

# LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE RAYNAUD

## MISE AU POINT

L. HADRI \*, H.L'KASSMI, M. MASKANI, L. ZAHRI.

### I - DÉFINITION

Le syndrome de Raynaud est caractérisé par un vaso-spasme artériolaire des extrémités, déclenché le plus souvent par le froid et le stress.

Il est responsable d'un tableau évoluant en trois phases :

- Une phase syncopale avec doigts blancs et perte de toute sensibilité,
- Une phase de cyanose où les doigts sont bleus,
- Une phase hyperthermique avec rougissement des doigts, réchauffement, et souvent apparition de douleurs importantes.

Le syndrome de Raynaud peut être secondaire soit à une cause locorégionale soit à une cause générale.

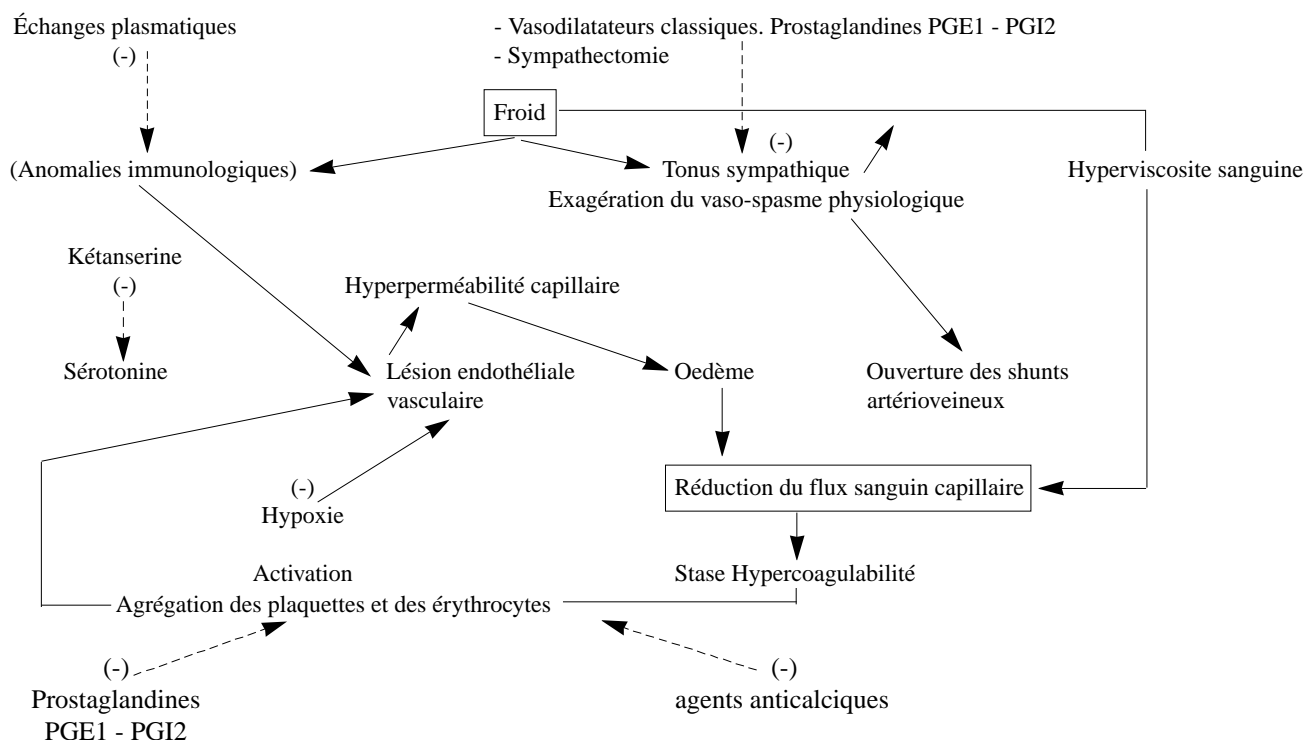
Lorsque toutes les étiologies ont été éliminées, on parle de maladie de Raynaud idiopathique.

### II - PHYSIOPATHOLOGIE

Après exposition au froid, il se produit une hypertonie du système sympathique avec augmentation du tonus pariétal et fermeture des shunts artério-veineux donnant lieu à une phase syncopale.

Dans un second temps, il existe une stagnation du sang dans le lit veinulaire, une hypercoagulabilité et une activation plaquettaire. Celle-ci provoque la libération de plusieurs facteurs dont la sérotonine favorisant la vasoconstriction (1).

#### Physiopathogénie du syndrome de Raynaud et mode d'action des thérapeutiques



\* Professeur Agrégé, chef de service de Médecine Interne et de Gastroentérologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismaïl. BP : 592 - Meknès - MAROC.

### III - LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Ils permettent d'étayer le diagnostic positif du syndrome de Raynaud qui reste cependant essentiellement clinique.

On retient surtout :

- La capillaroscopie permettant l'étude de la vascularisation du lit unguéal.
- La température manuelle couplée à des tests de provocation
- La mesure du débit digital par Doppler laser.
- L'index de pulsatilité mesuré par pléthysmographie donnant une idée indirecte du débit digital.
- La pression artérielle systolique digitale
- La TCPO<sub>2</sub> = PO<sub>2</sub> cutanée.

Le plus souvent, ces moyens d'exploration n'ont pas fait la preuve de leur reproductibilité, et l'évaluation des effets thérapeutiques reste avant tout clinique et liée à l'appréciation des patients.

### IV - LES MOYENS THÉRAPEUTIQUES

#### 1 - Les moyens généraux

Ils sont essentiels. Il s'agit de protéger le corps et les mains lors de toute exposition au froid. Le tabac est déconseillé.

Les bêtabloquants, les dérivés de l'ergot de seigle capables d'induire des troubles vasomoteurs des extrémités sont à proscrire.

#### 2 - Les inhibiteurs calciques

Ce sont des vasodilatateurs des artérioles périphériques et des artères : ils diminuent les résistances périphériques et augmentent le débit sanguin.

Leur efficacité a été confirmée par plusieurs études randomisées avec diminution de la fréquence et de la sévérité des crises de 20 à 25 % par rapport au placebo avec une efficacité semble-t-il plus importante dans les Raynauds primitifs.

Mais leurs effets secondaires sont nombreux avec oedèmes des membres inférieurs, flush et hypotension orthostatique occasionnant de nombreux abandons.

Ils présentent des effets tératogènes limitant leur utilisation chez la femme jeune.

Les produits les plus utilisés sont :

- La Nifedipine (ADALATE®) à la dose de 20 à 40 mg /jour (6)
- Le diltiazem (TILDIEM®) : 100 à 180 mg/jour
- La Nicardipine (LOXEN®) : 60 mg/jour (5)

Les posologies sont obtenues de façon progressive sur trois semaines.

#### 3 - Les dérivés nitrés

Ils sont une action vasodilatatrice périphérique. Ils sont employés en application locale sous forme de pommade à la nitroglycérine (LENITRAL® dosée à 2 % de Trinitrine : une dose trois fois par jour).

Leur prescription est limitée du fait de l'inconfort occasionné par le graissage des mains.

Les formes orales ou transdermiques n'ont pas fait la preuve de leur efficacité.

#### 4 - Les alpha bloquants

Les études ont porté essentiellement sur la PRAZOSINE qui bloque les récepteurs alpha 1 post-synaptiques des vaisseaux provoquant une vasodilatation.

Dans 50 % des cas, une diminution de la fréquence et de l'intensité des crises.

L'instauration du traitement est progressive en débutant à la dose de 0,5 mg/jour jusqu'à une dose maximale de 3 mg/jour en 4 à 6 semaines de façon à prévenir les effets secondaires représentés essentiellement par une hypotension orthostatique.

#### 5 - Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Ce sont des vasodilatateurs surtout artériels dont l'efficacité est encore imparfaitement évaluée sur le plan clinique.

Les plus utilisés sont l'Enalapril (RENITEC®) à la dose de 20 mg/jour en une prise (efficacité chez 2/3 des patients dans l'étude (4)).

Et le Captopril (LOPRIL®) à des doses de 12,5 mg trois fois par jour (12). Ils sont à administrer avec prudence.

#### 6 - La kétansérine

C'est un antagoniste de la sérotonine au niveau des récepteurs de type 2 exerçant une action vasodilatatrice (2,10).

Deux voies d'administration sont utilisées :

- La voie veineuse à la dose de 10 mg
- La voie orale avec une posologie de 60 à 120 mg/jour répartie en trois prises.

Les essais sont menés sur 10 à 12 semaines. Selon les études, on note une diminution de la fréquence et/ou de l'intensité des crises et/ou de la durée, sachant qu'aucun effet objectif n'a été prouvé.

Son emploi est encore limité. Elle est commercialisée comme antihypertenseur dans tous les pays de la CEE mais pas

en France.

Les effets secondaires sont modérés : somnolence, vertiges, prise de poids.

### 7 - Les prostaglandines, les prostacyclines et analogues (9, 11)

Ce sont de puissants vasodilatateurs et antiagrégants plaquettaires. Plusieurs études randomisées ont montré une efficacité chez 50 % des patients avec une diminution de la fréquence, de la sévérité et de la durée des crises de six semaines.

La durée de vie très brève de ces produits (de l'ordre de quelques minutes) impose une utilisation par perfusion intraveineuse continue.

Deux produits ont surtout été testés :

- La prostacycline I2 (Epoprostenol) commercialisée sous le nom de FLOLAN® dont le pouvoir antiagrégant est donc dépendant. Les posologies les plus utilisées sont de l'ordre de 7,5 à 10 mg/kg/mn avec des temps de perfusion s'étalant de 5 heures à 24 heures.
- L'ILOPROST® qui est un analogue stable de la prostacycline I2 avec des posologies jusqu'à 2 mg/kg/mn sur trois jours dans la plupart des études.

L'obtention des doses optimales doit se faire de façon très progressive compte tenu des effets secondaires sévères notamment des flush, des hypotensions artérielles avec chute de 10 à 30 mm Hg, des céphalées et des troubles digestifs.

## V - LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Il n'y a pas de thérapeutique permettant la guérison du syndrome de Raynaud. Les traitements proposés permettent simplement de diminuer la fréquence, la sévérité et le durée des crises.

Dans les Raynaud peu évolutifs, les mesures générales peuvent suffire à bien améliorer les patients.

Lorsque le Raynaud devient invalidant, l'adjonction d'un traitement médicamenteux peut se révéler utile. La préférence actuelle en première intention se porte sur les inhibiteurs calciques et notamment la Nifédipine, les nitrés en application locale pouvant être une mesure d'appoint.

Enfin, dans le Raynaud grave notamment avec ulcérations digitales, il peut être nécessaire d'avoir recours aux perfusions de prostacyclines. Les plasmaphèreses peuvent se justifier dans les cas où les complexes immuns circulants sont élevés.

Dans le cas des formes sévères où il existe un échec des traitements habituels, une chirurgie par sympathectomie peut être proposée.

Quoi qu'il en soit, la prescription de l'ensemble de ces médicaments doit rester prudente notamment dans la maladie de Raynaud où le traitement ne doit pas être plus dangereux que la maladie elle-même (12).

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 - S. BELLUCCI, W. KEDRA, N. AJZENBERG, G. TOBLELEM et J. CAEN  
Les nouveaux traitements du syndrome de Raynaud.  
Nouv. Rev. Fr Hematol (1988), 30 : 103 - 107.
- 2 - D. JAY, COFFMAN et Coll.  
International Study of ketanserin in Raynaud's phenomenon.  
The American Journal of Medicine, Septembre 1989, Volume 87 : 264 - 268.
- 3 - E. DIOT, A. DESVEAUX, V. TUROT, G. LASFARGUES, J.L. GUILMAT.  
Phénomène de Raynaud : maladie ou syndrome.  
STV, Sang Thrombose Vaisseaux 1991, 3 : 549 - 556.
- 4 - S. DAN, JANINI, et Coll.  
Journal of Clinical pharmacy and therapeutics (1988), 13 : 145 - 150.
- 5 - A. KHAN, et Coll.  
Nicardipine in the Treatment of Raynaud's Phenomenon : A randomized Double-Blind Trial.  
Angiology, The Journal of Vascular Diseases, April 1987 : 333 - 337.
- 6 - G.M. CEES KALLEBERG, et Coll.  
Nifedipine in Raynaud's Phenomenon : Relation ship Between Immediate, Short Term and Longterm Effects.  
The Jour of Rheumatology 1987, 14, 2 : 284 - 290.
- 7 - J.P. LARBE, et Coll.  
Le traitement médical du syndrome de Raynaud.  
La revue de Médecine Interne, Septembre - Octobre 1988 : 429 - 433.
- 8 - P. LEWIS, et Coll.

- In patients with Raynaud's syndrome - effects on radial artery blood flow.  
European Heart Journal (1987),8, (Supplement K) : 83 - 86.
- 9 - N.J. MCHUGH, et Coll.  
Infusion of Iloprost, a prostacyclin analogue, for treatment of Raynaud's Phenomenon in systemic sclerosis.  
Annals of the Rheumatic Diseases, 1988, 47 : 43 - 47.
- 10 - F. MELONI, et Coll.  
Thérapeutic Efficacy of Ketanserin, a Selective Antagonist of the Seroto-nin (5-HT<sub>2</sub>) Receptors, in Primary and Secondary Raynaud's Phenomenon.  
Angiology, The Journal of Vascular Diseases, July 1987 : 530 - 536.
- 11 - M. RADEMAKER, et Coll.  
Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis : a double blind randomised study. BMJ, volume 298, 4 March 1989 : 561 - 564.
- 12 - S. TOSI, et Coll.  
Treatment of Raynaud's phenomenon with Captopril.  
Drugs Exptl. Clin. Res. XIII (1) 37 - 42 (1987).
- 13 - H.J.C.M. VAN DE WAL, P.F.F. VAN LIER, S.H. SKOTNICKI.  
The effectiveness of ketanserin in patients with primary Raynaud's phenomenon. Inter. Angio, 6, 1987 : 313 - 322.
- 14 - H. WESSELING  
Drug treatment in Raynaud's phenomenon.  
VASA - Suppl. 18/1987, 48 - 53.