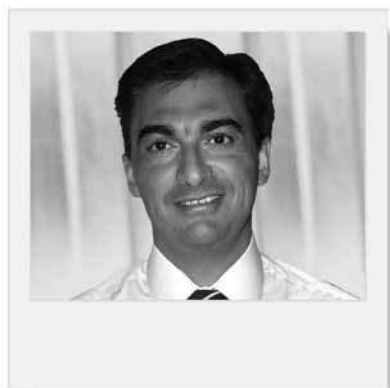


Syndrome de Raynaud et diagnostic précoce de sclérodermie systémique

RÉSUMÉ : Le phénomène de Raynaud se définit comme une ischémie paroxystique des extrémités, sa prévalence est très grande dans la population générale avec une prédominance féminine. Sa sémiologie précise rend souvent aisé le diagnostic et une enquête simple va permettre de distinguer les formes idiopathiques (maladie de Raynaud), de loin les plus nombreuses, des formes secondaires (syndrome de Raynaud). Le traitement des formes idiopathiques repose principalement sur une hygiène de vie. Le traitement des formes secondaires repose sur les médicaments vasodilatateurs ; les inhibiteurs calciques sont au premier plan. La sclérodermie systémique est particulièrement liée à cette anomalie vasculaire qui pourrait en être l'un des dérèglements clés ; des travaux prospectifs ont montré que l'identification précoce des auto-anticorps de la maladie et d'anomalies capillaroscopiques pouvait prédire le risque d'évoluer vers une authentique connectivite. Cela pourrait permettre d'identifier des malades à risque et d'envisager des traitements préventifs de progression de la maladie systémique.



→ Y. ALLANORE
Université Paris Descartes,
INSERM U1016 et Rhumatologie A,
Hôpital Cochin, APHP,
PARIS.

Le phénomène de Raynaud, reconnu en 1862 par Maurice Raynaud, est un accès d'ischémie des doigts, et parfois des orteils, déclenché par le froid ou le stress et complètement réversible en quelques minutes car il résulte d'un spasme artériolaire. La vasomotricité cutanée des extrémités des membres possède une réactivité particulière en raison de son rôle effecteur de la thermorégulation. Les troubles vasomoteurs, qui s'intègrent dans les acrosyndromes vasculaires, s'expriment ainsi tout particulièrement aux extrémités qu'il existe ou non des anomalies structurales artériolaires.

Le premier temps est la distinction sémiologique de cette entité des autres acrosyndromes vasculaires. Typiquement, une crise vasomotrice est caractérisée par trois phases successives (ischémie puis stase puis vasodilatation réactionnelle) :

>>> La **phase syncopale** est marquée par une pâleur remontant de la distalité vers la racine du doigt et à limite nette, elle dure de quelques secondes à plusieurs minutes ; les phalanges des doigts deviennent blanches, parfois ivoire, engourdis et hypo-esthésiques du fait de l'ischémie. Le mécanisme est une vasoconstriction sympathique des artérioles terminales et des sphincters précapillaires qui exclut le lit capillaire.

>>> La **phase asphyxique** est marquée par une cyanose ; les extrémités deviennent bleues, elles restent froides et parfois dysesthésiques, elle témoigne de la phase veineulaire.

>>> La **phase d'hyperthermie réactionnelle, ou phase hyperhémique**, est marquée par des doigts rouges et douloureux avec parfois une sensation de brûlures ; la réouverture du lit capillaire souligne plus ou moins nettement la fin de la crise.

LE DOSSIER

Sclérodermies : actualités

Il existe toutefois des formes incomplètes ou atypiques. Le phénomène de Raynaud semble présent chez 5 à 10 % de la population générale ; le sexe féminin, un climat froid, un travail en extérieur et un faible poids semblent des facteurs de risque [1]. Les crises concernent les doigts, les orteils, mais aussi parfois les oreilles, le nez... Les diagnostics différentiels sont l'acrocyanoose (acrosyndrome permanent avec aspect cyanique, indolore, volontiers humide avec hyperhidrose qui résulte d'une stase capillaro-veineuse), l'érythermalgie (vasodilatation déclenchée par la chaleur, douloureuse ; elle peut révéler ou compliquer un syndrome myéloprolifératif, une vascularite, une intoxication aux métaux lourds ou un diabète), les engelures (papules violacées œdémateuses à la face dorsale des doigts et orteils par hypersensibilité au froid), gelures (par froid intense, lividité, bulle puis nécrose).

Etiologies

Le phénomène de Raynaud est le plus souvent idiopathique, mais il peut révéler des affections systémiques ou vasculaires avec au premier plan les connectivites chez la femme et les pathologies professionnelles ou l'athérosclérose chez l'homme [1].

1. La maladie de Raynaud

Elle représente la majorité des phénomènes de Raynaud (80 % des cas), elle est bénigne dans son expression et son évolution. Elle dépend d'un vasospasme excessif sans lésion organique artérielle. Le principal problème est le préjudice esthétique. Le phénomène de Raynaud idiopathique, prédomine chez la femme, débute à l'adolescence, touche les deux mains de façon bilatérale et symétrique en épargnant les pouces, les pouls radial et cubital sont présents, il n'y a pas de troubles trophiques ni de nécrose et pas de maladie générale

sous-jacente. La manœuvre d'Allen fait partie de son évaluation (**tableau I**). Le traitement repose sur une hygiène de vie : éviction du tabac, du froid, des médicaments vasoconstricteurs. Si la gêne est importante, de petites doses d'inhibiteurs calciques peuvent être utiles en période froide.

Après compression des artères ulnaire et radiale, on demande au patient de faire des mouvements de doigts pour vider leurs veines, la main devient alors blanche. Puis on lève une des deux compressions et on observe la recoloration : en l'absence de recoloration, l'artère est thrombosée ; on teste aussi la perméabilité des artères palmaires : il y a thrombose si la paume homolatérale uniquement est recolorée ; enfin, il y a thrombose d'une artère digitale lorsqu'un seul doigt ne se recolore pas.

TABLEAU I : Description de la manœuvre d'Allen.

2. Le syndrome de Raynaud

Lorsque les signes sont bilatéraux, le phénomène de Raynaud est un symptôme d'une maladie générale ou locorégionale sous-jacente. Il résulte d'une atteinte de paroi artérielle, d'une modification du tonus vasculaire artériel, ou de modification du contenu (viscosité plasmatique ou sanguine) ; les nombreuses étiologies sont résumées dans le **tableau II**.

Un phénomène de Raynaud unilatéral est quasiment toujours secondaire. Il faut évoquer un syndrome du canal carpien

(compression du sympathique au niveau du poignet d'où un vasospasme distal) ou un syndrome du défilé thoraco-brachial (même principe), une maladie professionnelle (marteau-piqueur), un syndrome du marteau hypothénar (syndrome des carreleurs : anévrysme à l'origine de l'artère ulnaire ou cubitale) ou une cause embolique ou tumorale.

En cas de suspicion de syndrome de Raynaud, les explorations suivantes peuvent être proposées [1] :

– une évaluation biologique comportant un hémogramme, une mesure de la vitesse de sédimentation érythrocytaire, la recherche d'anticorps anti-noyaux et leur typage le cas échéant,

– une capillaroscopie [2] permet la visualisation des anses capillaires parallèles au rebord unguéal : les anses normales sont fines, 10 à 15 par mm, il n'y a pas d'œdème ou d'hémorragie péri-capillaire. Les principaux signes pathologiques pour le diagnostic des maladies systémiques sont la raréfaction capillaire et la présence de mégacapillaires (très dilatés, parfois visibles l'œil nu). La **figure 1** montre un aspect normal (**A**) et un aspect typique de sclérodémie (**B**) avec une désorganisation capillaire intégrant des mégacapillaires.

L'âge est un autre élément déterminant, car en général la maladie de Raynaud commence à l'adolescence et dans les séries de malades consultant pour

Modifications de la structure des parois	<ul style="list-style-type: none">• Sclérodémie systémique, connectivite mixte ++++• Dermatomyosite, lupus systémique• Vascularite, cryoglobulinémie, athérosclérose
Modifications du tonus	<ul style="list-style-type: none">• Médicaments comme les bêtabloquants, amphétamines, dérivés de l'ergot de seigle, sumatriptan, clonidine• Causes endocriniennes : hypothyroïdie, acromégalie• Hyperactivité sympathique : syndrome du canal carpien
Hyperviscosité	<ul style="list-style-type: none">• Hyperglobulinémie à IgM• Syndromes myéloprolifératifs• Thrombophilie, anti-phospholipides

TABLEAU II : Etiologies du syndrome de Raynaud bilatéral.

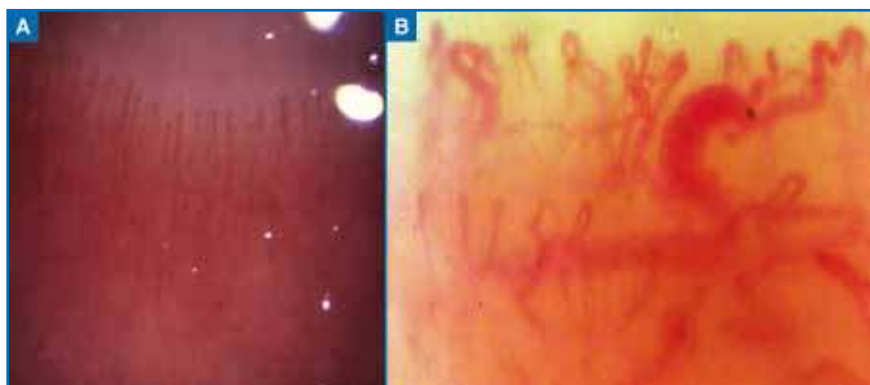


FIG. 1 : Capillaroscopie, aspect normal (A) et sclérodermique (B).

Raynaud, en cas de forme primaire, l'âge se situe proche de la trentaine [3, 4]. Dans les formes secondaires et notamment la sclérodermie, l'âge est plus proche de 40 ans.

Ainsi, tout syndrome de Raynaud acquis est suspect. Les premiers signes cliniques d'accompagnement sont un syndrome du canal carpien, des doigts boudinés, des arthralgies, une calcinose, voire des télangiectasies et le diagnostic de forme secondaire est certain en cas de nécrose associée (**fig. 2**).



FIG. 2 : Syndrome de Raynaud compliqué d'ulcérations digitales multiples dans le cadre d'une sclérodermie systémique.

Les cohortes de patients avec Raynaud permettent aussi une autre approche qui est l'identification de transition d'un syndrome de Raynaud vers des formes différenciées de connectivites. Un travail rétrospectif à partir de 768 sujets avec Raynaud isolé, dont pour 288 les auteurs disposaient de données d'évaluation complètes (âge 49,8 ans ; 255 femmes ; 44 % anticorps anti-noyaux positifs), a montré après un suivi médian de

24 mois (2-96 mois) : 34 transitions vers une ScS, 11 polyarthrites rhumatoïdes, 3 lupus, 2 myopathies inflammatoires, 1 Sharp, 25 connectivites restant considérées comme indifférenciées.

Des travaux complémentaires ont notamment montré que l'âge de début était un facteur clé pour la transition vers une connectivite (CTD) (**fig. 3**) [5].

Le suivi de 586 patients consultant une clinique du syndrome de Raynaud au Canada pendant une période de

3 197 personnes-années a permis d'identifier 74 malades (13 %) développant une authentique forme définie de ScS [6]. Il s'avère qu'en l'absence à l'inclusion d'auto-anticorps ou d'anomalies capillaroscopiques, le risque d'évoluer vers une ScS est très faible.

Ce risque est de 23 % en cas d'anomalies isolées à la capillaroscopie et de 32 % en cas de positivité isolée des auto-anticorps ; par contre, ce risque augmente à 73 % à 10 ans en cas de cumul capillaroscopie anormale et auto-anticorps positifs. Ces données ont conduit le groupe Européen EUSTAR à travailler sur des critères de formes précoces de ScS et une méthode DELPHI a permis de retenir les facteurs suivants [7] : phénomène de Raynaud, doigts boudinés évoluant vers une sclérodactylie et anticorps anti-noyaux à être proposés comme signaux d'alerte.

Il est recommandé chez ces individus de réaliser une capillaroscopie et une étude de spécificité des auto-anticorps afin de chercher des signes plus évocateurs de ScS. Un travail prospectif chez 1000

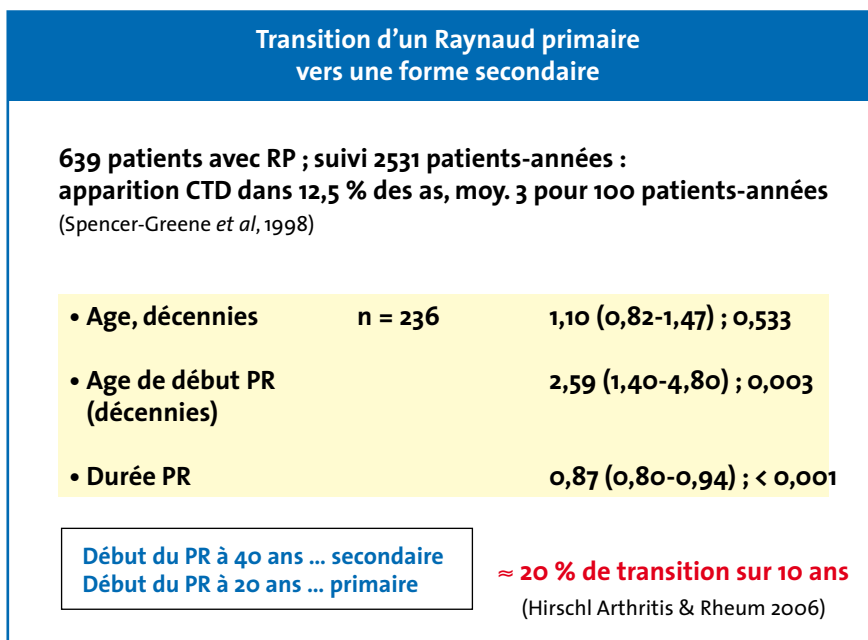


FIG. 3 : Evolution d'un syndrome de Raynaud vers une connectivite, rôle clé de l'âge de début.

LE DOSSIER

Sclérodermies : actualités



FIG. 4 : Histoire naturelle de la sclérodémie systémique.

intérêt pour réduire la fréquence et la sévérité des épisodes ischémiques digitaux [8]. Les inhibiteurs des récepteurs de type II à l'angiotensine et les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine ont montré des résultats plus modérés et préliminaires. Les inhibiteurs de recapture de la sérotonine (fluoxétine) pourraient avoir un effet bénéfique. Les antiagrégants font l'objet d'une étude négative, mais les critères de jugement sont délicats dans ce domaine et, en pratique, l'aspirine à faible dose est très souvent associée. Une méta-analyse sur les effets de la sympathectomie digitale a conclu à un niveau de preuve insuffisant pour recommander cette thérapie.

patients avec Raynaud et auto-anticorps positifs vient de débiter (cohorte VEDOSS pour *Very Early Diagnosis Of SSc*) afin de mieux préciser les facteurs prédictifs de ScS et également d'atteintes d'organe, l'objectif final de ce projet étant d'envisager des stratégies thérapeutiques préventives dans le futur. Cela conduit à proposer un résumé de l'histoire naturelle de la ScS dans la **figure 4**.

Prédicteur	Nb de patients	SSc à 5 ans	SSc à 10 ans	SSc fin du suivi
Capillaroscopie N et auto-Ac neg	446	6 (1,3)	7 (1,6)	8 (1,8)
Capillaroscopie aN et auto-Ac neg	31	7 (22,6)	7 (22,6)	8 (25,8)
Capillaroscopie N mais auto-Ac pos	65	14 (21,5)	21 (32,3)	23 (35,4)
Capillaroscopie aN + auto-Ac	44	29 (65,9)	32 (72,7)	35 (79,5)
Total	586	56 (9,5)	67 (11,4)	74 (12,6)
P		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

TABLEAU III : Facteurs prédictifs d'évolution vers une sclérodémie systémique (D'après Koenig et al., 2010).

Traitement

Le traitement sera celui de la cause le cas échéant : chirurgie du canal carpien, du syndrome du défilé, d'une artériopathie oblitérante...

Dans les formes associées aux connectivites, les cas les plus sévères sont rencontrés dans les sclérodémies systémiques et les connectivites mixtes. L'extrême réactivité au froid rend indispensables les mesures de protection physique : port de gants (moufles, chaufferette), écharpes, chapeaux. Les médicaments disponibles sont détaillés dans le **tableau III**.

Les inhibiteurs calciques ont démontré dans des études contre placebo leur

Molécule	Effets secondaires	Commentaires
Inhibiteurs calciques Nifédipine (forme immédiate ou retard) : 30 à 120 mg/j Nicardipine : 100 à 200 mg/j Amlodipine : 5 à 20 mg/j Féلودipine : 5 à 20 mg/j	Tachycardie, œdèmes, flush, céphalées, hypotension orthostatique, vertiges	Nombreuses études contrôlées
Antagonistes des récepteurs de type II à l'angiotensine Losartan : 25 à 100 mg/j	Céphalées, asthénie, vertiges, diarrhées	1 étude contrôlée (Raynaud primaire et secondaire)
Inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine Fluoxétine : 20 à 40 mg/j	Insomnie, diarrhées, nausées	1 étude contrôlée
Prostacyclines Epoprosténol : 0,5 à 6 ng/kg/min Iloprost : 0,5 à 2 ng/kg/min	Flush, céphalées, diarrhées, hypotension, rash	Ischémie sévère : IVSE sur 8-12 h pendant 5 jours de suite en hospitalisation
Alternatives parfois proposées : Prazosine Trinitrine percutanée		Pas de démonstration d'efficacité

TABLEAU IV : Traitements pharmacologiques du syndrome de Raynaud.

Dans les formes plus sévères avec ulcères, nécrose ou gangrène, les prostacyclines sont indiquées (indication officielle en cas de trouble trophique pour l'iloméline); elles sont utilisées en hospitalisation, par voie parentérale en traitement discontinu (8-12 heures par jour pendant 5 à 10 jours). Les formes orales ou inhalées semblent beaucoup moins efficaces. Le bosentan a montré dans 2 études contrôlées sur 12 et 16 semaines sa capacité à réduire le nombre de nouveaux ulcères sans toutefois avoir d'effets sur la cicatrisation des ulcères en cours [9, 10]. Les inhibiteurs de phosphodiesterase (sildénafil, tadalafil) sont prometteurs avec peut-être des effets à la fois sur le syndrome de Raynaud, la cicatrisation et la prévention des ulcères, et de nombreux essais sont en cours [11]. Des dérivés de la pipéridine, qui agissent comme antagonistes sélectifs alpha 2C adrénergiques, ont montré dans une étude contrôlée leur capacité à améliorer la reperfusion après un spasme induit par le froid [12]. Ces traitements sont résumés dans le **tableau IV**.

Bibliographie

1. WIGLEY FM. Clinical practice. Raynaud's Phenomenon. *N Engl J Med*, 2002; 347: 1001-1008.
2. CUTOLO M, GRASSI W, MATUCCI CERINIC M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis Rheum*, 2003; 48: 3023-3030.
3. HIRSCHL M, HIRSCHL K, LENZ M *et al*. Transition from primary Raynaud's phenomenon to secondary Raynaud's phenomenon identified by diagnosis of an associated disease: results of ten years of prospective surveillance. *Arthritis Rheum*, 2006; 54: 1974-1981.
4. SPENCER-GREEN G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon: a meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary diseases. *Arch Intern Med*, 1998; 158: 595-600.
5. INGEGNOLI F, BORACCHI P, GUALTIEROTTI R *et al*. Improving outcome prediction of systemic sclerosis from isolated Raynaud's phenomenon: role of autoantibodies and nail-fold capillaroscopy. *Rheumatology*, 2010; 49: 797-780.
6. KOENIG M, JOYAL F, FRITZLER MJ *et al*. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 2008; 58: 3902-3911.
7. AVOUAC J, FRANSEN J, WALKER U *et al*. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis*, 2011; 70: 476-481.
8. THOMPSON AE, POPE JE. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology*, 2005; 44: 145-155.
9. KORN JH, MAYES M, MATUCCI CERINIC M *et al*. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum*, 2004; 50: 3985-3993.
10. MATUCCI-CERINIC M, DENTON CP, FURST DE *et al*. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*, 2011; 70: 32-37.
11. BRUECKNER CS, BECKER MO, KROENCKE T *et al*. Effect of sildenafil on digital ulcers in systemic sclerosis: analysis from a single centre pilot study. *Ann Rheum Dis*, 2010; 69: 1475-1478.
12. WISE RA, WIGLEY FM, WHITE B *et al*. Efficacy and tolerability of a selective alpha (2C)-adrenergic receptor blocker in recovery from cold-induced vasospasm in scleroderma patients: a single-center, double-blind, placebo-controlled, randomized crossover study. *Arthritis Rheum*, 2004; 50: 3994-4001.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.