

Immunologie

Dr Pierre-Alexandre Bart, MER

Médecin-associé

Service d'immunologie et d'allergie

BH 18/709

1011 Lausanne – CHUV.

Téléphone : 021 314 07 90. Téléfax : 021 314 07 91

E-mail : pierre-alexandre.bart@chuv.ch

Prof. Bernard Waeber

Médecin-chef

Division de physiopathologie clinique

MP 14/02/204

1011 Lausanne – CHUV.

Téléphone : 021 314 14 31. Téléfax : 021 314 25 18

E-mail : bernard.waeber@chuv.ch

Adresse pour correspondance : pierre-alexandre.bart@chuv.ch

Le phénomène de Raynaud : mieux comprendre pour mieux traiter

Pierre-Alexandre Bart et Bernard Waeber

Résumé

Comme de nombreux syndromes en médecine, le phénomène de Raynaud est connu – du moins en apparence – de tout le corps médical ; en effet, c'est en 1862 déjà que Maurice Raynaud en fit la description. Comme souvent en médecine, certains termes et syndromes anciens sont utilisés régulièrement sans que l'on se souvienne bien de tous ses aspects, à tel point que l'on en perd même la définition *princeps*, et que tout et n'importe quoi s'y rapporte...

Il nous a donc paru bon de reparler du phénomène de Raynaud pour en préciser les critères tout d'abord, et mentionner ensuite quelles sont les nouveautés apparues en 2005 dans la compréhension de la physiopathologie de ce phénomène, mais aussi dans ses aspects thérapeutiques, puisque sur cette base de nouvelles stratégies ont vu le jour, et que les résultats de certaines études commencent à être publiés.

Mots-clés : Phénomène de Raynaud, connectivites, ulcérations digitales, anticalciques, prostacycline, endothéline-1.

Summary

The Raynaud's phenomenon seems to be well known among the health care workers. It has been identified a long time ago, as Maurice Raynaud described the phenomenon which bears his name in 1862. However its true definition is often forgotten. Moreover the Raynaud's phenomenon is easily confounded with other entities like acrocyanosis...

The topic of this review has firstly been chosen in order to precise the criteria of the Raynaud's phenomenon, secondly to mention the new pathogenic aspects recently described and the new therapeutic interventions developed in this field.

Keywords: Raynaud's phenomenon, connective tissue diseases, digital ulceration, calcium-channel blockers, prostacyclin, endothelin-1.

Introduction

Le phénomène de Raynaud se caractérise essentiellement par une réponse vasospastique exagérée au froid ou à un stress émotionnel. Cliniquement, il se manifeste typiquement par des modifications cutanées de deux ou trois couleurs, touchant habituellement les doigts des mains et/ou des pieds. Ces modifications de couleur sont le résultats de phases successives d'atteinte vasculaire (de la *microvasculature* périphérique), et vont passer du blanc (phase d'ischémie) au bleu (phase de désoxygénation) puis rouge (phase de re-perfusion).¹ Par ailleurs, certains critères cliniques permettent de distinguer le phénomène de Raynaud primaire (PRP), du phénomène de Raynaud secondaire (PRS).² En ce qui concerne le PRP, les critères cliniques sont rappelés dans la Table 1. En général, les manifestations du PRP apparaissent à l'adolescence² (âge médian : 14 ans ; 27% des cas seulement se présentent au-delà de l'âge de 40 ans), et n'aboutissent pas à des

complications telles que des nécroses cutanées. Il est intéressant de noter à ce stade qu'une patiente ou un patient répondant aux critères de PRP, suivi pendant une période de 2 ans sans présenter de signe clinique ou biologique pathologique, sera très peu susceptible de présenter un PRS ultérieurement.³

Une cause secondaire doit être évoquée en présence 1) d'un âge supérieur à 30 ans ; 2) de crises vasospastiques intenses, douloureuses et asymétriques ; 3) d'ulcérations cutanées d'origine ischémique ; 4) de manifestations cliniques évocatrices d'une connectivite ; 5) d'autoanticorps spécifiques (la seule présence d'anticorps antinucléaires a une valeur prédictive basse³) ; et 6) d'anomalies microvasculaires à la capillaroscopie. Une cause fréquente de phénomène de Raynaud secondaire (PRS) se trouve parmi les connectivites : en effet, on estime que souffrent d'un phénomène de Raynaud 21 à 44% des patients avec lupus érythémateux systémique (LES), 13% des patients avec syndrome de Sjögren primaire, près de 17% de patients avec polyarthrite rhumatoïde (PR) et 10% de ceux présentant une polymyosite. De plus, les patients connus pour une UCTD (*undifferentiated connective tissue disease*) ont une prévalence élevée de phénomène de Raynaud (>50%), et ceux souffrant de sclérodémie ou de MCTD (*mixed connective tissue disease*) ont des chiffres qui avoisinent ou dépassent les 90% !⁴ Pour tous ceux qui resteraient perplexes quant aux investigations à faire devant un phénomène de Raynaud pour mieux préciser son origine, on peut recommander vivement l'algorithme diagnostique proposé par Frederick M. Wigley.²

Pathophysiologie

Les divers aspects de la pathogenèse du phénomène de Raynaud ne sont actuellement pas complètement élucidés ; cependant, de nombreux progrès ont été réalisés dans l'identification des mécanismes impliqués. A but de simplification, on peut aborder les éléments soit sous l'angle des influences extrinsèques/intrinsèques comme dans la Table 2,⁵ soit sous le jour des

aspects plus structurels se rapportant aux compartiments « vasculaire », « neurorégulateur » et « intravasculaire ».¹

Anomalies vasculaires : même si l'on peut noter parfois de minimes altérations au niveau microvasculaire dans le phénomène de Raynaud primaire (PRP), il est généralement admis que le problème dans le PRP est d'ordre fonctionnel. A l'opposé, dans le phénomène de Raynaud secondaire (PRS) – en particulier dans la sclérodermie – on note des anomalies vasculaires d'ordre *structural*, au niveau microvasculaire, et au niveau des artères digitales.⁶ En telle situation, le flux vasculaire est perturbé même à température ambiante, mais peut être aggravé lors de l'exposition au froid, et mener alors à des lésions tissulaires irréversibles. Ce type d'atteintes est lié à des phénomènes endothéliaux (apoptose, expression augmentée de molécules d'adhésion), ainsi qu'à la mise en circulation de cytokines et des facteurs de croissance. Sur le plan *fonctionnel*, une grande partie du problème semble se dérouler au niveau de l'endothélium : il s'agit en effet d'une structure qui produit et qui réagit à de nombreuses substances vasoactives, tant vasoconstrictrices que vasodilatatrices. A ce propos, les substances essentiellement vasodilatatrices sont le NO (*nitric oxyde*, monoxyde d'azote) et la prostacycline. Une atteinte endothéliale pourrait ainsi mener à une diminution de la production de ces médiateurs, et avoir un rôle dans la pathogenèse du phénomène de Raynaud secondaire. A l'inverse, une vasoconstriction augmentée pourrait être liée à la production exagérée de substances vasoconstrictrices, telles que l'endothéline-1. L'apparition d'antagonistes de l'endothéline a permis d'en apprécier le rôle, comme nous le verrons dans le chapitre consacré aux aspects thérapeutiques. L'angiotensine II est un autre agent vasoactif, qui a non seulement un effet vasoconstricteur, mais également une action pro-fibrotique ; cependant, alors que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont bien montré leur rôle dans la sclérodermie (notamment dans la crise rénale), leur effet dans le phénomène de Raynaud est moins clair ; l'apparition d'antagonistes du récepteur de l'angiotensine, plus sélectifs, devrait apporter des renseignements complémentaires à ce sujet. Finalement, un aspect qui a été étudié de près est la raison pour

laquelle ces phénomènes sont induits par le froid : dans une étude récente,⁷ on a observé que la réponse contractile exagérée lors de l'exposition aux agonistes α_2 -adrénergiques et au froid chez les patients avec phénomène de Raynaud (en comparaison avec des sujets sains) était associée à une activité augmentée de la tyrosine kinase (PTK) ; et que cette vasoconstriction pouvait être reversée par utilisation de genistéine, un inhibiteur de la PTK.

Anomalies de la neurorégulation : le système nerveux sympathique a un rôle-clé dans les phénomènes de thermorégulation. Les terminaisons nerveuses du système nerveux autonome pourraient contribuer de manière importante à la pathogenèse du phénomène de Raynaud par le biais de mécanismes aussi bien centraux que périphériques. De nombreux agents vasodilatateurs sont en effet relâchés par les fibres nerveuses afférentes, telles que les *Calcitonin Gene-Related Peptides* (CGRP), la substance P, ou la neurokinine A (voir Table 2). De manière intéressante, on a démontré, par immunohistochimie, une réduction du nombre des fibres nerveuses CGRP-immunoréactives sur des biopsies nerveuses de patients souffrant de PRP ou PRS. Partant de cette observation, la perfusion de CGRP par voie intraveineuse a montré une augmentation du flux sanguin chez des patients présentant un PRS sévère.⁸ Un autre volet de la neurorégulation impliqué dans le tonus vasculaire est la fonction adrénérique. L'adrénaline provoque une vasoconstriction via les récepteurs α_1 et α_2 , mais les α_2 -adrénorécepteurs sont les plus impliqués dans le tonus vasculaire digital. Le froid en particulier stimule la fonction des récepteurs α_2 . Il existe en fait 3 types d'adrénorécepteurs α_2 : α_{2A} , α_{2B} et α_{2C} . Les récepteurs α_{2C} semblent être tout spécialement impliqués dans la thermorégulation, et seraient surexprimés à la surface cellulaire en réponse au froid ; on pourrait donc imaginer comme thérapie un blocage sélectif des récepteurs α_{2C} , eux qui sont responsables en priorité de l'activité α -adrénérique induite par le froid. Autre élément remarquable est la notion que les α_2 -adrénorécepteurs sont exprimés davantage au niveau des artères digitales qu'au niveau des artères plus proximales, ce qui contribuerait aussi au phénomène de Raynaud. Par ailleurs, un fait bien établi dans la survenue d'un phénomène de Raynaud est le contexte émotionnel : un stimulus neurologique central

pourrait se surajouter à l'élément périphérique, comme le suggère l'étude de Edwards *et al.*⁹ : cette dernière a montré que – en réponse à un signal d'alerte (sonore, par exemple) – la vasoconstriction périphérique réflexe était modifiée chez les patients avec PRP, où l'on notait une vasoconstriction périphérique de plus longue durée, vraisemblablement en relation avec la libération de médiateurs vasoconstricteurs (endothéline-1, par exemple).

Anomalies intravasculaires : de nombreux facteurs circulants sont impliqués dans le phénomène de Raynaud, et surtout dans le PRS. Ils comprennent notamment l'activation plaquettaire (via la production de thromboxane, puissant vasoconstricteur), des altérations de la fibrinolyse (libération de *tissue plasminogen activator antigen*, habituellement relâché par les cellules endothéliales activées), ce qui prédisposerait à la déposition de fibrine et aboutirait à des phénomènes d'obstruction vasculaire. D'autres éléments figurés du sang, les leucocytes ou les érythrocytes, pourraient aussi jouer un rôle, participant au stress oxydatif pour les premiers, et au ralentissement du flux vasculaire sur déformabilité réduite pour les seconds.

Implications thérapeutiques

Sur la base des rappels physiopathologiques décrits ci-dessus, il est logique que les interventions thérapeutiques tendent vers les objectifs suivants : 1/ augmenter la vasodilatation ; 2/ réduire la vasoconstriction ; 3/ protéger l'endothélium et finalement 4/ lutter contre la thrombose.

Le traitement standard du phénomène de Raynaud et de ses complications reste l'utilisation des anticalciques du type dihydropyridine, la nifédipine en particulier. Dans deux études récentes, Thompson *et al.* démontrent une diminution des crises et une réduction de la sévérité dans 33 et 35% des cas, respectivement, de PRP et PRS.^{10,11}

Dans le but de réduire la vasoconstriction ou de favoriser la vasodilatation, plusieurs voies sont actuellement explorées. Tout d'abord, les prostaglandines. Dans cette famille, la prostacycline s'affirme comme un puissant vasodilatateur, qui présente comme autres caractéristiques un effet antiprolifératif sur les cellules musculaires lisses, et une inhibition de l'agrégation plaquettaire.

L'iloprost, un analogue de la prostacycline, est déjà largement utilisé dans les lésions digitales ischémiques sévères (consécutives à un PRS).^{12,13} De même, l'époprosténol par voie intraveineuse s'est montré utile dans le traitement des patients pour des ischémies digitales sévères et des PRS (sclérodémie). Par ailleurs, un des obstacles de ce type de traitement (administration intraveineuse) pourrait être levé par l'introduction en 2005 sur le marché américain d'un traitement d'iloprost par inhalation (avec comme seule indication pour l'instant l'hypertension artérielle pulmonaire).

La participation de l'endothéline au phénomène de Raynaud – comme à l'hypertension artérielle pulmonaire – ne fait plus de doute, dans le contexte de la sclérodémie tout au moins. Des études ont clairement montré l'effet bénéfique du bosentan (Tracleer[®], antagoniste des récepteurs à l'endothéline ET_A et ET_B) sur l'hypertension artérielle idiopathique ou associée à la sclérodémie.^{14,15} Plus récemment, cet effet a également été montré pour prévenir de nouvelles lésions digitales, et pour améliorer la fonction des artères périphériques chez 122 patients inclus de façon randomisée, contrôlée, dans l'étude prospective RAPIDS-1.¹⁶ L'étude RAPIDS-2 sur le point d'être publiée, portant cette fois-ci sur 188 patients, apporte des conclusions identiques.

Le chapitre touchant aux vasodilatateurs ne serait pas complet si l'on ne mentionnait pas le sildénafil dans les options thérapeutiques en vogue pour le traitement du phénomène de Raynaud. Le sildénafil (Viagra[®]) est un inhibiteur de la phosphodiésterase V, à l'origine d'une accumulation de guanosine monophosphate cyclique (cGMP). Cette accumulation cause une déplétion en calcium intracellulaire, ce qui résulte en une relaxation des cellules musculaires lisses des vaisseaux, et donc en une vasodilatation. Quelques publications commencent à apparaître témoignant du bénéfice du sildénafil sur la réduction du nombre d'épisodes de Raynaud, ainsi que sur la guérison d'ulcérations digitales liées à la sclérodémie.¹⁷

Finalement, un autre axe en cours d'investigation est celui qui vise le système nerveux autonome, et surtout le blocage des récepteurs α_{2C} : alors que les inhibiteurs non sélectifs des récepteurs α -adrénergiques n'ont pas montré de bénéfice, une action plus sélective a été tentée

dans une étude récente portant sur 13 patients souffrant de PRS dans le cadre d'une sclérodémie.¹⁸ L'action de l'OPC-28326, un antagoniste sélectif du récepteur α_{2C} adrénergique a été évaluée, avec comme paramètres de suivi la température cutanée et le flux sanguin digital après exposition au froid. Si le temps de réchauffement était significativement plus court sous ce traitement (prise orale de 40 mg d'OPC-28326) par rapport au placebo, on ne notait toutefois pas de différence significative pour le flux sanguin digital. Une autre étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, a porté sur 209 patients souffrant de phénomène de Raynaud. On a pu y relever un effet significatif chez les patients avec PRS (sclérodémie), mais pas chez ceux avec PRP. Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer mieux la place de cette approche dans le traitement du phénomène de Raynaud.

Conclusions

Le phénomène de Raynaud représente une manifestation couramment rencontrée en médecine interne ou générale. Il vaut la peine de bien distinguer un PRP d'un PRS, car l'impact en est clairement différent, notamment sur le plan des complications potentielles. Les progrès effectués ces dernières années dans l'identification des mécanismes impliqués dans le phénomène de Raynaud, et plus largement dans certaines connectivites comme la sclérodémie, ont permis de développer des thérapies ciblées, dont certains résultats se sont déjà montrés très encourageants, et demandent à être étoffés par des études plus larges dans un proche avenir.

Table 1 : Critères de diagnostic du phénomène de Raynaud primaire (adaptés de la référence 2)

Crises vasospastiques précipitées par le froid ou un stress émotionnel
Crises symétriques touchant les deux mains
Absence de gangrène ou de nécrose
Aucun symptôme ou signe suggestif d'une cause secondaire
Capillaroscopie normale
Vitesse de sédimentation dans la norme
Recherche d'auto-anticorps négative, notamment pour les anticorps antinucléaires

Table 2 : Pathogenèse du phénomène de Raynaud (table adaptée de la référence 5)

Eléments intrinsèques	
Fonctionnels	<ul style="list-style-type: none"> • Abaissement des médiateurs <u>vasodilatateurs</u> (NO, prostacycline,...) • Elévation des médiateurs <u>vasoconstricteurs</u> (endothéline, angiotensine II et thromboxane A2)
Structuraux	<ul style="list-style-type: none"> • Inflammation locale et lésions associées • Apoptose des cellules endothéliales • Fibrose intimale • Hypertrophie des cellules musculaires lisses
Eléments extrinsèques	
Neurorégulation + Neuromodulation	<ul style="list-style-type: none"> • Système nerveux <u>sympathique</u> (vasoconstriction) Norépinéphrine (via les récepteurs α-adrénergiques) Neuropeptide Y (neuromodulateur) • Système nerveux <u>parasympathique</u> (vasodilatation) <i>Vasoactive Intestinal Peptide</i> (VIP) • Fibres sensibles afférentes <i>Calcitonin gene-related peptides</i> (CGRP), substance P, neurokinine A
Médiateurs solubles	<ul style="list-style-type: none"> • Hormones (oestrogènes) • Activation <u>plaquettaire</u> (thromboxane, <i>platelet derived growth factor</i>) • Activation <u>leucocytaire</u> et stress oxydatif (<i>Reactive Oxygen Species</i> – ROS)
Autre élément	<ul style="list-style-type: none"> • Tabagisme

Références bibliographiques

1. **Herrick AL. Pathogenesis of Raynaud's Phenomenon. *Rheumatol* 2005;44:587-96.
2. *Wigley FM. Raynaud's Phenomenon. *N Engl J Med* 2002;347:1001-8.
3. Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud Phenomenon: a meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary disease. *Arch Intern Med* 1998;158:595-600.
4. *Grader-Beck T, Wigley FM. Raynaud's Phenomenon in Mixed Connective Tissue Disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;31:465-481.
5. **Boin F, Wigley FM. Understanding, assessing and treating Raynaud's phenomenon. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:752-60.
6. Flavahan NA, Flavahan S, Mitra S, Chotani MA. The vasculopathy of Raynaud's phenomenon and scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:275-91.
7. Furspan PB, Chatter S, Freedman RR. Increased tyrosine phosphorylation mediates the cooling-induced contraction and increased vascular reactivity of Raynaud's disease. *Arthritis Rheum* 2004;50:1578-85.
8. Bunker CB, Reavley C, O'Shaughnessy DJ, Dowd PM. Calcitonin gene-related peptide in treatment of severe peripheral vascular insufficiency in Raynaud's phenomenon. *Lancet* 1993;342:80-3.
9. *Edwards CM, Marshall JM, Pugh M. Cardiovascular responses evoked by mild cool stimuli in primary Raynaud's disease: the role of endothelin. *Clin Sci* 1999;96:577-88.
10. *Thompson AE, Pope JE. Calcium-channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatol* 2005;44:145-50.
11. Thompson AE, Shea B, Welch V, et al. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1841-7.
12. Zulian F, Corona F, Gerloni V, et al. Safety and efficacy of iloprost for the treatment of ischemic digits in paediatric connective tissue diseases. *Rheumatol* 2004;43:229-33.

13. Marasini B, Massarotti M, Bottasso B, et al. Comparison between iloprost and alprostadil in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Scand J Rheumatol* 2004;33:253-6.
14. Mayes MD: Endothelin and endothelin receptor antagonists in systemic rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 2003;48:1190-9.
15. **Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
16. *Korn JH, Mayes M, Matucci Cerenic M, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis. Prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004;50:3985-93.
17. Gore J, Silver R. Oral sildenafil for the treatment of Raynaud's phenomenon and digital ulcers secondary to systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1387.
18. Wise RA, Wigley FM, White B, et al. Efficacy and tolerability of a selective alpha(2-C)-adrenergic receptor blocker in recovery from cold-induced vasospasm in scleroderma patients: a single-center, double-blind, placebo-controlled, randomized cross-over study. *Arthritis Rheum* 2004;50:3994-4001.