : Pharm., Université de Lyon 1, n°36, 127p.
- ⁷⁹ WINCHESTER J., KENNEDY A., Iatrogenic Raynaud's phenomenon. *British Medical Journal*, 1971, 113.
- ⁸⁰ RUDNICK A., MODAI I., ZELIKOVSKI A., Fluoxetine induces Raynaud's phenomenon. *Biological psychiatry*, 1997, 41, 1218-1221.
- ⁸¹ PEIRO A., MARGARIT C., TORRA M., Citalopram induced Raynaud's phenomenon. *Rheumatology International*, 2007, 27, 599-601.
- ⁸² ARINSOY T., DERICI U., YUKSEL A., et al., Cyclosporine, a treatment and a rare complication : Raynaud's phenomenon. 2005, *International Journal of Clinic Practice*, 59, 7, 863-864.
- ⁸³ SEISHIMA M., IZUMI H., Raynaud's phenomenon possibly induced by a compound drug of tegafur and uracil. *European Journal of Dermatology*, 2000, 10, 1, 55-58.
- ⁸⁴ GOTTSCHLING S., MEYER S., REINHARD H. et al., First Report of a vincristine dose-related Raynaud's phenomenon in an adolescent with malignant brain tumor. 2004, *Journal of Pediatric Oncology*, 26, 11, 768-769.
- ⁸⁵ REID J., HOLT S., HOUSLEY E. et al., Raynaud's phenomenon induced by sulphasalazine. *Postgraduate Medical Journal*, 1980, 56, 106-107.

⁸⁶ ZERNIKOW B., FLEISCHHACK G., HASAN C. et al., Cyanotic Raynaud's phenomenon with conventional but not with liposomal amphotericin B: three case reports. 1997, *Mycoses*, 40, 9, 359-361.