

UNIVERSITE de NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2007

N°146

THESE

Pour le

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Médecine Interne

Par

Cécile DURANT

Née le 04 Juillet 1976 à St Denis

Présentée et soutenue publiquement le 30 Octobre 2007

**ANALYSE DES PHENOMENES
DE RAYNAUD SCLERODERMIQUES :
ETUDE RETROSPECTIVE ENTRE 1995 ET 2007 AU CHU DE
NANTES. INTERETS DE LA MESURE DES REACTIVITES
DIGITALES AU FROID PAR PLETHYSMOGRAPHIE.**

Président : Monsieur le Professeur B. PLANCHON

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur M.A. PISTORIUS

PLAN	Page
I - <u>INTRODUCTION</u>	5
II - <u>DONNEES DE LA LITTERATURE</u>	7
A - <u>LE PHENOMENE DE RAYNAUD</u>	8
1- <u>Historique</u>	8
2- <u>Physiopathologie du spasme vasculaire</u>	9
2.1 - L'unité fonctionnelle microcirculatoire	9
2.1.1 - Les artérioles	10
2.1.2 - Les veinules	10
2.1.3 - Les anastomoses artério-veineuses	10
2.1.4 - Les capillaires	11
2.2 - Physiologie microcirculatoire	11
2.2.1 - Notions d'hémodynamique microcirculatoire	11
2.2.2 - Variation des forces de contrainte	12
2.2.3 - Variations du tonus vasomoteur	12
2.2.3.1 - Le système sympathique	12
2.2.3.2 - Les facteurs locaux : récepteurs aux catécholamines	14
2.2.3.2.1 - Les récepteurs α adrénergiques	14
2.2.3.2.2 - Les récepteurs β adrénergiques	15
2.2.3.2.3 - Les récepteurs sérotoninergiques	15
2.2.3.3 - Les facteurs endothéliaux	15
2.2.3.3.1 - Les facteurs endothéliaux relaxants	16
2.2.3.3.2 - L'endothéline-1	16
2.2.3.4 - Les bases génomiques	17
2.2.4 - Physiopathologie microvasculaire	17
2.2.4.1 - Intrication des mécanismes régulateurs	17
2.2.4.2 - Physiopathologie des symptômes du phénomène de Raynaud	17
3 - <u>Enquête étiologique devant un phénomène de Raynaud</u>	18
3.1 - Phénomènes de Raynaud primitif et secondaires	18
3.2 - Interrogatoire et examen clinique	19
3.3 - La capillaroscopie	21

3.4 - Les techniques d'exploration microcirculatoires : étude de la vasomotricité	23
3.4.1 - La pléthysmographie digitale à jauge annulaire de mercure	23
3.4.1.1 - Analyse de la réactivité basale	23
3.4.1.2 - Analyse de la réactivité au chaud	24
3.4.1.3 - Analyse de la réactivité au froid	24
3.4.2 - Autres techniques	24
B - <u>LA SCLERODERMIE</u>	26
1 - <u>Définition</u>	26
2 - <u>Historique</u>	26
3 - <u>Epidémiologie</u>	27
4 - <u>Physiopathologie</u>	29
4.1 - Le terrain génétique	29
4.2 - Les facteurs environnementaux	30
4.3 - La dysfonction fibroblastique	31
4.4 - La dysfonction endothéliale, anomalies de tonus vasculaire, défaut d'angiogénèse	32
4.5 - La dysfonction immunitaire : microchimérisme et autoimmunité	32
4.5.1 - Le microchimérisme	32
4.5.2 - Activation du système immunitaire : réponse cellulaire T	33
4.5.3 - Auto-immunité et autoanticorps : réponse humorale B	33
5 - <u>Classifications et critères diagnostiques</u>	35
5.1 - Classification sclérodermie localisée – systémique	35
5.2 - Classification de Barnett	36
5.3 - Classification de Leroy	36
5.4 - Critères diagnostiques de l'American College of Rheumatology (ACR)	37
5.5 - Classification de Leroy et Medsger	37
5.6 - Critères canadiens selon l'extension des lésions cutanées	38
6 - <u>Les différentes atteintes cliniques / signes cliniques et moyens diagnostiques</u>	38
6.1 - Les signes cutanés	38
6.2 - Les manifestations digestives	39
6.3 - Les manifestations pulmonaires	40

6.4 - Les manifestations cardiaques	41
6.5 - Les atteintes rénales	42
6.6 - Les atteintes articulaires, musculaires, neurologiques	43
6.7 - Les atteintes macrovasculaires	43
6.8 - L'atteinte microvasculaire digitale : le Phénomène de Raynaud sclérodermique	44
III - <u>ETUDE</u>	46
1 – <u>Objectifs de l'étude</u>	47
2 - <u>Matériel et méthode</u>	48
3 - <u>Résultats</u>	51
3.1 - Données épidémiologiques	51
3.1.1 - Définition des groupes	51
3.1.2 - Sex ratio et âge moyen	52
3.1.3 - Pathologies associées aux phénomènes de Raynaud non sclérodermiques	52
3.2 - Données cliniques	54
3.2.1 - Ancienneté du Phénomène de Raynaud	54
3.2.2 - Latéralisation du Phénomène de Raynaud	55
3.2.3 - Topographie des doigts atteints	55
3.2.4 - Atteinte des pouces	56
3.2.5 - Périodicité	57
3.2.6 - Thrombose cubitale	57
3.2.7 - Différentes atypies cliniques retrouvées	58
3.2.8 - Comparaison des profils évolutifs	59
3.3 - Données para-cliniques	60
3.3.1 - Positivité des anticorps antinucléaires (AAN)	60
3.3.2 - Analyse des anomalies capillaroscopiques	61
3.3.3 - Analyse des réactivités au froid	62
3.3.4 - Recherche d'une artérite digitale	62
3.4 - Sensibilité et Spécificité des tests standards (AAN et capillaroscopie) et de la mesure de réactivités digitales au froid mesurées par pléthysmographie dans notre population au cours de la sclérodermie	63
3.4.1 - Sensibilité et Spécificité de la positivité des AAN	63
3.4.2 - Sensibilité et Spécificité de la capillaroscopie	64
3.4.3 - Sensibilité et Spécificité de la mesure des réactivités au froid par pléthysmographie	64
IV- <u>DISCUSSION</u>	65
1 - <u>Analyse et discussion des résultats</u>	66
1.1 - Description de la série et comparaison aux données de la littérature	66

1.2 - Description des phénomènes de Raynaud sclérodermiques	66
1.3 - Analyse des patients sclérodermiques présentant des réactivités syncopales au froid (type V)	68
1.4 - Les phénomènes de Raynaud présentant des réactivités de type V sont-ils à considérer comme un groupe suspect pré-sclérodermique ?	68
1.5 - Limites de l'étude	69
2 - <u>Proposition d'une feuille d'observation initiale et de suivi des patients présentant un phénomène de Raynaud sclérodermique</u>	70
<u>V - CONCLUSION</u>	74
<u>VI- BIBLIOGRAPHIE</u>	77

I - INTRODUCTION

Le phénomène de Raynaud est un acrosyndrome vasculaire fréquent, source de nombreuses consultations en Médecine Interne et Médecine Vasculaire. C'est bien souvent lors de la première consultation que le clinicien devra mener l'interrogatoire et l'examen clinique pour orienter le bilan étiologique. La question essentielle reste de savoir si l'on est en présence d'un phénomène de Raynaud primitif banal, si l'on est face à un phénomène de Raynaud secondaire à une pathologie sous jacente, dont le chef de file est la sclérodermie.

Dans la palette d'outils diagnostiques, on retrouve, hormis les critères cliniques, la possibilité de réaliser des explorations fonctionnelles microvasculaires telles que la capillaroscopie et la pléthysmographie digitale. Or, ces explorations vasculaires ne font pas partie intégrante des critères diagnostiques d'un phénomène de Raynaud secondaire. Alors que la capillaroscopie fait désormais partie intégrante de l'analyse microvasculaire, la pléthysmographie digitale est souvent méconnue.

Nous avons tenté de différencier les phénomènes de Raynaud d'origine sclérodermique des phénomènes de Raynaud banaux. Nous avons analysé les réactivités vasculaires au froid obtenues par pléthysmographie digitale, afin de déterminer si elles pourraient aider au diagnostic mais aussi au suivi évolutif des patients.

La physiopathologie de l'atteinte microcirculatoire de la sclérodermie n'est pas encore élucidée. Le phénomène de Raynaud apparaît parfois de manière isolée pendant plusieurs années, avant que la connectivite ne soit diagnostiquée. On peut se poser la question de savoir si c'est le phénomène de Raynaud qui par ses phases d'hypoxie entraîne un mécanisme qui déclenchera la sclérodermie ou si c'est la sclérodermie par son atteinte microvasculaire propre qui déclenchera le phénomène de Raynaud sévère.

Nous nous sommes intéressés aux patients porteurs d'un phénomène de Raynaud non sclérodermiques associé à des réactivités syncopales au froid de type V (telles qu'on en rencontre au cours des connectivites). Ce groupe de patients pourrait correspondre à un état pré-sclérodermique qu'il serait important de dépister le plus tôt possible par le biais de la pléthysmographie digitale avec test au froid.

II – DONNEES DE LA LITTERATURE

A – LE PHENOMENE DE RAYNAUD :

1 – Historique :

Dès la moitié du XIX^{ème} siècle on retrouve dans la littérature des publications cherchant à expliquer l'origine des phénomènes gangréneux. En 1857, ZAMBACO PACHA avait soulevé l'hypothèse de lésions nerveuses impliquées dans la survenue de mécanismes gangréneux, mais ces prémices n'avaient pas abouti à la genèse d'hypothèses construites ⁽¹⁾.

En 1862, Maurice Raynaud soutenait sa thèse intitulée « de l'asphyxie locale et de la gangrène symétrique des extrémités »⁽²⁾. A cette époque, deux types de gangrène étaient reconnues : les gangrènes sèches correspondant aux artérites et aux causes emboliques artérielles, et les gangrènes humides qui reposaient sur une oblitération artérielle et veineuse concomitante. Il décrivait alors un nouveau type de gangrène sèche et spontanée, survenant sans aucune oblitération artérielle ou veineuse sous jacente.

« Je me propose de démontrer qu'il existe une variété de gangrène sèche, affectant les extrémités, qu'il est impossible d'expliquer par une oblitération vasculaire, variété caractérisée surtout par une remarquable tendance à la symétrie, en sorte qu'elle affecte toujours des parties similaires, les deux membres supérieurs ou inférieurs, ou les quatre à la fois, plus, dans certains cas, le nez et les oreilles ; et je chercherais à prouver que cette espèce de gangrène a sa cause dans un vice d'innervation des vaisseaux capillaires qu'il me reste à préciser ».

M. Raynaud analysait alors des observations de patients et confrontait les descriptions cliniques aux premières descriptions physiologiques de Claude Bernard, afin d'en tirer des hypothèses physiopathologiques. Il décrivait alors 25 observations de patients présentant un nouvel acrosyndrome paroxystique, spontanément résolutif, sans pathologie artérielle thrombotique ou emboligène, caractérisé par une syncope locale, avec aspect de doigts ou de pieds morts, voire parfois d'une réelle asphyxie digitale, caractérisée par une cyanose et une perte de sensibilité des membres atteints. Quelques patients présentaient des troubles trophiques, d'autres des similitudes avec l'ergotisme. Quelques patients décédés avaient pu être autopsiés, témoignant de l'absence complète de lésions artérielles ou locales. Pour la première fois, il évoquait la possibilité d'un spasme capillaire comme facteur déclenchant.

En 1893 Hutchinson qualifiait alors ce nouvel acrosyndrome de « phénomène de Raynaud »⁽³⁾.

Plusieurs observations et descriptions se succédaient alors dans la littérature et des différences étiologiques se démasquaient entre les phénomènes de Raynaud dits primitifs et les formes secondaires à une pathologie sous-jacente. Après de nombreuses critiques, Allen et Brown en 1932 ⁽⁴⁾ proposaient des critères cliniques pour porter le diagnostic de phénomène de Raynaud primitif, encore appelé « maladie de Raynaud », d'évolution bénigne.

Depuis plus d'un siècle, la physiopathologie du phénomène de Raynaud fait l'objet de nombreux débats dans la littérature. M. Raynaud pensait que l'ischémie locale était la conséquence d'une activité excessive des terminaisons nerveuses sympathiques au niveau des vaisseaux digitaux, influence nerveuse reconnue plus tard par les interventions sympathiques de Leriche⁽⁵⁾ qui amélioraient de façon significative les phénomènes de Raynaud. D'autres notions physiopathologiques étaient ensuite introduites dans la littérature, telles le caractère génétique : « terrain particulier général ou local, héréditaire ou acquis caractérisé par l'aptitude à la rupture de l'équilibre dans le domaine de la circulation des extrémités »⁽⁶⁾, ou la mise en question de la paroi vasculaire avec de possibles diminutions de la compliance de la paroi vasculaire⁽⁷⁾. De manière plus récente, on retrouve la description d'une hyperesthésie des récepteurs adrénérgiques vasculaires⁽⁸⁾, d'une hypertrophie fonctionnelle ou anatomique des anastomoses artério-veineuses excluant le lit capillaire.

La physiopathologie du vasospasme digital reste encore méconnue de nos jours.

2 - Physiopathologie du spasme vasculaire :

2.1 - L'unité fonctionnelle microcirculatoire :

La circulation capillaire est le seul secteur de l'appareil circulatoire où se produisent les échanges entre le sang et les liquides interstitiels⁽⁹⁾. La microcirculation réalise une unité fonctionnelle comprenant la portion terminale des vaisseaux qui apportent le sang au tissu (artérioles), la portion de ceux qui le drainent (veinules) et tous les conduits intermédiaires (anastomoses artério-veineuses et capillaires) (*figure 1*).

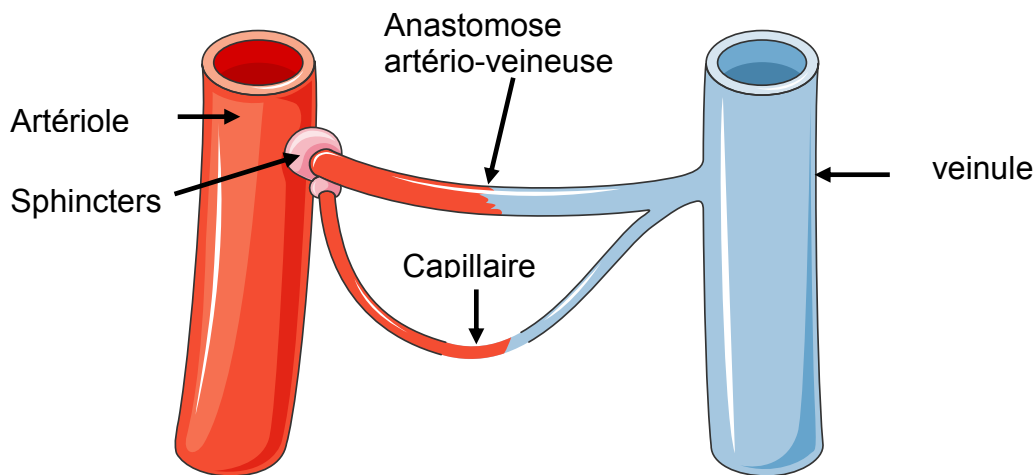


Figure 1 : L'unité fonctionnelle microcirculatoire : artériole afférente, veinule efférente, shunt artério-veineux et capillaire.

2.1.1 - Les artérioles :

Elles apportent le sang aux tissus, réalisant le débit afférent de l'unité microcirculatoire. Leur diamètre est de 30 à 50 μm . Leur paroi est riche en muscles lisses, permettant de faire varier la résistance à l'écoulement et donc le débit local. La vasomotricité est soumise à des stimuli sympathiques et humoraux.

2.1.2 - Les veinules :

Elles drainent le sang des tissus ayant participé aux échanges capillaires, assurant ainsi le débit efférent. Leur diamètre est sensiblement identique à celui des artérioles. Leur paroi plus fine comporte une couche musculaire régulée par les mêmes récepteurs vasculaires (vasomotricité active), assurant une grande compliance à la distension.

2.1.3 - Les anastomoses artério-veineuses :

Elles court-circuitent les réseaux d'échange capillaire. Leur calibre est de 10 μm . Leur paroi, riche en fibres musculaires lisses, ne permet pas d'échanges transpariétaux. Selon leur état de dilatation, elles régulent le flux entrant dans les boucles capillaires : en vasoconstriction, elles renvoient le sang vers les circuits capillaires d'échange, alors qu'en vasodilatation, elles le dérivent hors des lieux d'échange. Au niveau cutané, elles peuvent dériver 80 % du débit cutané, et correspondent ainsi à un phénomène hémodynamique adaptatif aux variations tensionnelles ou thermiques de l'organisme.

2.1.4 - Les capillaires :

Les capillaires ont un diamètre de 5 à 8 μm . Leur paroi est composée d'une couche de cellules endothéliales ceinte d'une membrane basale. Leur paroi ne comprend pas de fibres musculaires ce qui explique leur absence de vasomotricité. Ils naissent des anastomoses artério-veineuses. Le contrôle de leur accès se fait par des sphincters pré-capillaires. Ils sont largement anastomosés entre eux et réalisent une surface d'échange considérable, alors qu'ils n'assurent que 20 % du débit cutané maximal.

2.2 - Physiologie microcirculatoire :

2.2.1 - Notions d'hémodynamique microcirculatoire :

Au niveau capillaire, on peut décrire deux forces opposées s'exerçant sur le vaisseau. L'état d'équilibre de ces forces définit le degré de vasoconstriction ou de vasodilatation du capillaire. Ces deux forces correspondent à :

- une force de contrainte, tendant à la vasodilatation, conditionnée par la vitesse et le cisaillement, donc par les variations de débit sanguin dans le vaisseau et les variations hémorhéologiques.
- une force pariétale propre au vaisseau et aux fibres musculaires pariétales, tendant à la vasoconstriction, médiée par le tonus sympathique, les récepteurs α et β_2 adrénergiques, des facteurs humoraux et endothéliaux.

L'état de vasodilatation correspond à une baisse de la vasomotricité et à une augmentation des forces de contrainte, alors que l'état de vasoconstriction (ou vasospasme) correspond à une augmentation de la vasomotricité et à une diminution des forces de contrainte (*figure 2*).

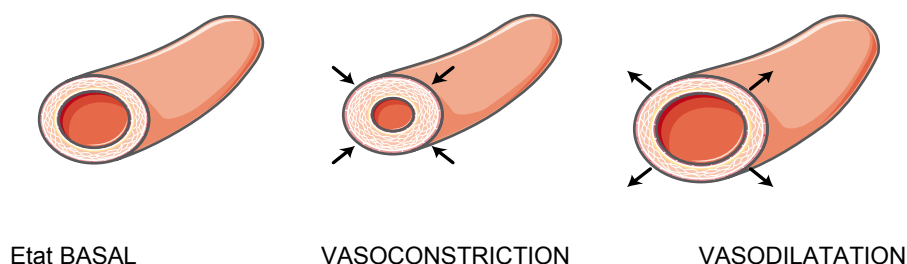


Figure 2 : Représentation d'un vaisseau à ses différents états : vasoconstriction par augmentation de la vasomotricité, vasodilatation par augmentation des forces de contrainte.

2.2.2 - Variation des forces de contrainte :

Les forces de contraintes exercées sur le capillaire sont médiées par les variations de débit sanguin circulant dans les capillaires et par les variations hémothéologiques.

Plusieurs situations pathologiques peuvent diminuer le débit circulant dans les capillaires notamment :

- L'insuffisance cardiaque
- La prise de bêta bloquants
- Les artériopathies obstructives qu'elles soient d'origine embolique, athéromateuse, par vascularite, ou par hypercoagulabilité.

Concernant les modifications hémothéologiques, on retrouve principalement des anomalies :

- cellulaires : polyglobulie (définie par un taux d'hématocrite > 50 %), blastose circulante
- humorales : cryoglobulinémies, maladie des agglutinines froides, syndrome inflammatoire biologique...

2.2.3 - Variations du tonus vasomoteur :

La vasomotricité est une force qui est soumise au tonus du système nerveux autonome sympathique et à des facteurs humoraux ^(10,11).

La microcirculation cutanée est caractérisée par une abondance d'anastomoses artério-veineuses, innervées par des fibres post-ganglionnaires sympathiques. Alors que l'état de vasomotricité des boucles capillaires intervient dans la coloration cutanée, l'état de vasomotricité des anastomoses artério-veineuses se manifeste par les modifications de chaleur tégumentaire. La vasoconstriction des anastomoses artério-veineuses, véritables shunts, lors de l'exposition au froid est médiée par le système sympathique, facilité par le centre vasomoteur médullaire, sous l'influence des centres thermorégulateurs, notamment l'hypothalamus.

2.2.3.1 - Le système sympathique :

Le système nerveux autonome assure la régulation du fonctionnement des différents organes. Il comporte deux parties : le système sympathique et le système para-sympathique. Le système sympathique innerve les glandes sudoripares, les muscles érecteurs du poil, les vaisseaux cutanés et

musculaires, et a également un contingent viscéral (cardiaque, médiastinal, digestif, urogénital et glandulaire).

Le système sympathique prend naissance dans les centres bulbaires d'où partent des fibres pré-ganglionnaires qui sortent du tronc cérébral et de la moelle épinière. Elles aboutissent aux ganglions para et pré-vertébraux de chaque côté de la moelle épinière ou à la médullosurrénale qui fabrique et peut libérer de l'adrénaline. Des ganglions partent les fibres post-ganglionnaires sympathiques qui libèrent de la noradrénaline. La noradrénaline stimule deux types de récepteurs, les récepteurs α et β -adrénergiques. Quelques rares fibres sympathiques post-ganglionnaires libèrent de la dopamine ou de l'acétylcholine. Au niveau des mains et des pieds, les nombreuses anastomoses artério-veineuses sont innervées par les fibres post-ganglionnaires sympathiques. L'exposition au froid ou aux émotions permet la libération de noradrénaline qui va stimuler les récepteurs α_2 -adrénergiques sur les muscles lisses vasculaires, responsable ainsi d'une vasoconstriction « physiologique ». Suite à l'échauffement du corps, le système sympathique est inhibé, et le débit digital augmente. Le système sympathique exerce un contrôle sur le tonus vasculaire, la résistance vasculaire à l'écoulement et le flux sanguin dans la peau comme dans d'autres tissus.

Raynaud évoquait la possibilité d'une étiologie neurologique au phénomène de vasoconstriction qu'il décrivait, correspondant aujourd'hui à l'hyperactivité sympathique noradrénergique. Cette hypothèse était basée sur la constatation clinique des facteurs déclenchant un phénomène de Raynaud notamment le froid et les causes de stress, et autres causes d'augmentation de tonus sympathique noradrénergique de la peau. D'autres auteurs ont ainsi essayé de démontrer l'effet de cette régulation sympathique au cours des phénomènes de Raynaud, et ont proposé des sympathectomies comme traitement des vasospasmes ⁽⁵⁾.

Mais si le phénomène de Raynaud était lié à une hyperactivité du tonus sympathique, on pourrait envisager qu'il puisse être secondaire à un défaut généralisé du contrôle du tonus vasculaire.

Plusieurs travaux tendent à démontrer chez les patients présentant un phénomène de Raynaud l'hypothèse d'une vasoconstriction systémique et non pas uniquement localisée aux mains. Krumholz présentait plusieurs familles atteintes des pathologies vasospastiques touchant plusieurs territoires vasculaires, comprenant l'angor de Prinzmetal, des migraines et des phénomènes de Raynaud ⁽¹²⁾.

Vernon en 1992 ⁽¹³⁾ décrivait l'existence d'une réactivité pulmonaire accrue lors des phénomènes de Raynaud. Après exposition au froid (mains et avant bras plongés dans une eau à 15°C), il retrouvait

une bronchoconstriction et une diminution de la DLCO qui était présente chez tous les patients présentant un Raynaud, et de manière plus importante chez ceux présentant un phénomène de Raynaud secondaire.

Enfin, Salmenson a démontré que chez des patients porteurs d'un phénomène de Raynaud secondaire à une collagénose, l'immersion des mains dans l'eau glacée impliquait une diminution significative du flux rétinien ⁽¹⁴⁾.

On trouve cependant des détracteurs à cette théorie, qui démontrent que chez des patients souffrants de phénomènes de Raynaud, les potentiels sympathiques enregistrés au nerf médian et les dosages des catécholamines sont normaux et que la sympathectomie n'améliore pas complètement les symptômes.

Les anomalies du tonus sympathique ne peuvent pas à elles seules expliquer toute la physiopathologie du vasospasme. Des facteurs locaux ont donc été recherchés, correspondant soit à des anomalies des récepteurs vasculaires soit aux variations de médiateurs circulants.

2.2.3.2 - Les facteurs locaux : récepteurs aux catécholamines :

Les récepteurs aux catécholamines ont été classés en sous groupes en fonction de leurs comportements à l'égard des substances agonistes et antagonistes. Les récepteurs se divisent en deux sous groupes, α et β . La stimulation des récepteurs α entraîne une vasoconstriction alors que celle des récepteurs β entraîne une vasodilatation. La noradrénaline se lie préférentiellement aux récepteurs α , l'adrénaline aux récepteurs β .

2.2.3.2.1 - Les récepteurs α adrénergiques :

Les récepteurs α adrénergiques sont divisés en α_1 (post-synaptiques) et α_2 (pré-synaptiques). Ces deux types de récepteurs sont retrouvés au niveau des artères proximales et distales des mains et des pieds et au niveau des doigts mais dans les territoires distaux, les récepteurs α_2 prédominent. L'exposition au froid augmente la réponse de vasoconstriction des récepteurs α_2 adrénergiques et ne modifie pas l'activité des récepteurs α_1 . De même, la vasoconstriction au froid disparaît après l'administration de substances antagonistes spécifiques des récepteurs α_2 (yohimbine), alors qu'elle n'est pas modifiée par l'administration d'antagoniste spécifiques α_1 (prazosine).

Les protéines G sont des protéines régulatrices qui modulent l'affinité des récepteurs pour leur agoniste. Lors du refroidissement, elles permettent l'augmentation de l'affinité des récepteurs α_2 .

2.2.3.2.2 - Les récepteurs β adrénergiques :

Les récepteurs β -adrénergiques sont divisés en β_1 (responsables d'une stimulation cardiaque), β_2 (bronchodilatation et vasodilatation) et β_3 (lipolyse). Certains auteurs ont suggéré une augmentation du nombre de récepteurs β_2 -adrénergiques au niveau des terminaisons nerveuses sympathiques en réponse au froid, entraînant une libération accrue de noradrénaline.

2.2.3.2.3 - Les récepteurs sérotoninergiques :

Seibold en 1986 ⁽¹⁵⁾ administrait de la kétansérine (antagoniste des récepteurs 5-HT₂) chez des patients souffrant de vasospasme sévère avec un débit digital nul. Il notait une accélération du temps de restauration du débit digital, suggérant que la sérotonine et ses récepteurs contribueraient au vasospasme.

Mais l'implication de la sérotonine au cours du vasospasme est débattue. Alors que certains ont observé des taux plasmatiques et plaquettaires plus élevés de sérotonine au cours des phénomènes de Raynaud ⁽¹⁶⁾, d'autres au contraire ne retrouvent aucune différence. Coffman ne mesurait aucune variation du taux de sérotonine au cours d'une phase vasospastique chez un même individu ⁽¹⁷⁾.

La sérotonine joue certainement un rôle dans le vasospasme, mais probablement différent de celui des récepteurs α_2 adrénergiques. Elle n'aurait certainement pas de rôle dans l'initiation du vasospasme, mais elle permettrait de maintenir le vasospasme initié par les récepteurs α_2 , par le biais d'une agrégation plaquettaire locale et d'une libération de sérotonine due à l'ischémie endothéliale ⁽¹⁵⁾.

2.2.3.3 – Les facteurs endothéliaux :

La fonction endothéliale est au centre de nombreuses interrogations, mais désormais, plusieurs facteurs paracrines sont reconnus pour leur action relaxante (NO, prostacyline...) ou leur action vasoconstrictrice (endothélines, angiotensine II, thromboxane A₂, radicaux libres...).

2.2.3.3.1 – Les facteurs endothéliaux relaxants :

L'endothélium peut libérer plusieurs facteurs relaxants, tels le NO, les prostaglandines dont principalement la prostacycline (PGI₂), l'EDHF (Endothélium Dérivé Hyperpolarizing Factor), l'adrénomoduline, le facteur natriurétique et le monoxyde de carbone. Une déficience en un ou plusieurs de ces facteurs pourrait conduire à une augmentation de la vasoconstriction des artères digitales et donc au vasospasme.

2.2.3.3.2 - L'endothéline-1 :

L'endothéline 1 (ET-1) est un peptide libéré par l'endothélium vasculaire et se comporte comme un puissant vasoconstricteur. L'analyse de sérum de patients porteurs d'un phénomène de Raynaud, après exposition au froid a retrouvé une augmentation de 30% des concentrations sériques d'ET-1⁽¹⁸⁾. L'ET-1 jouerait également un rôle dans la prolongation du réflexe de vasoconstriction au froid dans les phénomènes de Raynaud primitifs. Les concentrations d'ET-1 mesurées au niveau du retour veineux des avant bras, sont augmentées chez les patients porteurs d'un phénomène de Raynaud dès le refroidissement à 18°C, mais également chez des sujets témoins, indemnes de phénomènes de Raynaud dès le refroidissement inférieur à 13 °C. Ceci corrobore certaines études qui retrouvaient des concentrations élevées d'ET-1 chez tous les patients (porteurs ou non de phénomène de Raynaud) après exposition à un froid intense. La libération d'ET-1 et son action vasoconstrictrice pourraient être augmentées chez les patients présentant un phénomène de Raynaud primaire s'ils présentent une dysfonction endothéliale.

Plusieurs études suggèrent que l'ET-1 pourrait être un marqueur des lésions endothéliales induites par l'hypoxie tissulaire, et ce comme peuvent l'être le facteur Von Willebrand ou la présence d'anticorps anti-cellules endothéliales^(19, 20).

Au cours de la sclérodermie, les patients présentent un vasospasme souvent majeur et sont porteurs de dysfonction endothéliale. Kawaguchi a retrouvé qu'il existait une production d'ET-1 par les fibroblastes du derme de patients sclérodermiques⁽²¹⁾. De plus, la densité des récepteurs à l'ET-1 est augmentée au niveau de la microcirculation cutanée chez les patients présentant un phénomène de Raynaud secondaire à une sclérodermie, par rapport aux Raynaud primitifs.

2.2.3.4 - Les bases génomiques :

Dans certaines grandes familles, on note un regroupement de phénomènes de Raynaud primitifs, laissant supposer l'existence d'un terrain génétique prédisposant, mais ceci n'est valable que pour les formes primitives de Raynaud ⁽²²⁾. Des études de jumeaux retrouvent de bonnes concordances de la maladie de Raynaud au sein des couples de jumeaux monozygotes ^(23, 24, 25). L'étude d'une grande famille hollandaise ⁽²⁶⁾ a permis d'isoler une région de susceptibilité sur le chromosome 3 (3p21), mais aucun polymorphisme de gène n'a pu être isolé à ce jour.

2.2.4 - Physiopathologie microvasculaire :

2.2.4.1 - Intrication des mécanismes régulateurs :

L'état de béance vasculaire de l'unité microcirculatoire résulte d'un équilibre entre les forces de contrainte et l'état de vasomotricité. Lors de l'exposition au froid, cet équilibre est rompu, et l'augmentation du tonus pariétal et l'augmentation de la viscosité réduisent le diamètre vasculaire. Lors de l'exposition à la chaleur, le tonus pariétal diminue, le débit sanguin augmente et la viscosité sanguine diminue, entraînant une augmentation du diamètre vasculaire (*tableau 1*).

VASODILATATION	↓ vasomotricité	↓ tonus sympathique ↑ facteurs humoraux vasodilatateurs
	↑ forces de contrainte	↑ débit ↓ viscosité
VASOCONSTRICTION	↑ vasomotricité	↑ tonus sympathique ↑ facteurs humoraux vasoconstricteurs
	↓ forces de contrainte	↓ débit ↑ viscosité

Tableau 1 : Variations de béance de l'unité microcirculatoire en fonction des forces exercées (vasomotricité et force de contrainte).

2.2.4.2 - Physiopathologie des symptômes du phénomène de Raynaud :

Le spasme vasculaire correspond au processus déterminant du phénomène de Raynaud. Il intéresse l'artériole digitale mais aussi le segment capillaro-veinulaire, rendant compte de la coloration exsangue des doigts pendant la phase de vasoconstriction extrême dite encore phase SYNCOPALE (aspect de doigts cadavériques). Le phénomène de Raynaud se caractérise par une succession de plusieurs phases qui correspondent à des présentations cliniques différentes. Ces phases correspondent aux variations de l'état de vasoconstriction artériolaire, et sont décrites par les patients comme des modifications de couleurs des téguments.

Le Raynaud typique associe une phase SYNCOPALE (correspondant à la vasoconstriction majeure) suivie d'une phase ASPHYXIQUE (correspondant au vasospasme). Le sang est partiellement dévié par les anastomoses artério-veineuses, mais il reste une stagnation de sang dans les anses capillaires, se manifestant par une coloration cyanique de la peau.

Dans les formes SYNCOPALES pures, on n'observe pas de spasme et donc pas de modification de la couleur cutanée secondaire.

Dans les formes avec ERYTHERMALGIE secondaire, le spasme est suivi d'une phase de vasodilatation extrême mais insuffisante des anastomoses artério-veineuses, et donc à une surcharge du réseau capillaire, se traduisant par la coloration rouge cutanée.

Dans les formes CYANOTIQUES d'emblée, le sang stagne directement dans les anses capillaires, probablement dû à une dysfonction de régulation des anastomoses artério-veineuses.

3 - Enquête étiologique devant un phénomène de Raynaud :

Le phénomène de Raynaud est l'acrosyndrome le plus fréquent dans la population générale. Sa prévalence est estimée entre 5 et 6 % de la population générale, avec une nette prédominance féminine.

Les différentes étiologies des phénomènes de Raynaud découlent des trois mécanismes physiopathologiques principaux : le vasospasme (pour le phénomène de Raynaud primitif), les hypodébits (pour l'insuffisance cardiaque) et les causes hémorhéologiques.

3.1 - Phénomènes de Raynaud primitifs et secondaires :

Au sein des phénomènes de Raynaud, on distingue le groupe des phénomènes de Raynaud primitifs correspondant à la maladie de Raynaud, qui survient sans pathologie sous jacente et les phénomènes de Raynaud secondaires. Le tableau 2 reprend les différentes étiologies de syndromes de Raynaud secondaires.

En présence d'un phénomène de Raynaud, le clinicien s'attachera à chercher un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques qui lui permettra de différencier les formes primitives idiopathiques, des formes secondaires.

	PATHOLOGIES	Prévalence
CONNECTIVITES	Sclérodémie systémique CREST syndrome Connectivites mixtes Lupus érythémateux Syndrome de Sjögren Dermatomyosite	90-95% 100% 70-85% 10-30% 5-15% 15-35%
MEDICAMENTS et AGENTS TOXIQUES	Béta-bloquants Dérivés de l'ergot de seigle Chimiothérapies Ciclosporine Interféron α et β Polychlorure de vinyle Cocaïne	
ENDOCRINOPATHIES	Hypothyroïdie Pheochromocytome Syndrome carcinoïde	
TRAUMATISMES	Maladie des vibrations Syndrome marteau hypothénar	
PATHOLOGIES ARTERIELLES	Thromboangéite oblitérante Athérome Embolie périphérique Vascularites (Horton, Takayasu)	
HEMOTO-ONCOLOGIQUES	Cryoglobulinémies Maladie des agglutinines froides Syndromes myéloprolifératifs Syndromes lymphoprolifératifs Cancers	

Tableau 2 : Etiologies des phénomènes de Raynaud (PR) secondaires et prévalence du PR au cours des connectivites ⁽²⁷⁾.

3.2 - Interrogatoire et examen clinique :

La description clinique obtenue par l'interrogatoire et l'examen est primordiale. L'interrogatoire cherchera à définir si le patient présente réellement un phénomène de Raynaud, c'est à dire s'il présente bien des phases spastiques, quitte à confronter la description faite par le patient à des photographies cliniques.

Il est nécessaire de noter l'âge de survenue, le mode de survenue des crises spastiques et leur rythme (après contact au froid, l'été, toute l'année), la topographie des doigts atteints, le caractère bilatéral ou non.

Le caractère professionnel sera systématiquement recherché (utilisation d'engins vibrants, chocs répétés, utilisations de solvants ou exposition à la silice...) de même que les antécédents et les traitements.

Le praticien inspectera l'intégrité des téguments, palpera les pouls, contrôlera la pression artérielle aux deux bras, réalisera la manœuvre de Allen (afin de vérifier l'intégrité de la circulation distale) et recherchera l'existence d'un syndrome du défilé cervico-thoracique.

Il cherchera des signes cliniques de pathologies associées telles l'hypothyroïdie, la sclérodermie, des thromboses veineuses ou artérielles...

Allen et Brown en 1932 ^(4,28) ont décrit des critères cliniques dont la satisfaction permet de conclure à un phénomène de Raynaud primitif (*tableau 3*).

Critères d'Allen et Brown (1932)	- survenue paroxystique lors de l'exposition au froid ou lors d'émotions, - atteinte bilatérale et symétrique en général, au niveau des mains, - absence de troubles trophiques et de nécrose, - pouls radial et cubital présents, - pas de maladie générale sous-jacente, - recul évolutif de 2 ans.
Critères révisés par Leroy et Medsger (1992)	- recul évolutif de 6 à 8 ans, - antécédents familiaux : prédisposition familiale, - début avant 40 ans, - topographie : les 3 doigts médians, sans atteinte des pouces, - fille longiligne ou à l'occasion d'une perte de poids importante, - manoeuvre d'Allen normale : évaluation de la circulation au niveau de la main.

Tableau 3 : Critères d'Allen et Brown originaux et révisés, permettant de typer un phénomène de Raynaud comme primitif. Critères révisés par Leroy et Medsger en 1992 (29).

A la fin de l'examen clinique, le clinicien pourra éliminer les diagnostics différentiels que peuvent être l'acrocyanose, l'érythermalgie, l'hématome digital spontané, l'ischémie digitale et faire la distinction entre phénomène de Raynaud primitif ou secondaire (*tableau 4*).

	Raynaud PRIMITIF	Raynaud SECONDAIRE
Mode de survenue	Au froid ou au stress	Hiver, été
Topographie	Respectant le pouce, symétrique	Touchant le pouce
Téguments	Pas de nécrose	Possibles troubles trophiques
Atypies	Aucune	Phases cyanotiques d'emblée
Exposition professionnelle	Aucune	Présence
ATCD, thérapeutiques Etiologie sous jacente	Aucun	Présence
Examen clinique	Normal	Anormal (éléments en faveur d'une connectivite, asymétrie tensionnelle, manoeuvre d'Allen positive, absence de pouls...)

Tableau 4 : Différences cliniques entre phénomène de Raynaud primitif et secondaire :

Les critères d'Allen et Brown et ceux de Leroy et Medsger prennent en compte la notion d'ancienneté et de recul évolutif du phénomène de Raynaud. Les patients doivent normalement être revus au minimum à 2 ans de la première consultation pour vérifier l'absence d'évolutivité du phénomène de

Raynaud, et l'absence d'apparition d'atypies. Certaines publications font état d'un suivi évolutif de plusieurs années devant des phénomènes de Raynaud.

Carpentier publiait en 2006 qu'au cours d'un suivi sur 14 ans de 78 sujets porteurs d'un phénomène de Raynaud primitif, le caractère primitif était conservé et certains involuaient ⁽³⁰⁾.

Priollet en 1987 publie un suivi évolutif de 73 patients porteurs d'un phénomène de Raynaud. Quarante neuf patients présentaient un diagnostic initial de phénomène de Raynaud primitif, aucun n'ont présenté d'évolutivité au cours du suivi. Par contre, il présentait 24 patients porteurs d'un phénomène de Raynaud atypique, suspect d'être secondaire mais sans étiologie initiale retenue. Parmi ces 24 patients, 13 patients ont évolué vers une connectivite ⁽³¹⁾. Fitzgerald en 1988 ⁽³²⁾ retrouvait des résultats identiques en dépistant 11 connectivites sur 74 patients suivis sur 2,7 ans.

Plusieurs équipes se sont penchées sur la nécessité de réaliser des bilans complémentaires face à un phénomène de Raynaud ^(33,34). Priollet et Lazaret prônent la réalisation d'un bilan complémentaire uniquement lorsque les critères d'Allen et Brown ne sont pas satisfaits (phénomène de Raynaud atypique) et devant toute anomalie de la capillaroscopie. Le bilan biologique sera orienté en fonction des données cliniques mais pourra comprendre un hémogramme, un dosage de la TSH, un dosage de facteurs antinucléaires. La littérature n'accorde pas de place à l'heure actuelle à l'étude des réactivités digitales au froid devant un phénomène de Raynaud pour déterminer son caractère secondaire ni orienter vers une étiologie sclérodermique.

3.3 - La capillaroscopie :

La capillaroscopie permet une étude morphologique de l'anse capillaire en visualisant les micro vaisseaux superficiels par des techniques de microscopie optique in vivo. L'examen peut être réalisé soit avec un capillaroscope (loupe binoculaire), soit par une technique de vidéo-capillaroscopie permettant un agrandissement supérieur. La capillaroscopie est le plus souvent réalisée en péri-unguéal. A cet endroit, la dernière anse capillaire est parallèle à la peau alors que les autres anses sont disposées de manière perpendiculaire à la peau et ne sont donc pas analysables. La paroi capillaire n'est pas visible. Seuls les érythrocytes moulant la lumière du capillaire sont visualisés, ce qui implique que l'examen n'analyse que les capillaires fonctionnels au moment de l'examen. Les anses sont étudiées sur le plan quantitatif (nombre d'anses par champ) et sur le plan qualitatif (morphologie des anses, aspect du fond, type de circulation des hématies dans les anses,

extravasation de globules rouges). Une anse capillaire normale est dite en « épingle à cheveux » : la branche artériolaire afférente est fine, la branche efférente veinulaire est un peu plus large. Les anses sont disposées de manière parallèle.

Deux types de dystrophies peuvent être objectivées ⁽³⁵⁾ :

- des dystrophies MINEURES : sans valeur pathologique particulière, en forme de 8 ou de clé de sol
- des dystrophies ORGANIQUES :
 - o aspécifiques : témoignant d'une agression microcirculatoire, en feuille de fougères, pelote de laine, glomérules, cornes de cerf.
 - o spécifiques : ectasiantes, correspondant aux mégacapillaires pathognomoniques de la sclérodermie.

Lors des phénomènes de Raynaud primitifs, la capillaroscopie est normale ou retrouve des dystrophies mineures. Devant des dystrophies capillaires organiques, des plages désertes, des hémorragies en flammèches, le praticien devra évoquer l'hypothèse d'un Raynaud secondaire.

Devant des dystrophies ectasiantes, il faudra évoquer une maladie sclérodermique.

Sur une série rétrospective de 753 phénomènes de Raynaud, Planchon et al ont montré qu'aucun patient sclérodermique ne présentait de capillaroscopie normale. Parmi les phénomènes de Raynaud primitifs, aucun ne présentait de microangiopathie ectasiente et seuls 1 % présentaient des mégacapillaires isolés ⁽³⁵⁾ .

Une autre équipe réalisait un suivi prospectif sur 6.5 ans de 1024 phénomènes de Raynaud ayant bénéficié d'une capillaroscopie lors du bilan initial. Aucun de ces patients ne présentait de signe clinique ni paraclinique en faveur d'une connectivite au diagnostic. Chez les patients présentant un phénomène de Raynaud, la présence de mégacapillaires, de plages désertes ou de dystrophies organiques était prédictif de manière significative de la survenue d'une connectivite ⁽³⁶⁾ .

La capillaroscopie peut également être réalisée en pleine peau mais les conditions d'examen sont moins codifiées. Cette technique est parfois utilisée au cours de l'insuffisance veineuse au dos du pied et dans les insuffisances artérielles. Des techniques de capillaroscopie quantitatives ont été proposées avec analyse d'image numérique ⁽³⁷⁾ et injection de traceurs afin d'étudier la perméabilité capillaire.

3.4 – Les techniques d'exploration microcirculatoires : étude de la vasomotricité

L'utilisation de ces techniques n'est pas validée au cours du diagnostic des phénomènes de Raynaud. A Nantes, nous utilisons depuis plusieurs années la pléthysmographie digitale à jauge annulaire de mercure au cours du bilan des phénomènes de Raynaud suspects. D'autres techniques sont employées par d'autres équipes telles le laser doppler digital, les techniques colorimétriques, thermométriques...

3.4.1 - La pléthysmographie digitale à jauge annulaire de mercure :

Cette technique a été utilisée par Green et al. en 1963 ⁽³⁸⁾ pour évaluer la sensibilité au froid. Strandness a reporté en 1972 que cette méthode permettait de différencier les phénomènes de Raynaud primaires dont les résultats pléthysmographiques étaient normaux, des phénomènes de Raynaud secondaires ⁽³⁹⁾.

La jauge se compose d'un fin cylindre souple rempli d'une colonne de mercure, que l'on dispose autour du doigt. Le passage de l'onde de pression induit une augmentation transitoire du calibre artériel, qui engendre une augmentation de volume du vaisseau. Ces modifications de volume étirent la colonne de mercure de la jauge et en modifient sa résistance électrique. Ces modifications sont enregistrées et transcrites en une courbe qui traduit l'onde pulsatile. Cette technique est la seule qui explore la vasomotricité en temps réel.

L'examen se fait à l'état basal, puis est sensibilisé par des tests thermiques ⁽⁴⁰⁾. Trois réactivités sont décrites :

- la réactivité basale : réalisée chez un patient assis, en température ambiante (22 à 24°C)
- la réactivité à chaud : réalisée par immersion des deux mains dans une eau à 45°C pendant 3 minutes, permettant l'obtention des capacités circulatoires digitales maximales
- la réactivité au froid : réalisée après l'épreuve de réchauffement, dans une pièce à température constante (18°C), calme, en plongeant les deux mains dans une eau à 11°C pendant 3 minutes, permettant la vasoconstriction maximale.

3.4.1.1 - Analyse de la réactivité basale :

La réactivité basale est toujours enregistrée en début d'examen, pour connaître le tonus vasculaire de base du patient.

3.4.1.2 - Analyse de la réactivité au chaud :

Le réchauffement permet de lever toute composante spastique au cours de l'examen. L'amplitude du flux est chiffrée et correspond à une quantification fiable et reproductible. Toute diminution du signal dans ces conditions standardisées traduit un hypodébit dans l'artériole afférente ou une artérite digitale comme on peut le voir au cours des artérites de Buerger, des vascularites, ou de l'artérite sclérodermique.

3.4.1.3 - Analyse de la réactivité au froid :

L'amplitude du flux après refroidissement est corrélée à l'intensité du spasme au froid.

La réactivité au froid est classée en 5 types :

- Type I : pas de réactivité au froid
- Type II : hyperréactivité moyenne au froid
- Type III : hyperréactivité importante au froid mais sans phase syncopale
- Type IV : hyperréactivité sévère au froid avec phase syncopale, récupération spontanée en moins de 5 minutes d'un flux digital
- Type V : hyperréactivité très sévère au froid avec phase syncopale et une absence de récupération spontanée d'un flux digital à plus de 5 minutes du test.

Les réactivités de type I ne sont globalement retrouvées que chez des sujets contrôles, indemnes de phénomène de Raynaud, les réactivités de type III à V doivent être considérées comme pathologiques. Le type II peut être présent chez des sujets sains comme chez des sujets porteurs d'un phénomène de Raynaud ⁽⁴⁰⁾. Il existe de même une corrélation entre l'intensité de la réactivité au froid et la sévérité du phénomène de Raynaud ⁽⁴¹⁾. Parmi une série de 541 sujets, les phénomènes de Raynaud primitifs présentent des réactivités de type II ou III, alors que les sujets présentant une sclérodermie (phénomène de Raynaud secondaire) présentent des réactivités sévères de type V.

3.4.2 - Autres techniques :

La littérature fait état de différentes autres techniques utilisées dans le cadre de l'exploration de la microcirculation.

On retrouve ainsi :

- la thermométrie qui fournit un indicateur semi-quantitatif du débit sanguin cutané par mesure de la température cutanée ⁽⁴²⁾.
- La chromamétrie : qui caractérise la couleur cutanée, afin de la corrélérer avec le débit cutané.
- Le laser-doppler : mesure vélocimétrique des globules rouges dans les microvaisseaux superficiels, réalisant un index semi-quantitatif de perfusion tissulaire
- La mesure de pression digitale en réponse au froid : mesure de la pression digitale par un brassard à température ambiante et après refroidissement ⁽⁴³⁾
- L'échographie doppler digitale : qui permet une mesure des diamètres des vaisseaux en réalisant des épreuves de réchauffement et de refroidissement ^(44,45).

Les deux premières techniques ne sont pas utilisées du fait de leurs nombreuses limites et de leur faible sensibilité. Les techniques de laser et d'échographie doppler sont employées dans le cadre de la recherche.

B - LA SCLERODERMIE :

1 - Définition :

La sclérodermie est une maladie rare auto-immune, multi-systémique, dont la physiopathologie reste jusqu'alors méconnue. Elle est caractérisée par des anomalies microcirculatoires responsables du vasospasme et des anomalies fibrosantes dues à l'accumulation de collagène principalement dans la peau, le poumon et le tube digestif. Le caractère immunologique est défini par la présence d'auto-anticorps particuliers mais non spécifiques (facteurs antinucléaires avec spécificité de type anticentromères, antiscl70). La compréhension de la maladie est encore incomplète et son origine multifactorielle est actuellement admise, associant terrain génétique et facteurs environnementaux dont les facteurs d'exposition aux toxiques (silices...).

Cette entité clinique est très hétérogène. On arrive effectivement à individualiser au sein de la sclérodermie différents sous-groupes ne présentant pas les mêmes signes cliniques, ni la même évolution et de fait pas la même gravité. Certaines formes se limiteront à une atteinte cutanée associée à une atteinte vasomotrice (phénomène de Raynaud) parfois pauci-symptomatique, d'autres présenteront une atteinte multiviscérale plus ou moins grave pouvant conduire au décès du patient.

L'histologie cutanée n'est pas nécessaire au diagnostic, celui-ci restant avant tout clinique, mais cependant lorsque celle-ci est réalisée, on retrouve un épaississement des faisceaux de collagène, un infiltrat péri vasculaire dermique et hypodermique en cellules mononuclées. La fibrose résulte de la production excessive de matrice extra-cellulaire par les fibroblastes (collagène I et III). La sclérose cutanée correspond à un épaississement et une infiltration du derme due à une augmentation du nombre et de la taille des fibres collagènes.

2 - Historique :

La description princeps de la maladie a été réalisée dès 1753 par Carlo CURZIO chez une jeune patiente italienne ⁽⁴⁶⁾. Le terme « sclérodermie », proposé en 1847 par Gintrac, vient du grec « skleros » dur, et « derma » peau, signifiant ainsi « durcissement de la peau ». La sclérodermie a longtemps été considérée comme une affection purement cutanée, et la sclérose cutanée, permettait souvent à elle seule le diagnostic. Thibierge et Weissenbach en 1910 ⁽⁴⁷⁾ décrivent des concrétions calcaires associées à la sclérodermie, ayant débuté en même temps qu'un syndrome de Raynaud et des lésions de sclérodactylie, des télangiectasies et une infiltration diffuse et progressive de la peau des

membres. En 1964, Winterbauer ⁽⁴⁸⁾ individualisera quelques années plus tard le concept de syndrome CRST acronyme d'une atteinte associant : Calcinose (C), Raynaud (R), Sclérodactylie (S) et Télangiectasies (T), puis Frayha ⁽⁴⁹⁾ le CREST syndrome, ajoutant ainsi la notion d'une atteinte oesophagienne (E). Récemment, Levesque et Marie ⁽⁵⁰⁾ proposent le CREIST syndrome, en ajoutant l'atteinte intestinale (I).

Goetz en 1945 identifie pour la première fois la sclérodermie comme une maladie systémique avec atteinte des vaisseaux et des organes profonds ⁽⁵¹⁾. Plusieurs classifications sont alors proposées, parfois se recouvrant. L'Association des Rhumatologues américains (ACR) a proposé des critères préliminaires en 1980, toujours utilisés de nos jours, sensibles et spécifiques, mais qui ne prennent pas en compte les formes débutantes ou bénignes.

L'origine immunologique de la maladie est appuyée par la découverte de l'association entre des auto-anticorps antinucléaires et la sclérodermie en 1958. A partir de 1980, ces auto-anticorps sont typés et on identifie alors les anticorps anti Scl70 (anticorps anti-topoisomérase) et les anticorps anti-centromères.

Nombreuses sont les hypothèses physiopathologiques proposées. Plusieurs phénomènes associant la sclérodermie à une exposition professionnelle (syndrome ERASMUS à la silice) ou à d'autres pathologies (syndrome de REYNOLDS en association avec la cirrhose biliaire primitive) sont aujourd'hui décrits.

3 - Epidémiologie :

La sclérodermie est une connectivite rare mais probablement sous diagnostiquée dans ses formes mineures (formes distales et limitées). Les données épidémiologiques (incidence et prévalence) sont faussées par ce biais de sous évaluation. La sclérodermie survient dans toutes les populations, mais on note des différences de représentation en fonction des ethnies, des zones géographiques, des périodes et des professions.

La majorité des études sont américaines, retrouvant une incidence variant entre 0.6 et 21 nouveaux cas/an/million d'habitants ^(52, 53). Les incidences les plus basses sont décrites dans les années 50, alors que les données les plus récentes retrouvent des chiffres beaucoup plus élevés (*tableau 5, figure 2*). On peut se demander pourquoi l'incidence est plus élevée actuellement : est-ce dû à une

augmentation réelle du nombre de cas ou est-ce dû à une meilleure connaissance de la maladie et à un meilleur diagnostic des patients atteints ?

Années	1947-1952	1963-1968	1963-1972	1972-1982	1989-1991
Incidence sclérodermie (cas/million d'habitants/an)	0.6	4.5	9.6	18.7	21

Tableau 5 : évolution de l'incidence de la sclérodermie dans différentes études aux USA

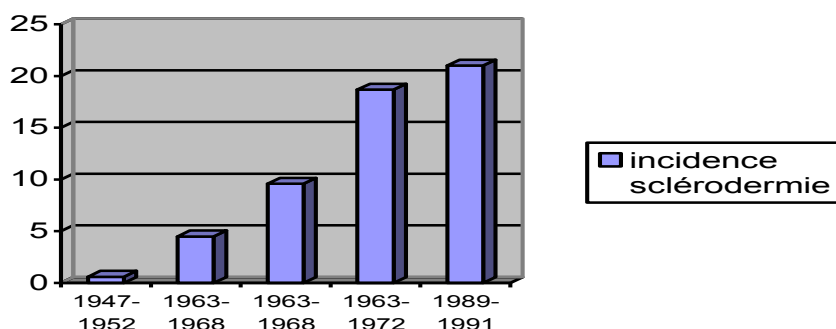


Figure 3 : Représentation de l'évolution de l'incidence de la sclérodermie en nouveaux cas/an/habitants au cours du temps aux USA.

La prévalence est variable selon les pays et les populations, de 3 à 24 cas pour 100 000 habitants. On retrouve au Japon des prévalences basses (3.8/100 000 habitants) alors qu'en Grèce les chiffres sont plus élevés, atteignant 15.4/100 000 habitants. En Afrique sub-saharienne, la sclérodermie est considérée comme une pathologie rare, alors qu'elle est plus représentée en Afrique de l'Est (ancêtres des populations noires américaines) et en Afrique du Sud. En Afrique du Sud, il semblerait que la sclérodermie systémique soit plus fréquente dans les populations blanches que dans les populations noires, et ceci indépendamment de l'exposition à la silice chez les mineurs. Ces différences peuvent refléter des différences génétiques mais peuvent également résulter du sous-diagnostic des formes limitées dans ces populations. La pathologie semble plus fréquente dans les populations afro-américaines par rapport à la population blanche (31.5 contre 22.4 cas pour 100 000 habitants à Détroit) ⁽⁵³⁾. Dans les populations noires, la proportion de formes diffuses est plus importante, l'âge au moment du diagnostic est plus précoce. La plus forte prévalence de la sclérodermie est décrite dans une population d'Indiens Choctaw en Oklahoma (Etats-Unis) avec des chiffres atteignant 66 cas pour 100 000 habitants ⁽⁵⁴⁾.

Ces différences épidémiologiques dans ces différents groupes ethniques laissent supposer l'existence d'un terrain génétique particulier non encore élucidé dans la physiopathologie de la sclérodermie.

En France, on retrouve deux grandes études épidémiologiques de références concernant la sclérodermie. La première étude réalisée en Isère et en Savoie retrouve une prévalence de 9.3 pour 100 000 habitants ⁽⁵⁵⁾, la seconde en Seine St Denis dans une population multiethnique à 15.8 pour 100 000 habitants ⁽⁵⁶⁾.

Il existe une nette prédominance féminine (sex ratio de quatre ou cinq femmes pour un homme) avec un âge de début entre 30 et 50 ans et un âge moyen au diagnostic de 50 ans. La pathologie est rare avant 20 ans mais des études regroupent des séries de sclérodermies infantiles ⁽⁵⁷⁾. Les formes infantiles décrites sont le plus souvent des formes cutanées localisées (Syndrome de Morphee) mais des formes systémiques sont également décrites et leur pronostic est en général plus défavorable que celui des formes ayant débuté à l'âge adulte.

4 – Physiopathologie :

La sclérodermie est caractérisée par un dépôt anormal de matrice extra-cellulaire au niveau de la peau et des viscères, entraînant une fibrose. Plusieurs mécanismes entrent en jeu dans l'accumulation de la matrice extra-cellulaire et la formation de la fibrose, et le rôle de chacun n'est pas encore élucidé. Le terrain génétique ne joue pas un rôle exclusif et plusieurs facteurs environnementaux ont une place importante dans la genèse de la maladie. Aujourd'hui on sait que la fibrose résulte des interactions entre matrice extra-cellulaire, fibroblastes, cellules endothéliales et système immunologique notamment macrophagique et lymphocytaire.

4.1 - Le terrain génétique :

Il existe quelques descriptions familiales de sclérodermies, mais ces cas sont exceptionnels. Par contre, Arnett a remarqué qu'il existait un sur-risque à développer une sclérodermie lorsqu'un parent et surtout un membre de la fratrie présentait lui-même une sclérodermie, avec une prévalence de la maladie plus élevée dans ces familles (1.6%) que dans la population générale (0.026 %) ⁽⁵⁸⁾.

Une étude de concordance de la sclérodermie systémique a été réalisée dans des couples de jumeaux hétéro et homozygotes. Il n'y a pas de différence de concordance entre les jumeaux hétéro et homozygotes puisque le degré de concordance est de 4.7 % dans les deux groupes et que celui-ci est faible ⁽⁵⁹⁾.

Même s'il existe un terrain génétique favorisant, celui-ci n'est certainement pas suffisant au développement de la maladie et des facteurs environnementaux sont nécessaires à l'apparition de la maladie.

L'association à certains groupes HLA a été également étudiée ⁽⁶⁰⁾. Gladman a analysé l'association entre certains allèles HLA et le risque de développer une sclérodermie ainsi que l'association entre les différents allèles HLA et les différentes expressions cliniques de sclérodermie. Le fait de présenter les allèles HLA-DRB1*01 et HLA-DRB1*11, HLA-A*30 et HLA-A*32 semble associé au développement d'une sclérodermie, alors que l'expression de HLA-DRB1*07, HLA-B*57, HLA-Cw*1 semble protectrice. Les groupes HLA-B*62 et HLA-DRB1*07 auraient une corrélation avec la présence de l'atteinte cutanée. L'apparition d'une fibrose pulmonaire serait associée à l'expression de HLA-B*62 et HLA-Cw*0602, alors que l'hypertension artérielle pulmonaire serait associée à HLA-B*13 et HLA-B*65. Cependant, il faut pondérer ces propos car on dénombre aussi plusieurs études épidémiologiques qui n'ont quant à elles démontré aucun lien entre les différents allèles des groupes HLA et l'apparition d'une sclérodermie et/ou son évolution.

4.2 - Les facteurs environnementaux :

Dès 1914, Bramwell ⁽⁶¹⁾ notait une fréquence accrue de sclérodermie parmi les tailleurs de pierre. Ceci a été confirmé par la suite par Erasmus en 1957 qui donna alors son nom au syndrome associant une sclérodermie systémique avec une exposition à la silice cristalline ⁽⁶²⁾. Les particules de silice cristalline interféreraient avec le système immunitaire par le biais d'une activation macrophagique, libérant des enzymes lysosomiales, des cytokines et stimulant ainsi la production et la synthèse de collagène, de fibronectine et de glycosaminoglycanes. Il existerait également une activation lymphocytaire T et B associée. La sclérodermie est désormais inscrite au tableau des maladies professionnelles (tableau 25 bis comme « affection non pneumoconiotique due à l'inhalation de poussières minérales renfermant de la silice » avec ou sans silicose).

L'association de la sclérodermie à l'exposition au polychlorure de vinyle (décroûteurs d'autoclaves, huiles toxiques, L-tryptophane) et aux solvants est également reconnue. Ainsi les solvants organiques (dérivés de l'éthylène) ou aromatiques (benzène, toluène, xylène) ont été incriminés. Les solvants pourraient engendrer des dénaturations protéiques soit par voie transdermique, soit par voie inhalée.

D'autres toxiques ou médicaments peuvent également induire une sclérose cutanée et parfois des manifestations systémiques : les fumées de soudage, le silicone, les résines époxy (vernis, colles, peintures), la bléomycine, le L-tryptophane, la phénitoïne, la dapsonne... mais les liens entre ces expositions et la sclérodermie sont moins évidents ^(63,64).

Il est donc indispensable de rechercher à l'interrogatoire d'un patient suspect de sclérodermie l'exposition à des facteurs environnementaux, pour éventuellement prendre en charge la maladie comme maladie professionnelle et pour réaliser une adaptation du poste de travail voire un reclassement professionnel. Certaines professions sont actuellement reconnues comme potentiellement inductrices de sclérodermie : mineurs de fond (or, charbon), potiers, fondeurs, sableurs, soudeurs, carriéristes, cimentiers, sculpteurs, prothésistes dentaires et céramistes, nettoyeurs d'autoclave, personnes exposées aux solvants organiques, aux résines époxy, femmes de ménage, employées de sociétés de nettoyage, teinturiers, maquettistes...

4.3 - Dysfonction fibroblastique :

La sclérodermie se caractérise par l'accumulation de collagène dans le derme mais aussi dans les viscères atteints. Chez les patients sclérodermiques on assiste à une dysrégulation des composants de la matrice extra-cellulaire (MEC), avec une synthèse accrue des composants de la MEC que sont le collagène IV, les protéoglycanes, la fibronectine et des protéines inhibitrices de la dégradation de la matrice tels les inhibiteurs des métalloprotéinases.

Des anomalies intrinsèques aux fibroblastes sont mises en évidence par plusieurs travaux de recherche. Ainsi, les fibroblastes sclérodermiques sont résistants à l'apoptose ⁽⁶⁵⁾, synthétisent plus de radicaux libres ⁽⁶⁶⁾ de chémokines et cytokines (IL-1 α , IL-6, TNF α , IL-8, MCP-1), recrutant ainsi les leucocytes dans le derme, et synthétisent une matrice extracellulaire résistante à l'action des métalloprotéinases, limitant ainsi sa dégradation. Au niveau moléculaire, il existe une activation de la voie du TGF β , une activation incontrôlée de la transcription du gène du procollagène, et une synthèse accrue de CTGF (Connective Tissue Growth Factor impliqué dans l'homéostasie, la réparation, la croissance cellulaire, la régulation de l'angiogénèse...) par les fibroblastes, entraînant une synthèse accrue de collagène et participant à la fibrose ⁽⁶⁷⁾.

Des anomalies extrinsèques aux fibroblastes sont également incriminées : IL-4 ⁽⁶⁸⁾, TGF β ⁽⁶⁹⁾, anticorps antifibroblastes ^(70, 71).

4.4 - Dysfonction endothéliale, anomalies de tonus vasculaire, défaut d'angiogénèse :

Le phénomène de Raynaud, parfois signe inaugural de la sclérodermie, correspond à une ischémie digitale répétée, réversible. Ces phénomènes ischémiques répétés appliqués sur les cellules endothéliales seraient responsables en partie d'une souffrance endothéliale, comme en témoignent les modifications histologiques artériolaires sclérodermiques (prolifération intimale, hypertrophie de la média, fibrose adventitielle) et la présence de marqueurs de souffrance endothéliale (facteur Von Willebrand, activateur du plasminogène tissulaire, molécules d'adhésion tissulaire...) ^(72,73). Ceci aboutit à une dysfonction endothéliale. La dysfonction endothéliale induit quant à elle un recrutement de cellules inflammatoires, un déséquilibre de la balance coagulation/fibrinolyse et des anomalies du tonus vasculaire, conduisant à une augmentation de la perméabilité vasculaire et à la formation d'une réaction inflammatoire périvasculaire et d'une sclérose.

Les cellules endothéliales synthétisent des substances vasoactives comme le monoxyde d'azote (NO) et l'endothéline1 (ET-1). On retrouve des études tout à fait contradictoires à propos du rôle du NO dans la physiopathologie de la sclérodermie ⁽⁷⁴⁾. De plus l'action du NO est multiple et complexe puisque bien que vasodilatateur et antithrombotique il favorise la libération d'agents toxiques sur le plan cellulaire. Les taux d'ET-1, puissant vasoconstricteur, sont retrouvés élevés chez les patients sclérodermiques ⁽⁷⁵⁾. L'ET-1 est impliquée dans l'apparition de l'hypertension artérielle pulmonaire sclérodermique et des traitements inhibiteurs de l'ET-1 (BOSENTAN) sont disponibles pour prendre en charge ces patients ⁽⁷⁶⁾.

Dans le sérum des patients sclérodermiques, on retrouve de manière précoce des concentrations élevées de Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) ⁽⁷⁷⁾. Ces variations de taux seraient en faveur du rôle des défauts d'angiogénèse dans le développement de la sclérodermie systémique.

4.5 - Dysfonction immunitaire : microchimérisme et autoimmunité :

4.5.1 – Le microchimérisme :

Le chimérisme est caractérisé par la présence de cellules étrangères au sein d'un individu. Il a été décrit au cours de la grossesse et il existe de manière physiologique chez tout individu sain. Chez la femme enceinte, il existe effectivement un transfert cellulaire materno-fœtal et il est courant de retrouver de l'ADN fœtal chez les mères, parfois de manière prolongée, réalisant un chimérisme.

Le microchimérisme a été impliqué dans le développement de plusieurs pathologies dysimmunitaires dont la sclérodermie. Cette hypothèse est soutenue par le fait que les femmes sclérodermiques présentent une présence d'ADN fœtal accrue ⁽⁷⁸⁾, et que chez les hommes sclérodermiques on retrouve des quantités plus importantes de cellules d'origine maternelle (en comparaison avec des groupes témoins) ⁽⁷⁹⁾. On peut penser que chez certains patients, la présence de ces cellules étrangères induirait une réaction du greffon contre l'hôte. Un modèle expérimental de souris de GVH modifiée a d'ailleurs été mis au point. Ces souris ont développé des manifestations cliniques proches de la sclérodermie ⁽⁸⁰⁾.

4.5.2 - Activation du système immunitaire : réponse cellulaire T :

Au cours de la sclérodermie, on assiste à une infiltration dermique précoce du derme par des monocytes, des macrophages et des lymphocytes T principalement CD4+ activés, notamment au niveau des zones périvasculaires dermiques, au contact des fibroblastes. Au niveau sérique, on note une diminution des lymphocytes CD8+ et une augmentation des lymphocytes activés. Ces lymphocytes T interagissent avec les fibroblastes et les cellules endothéliales par le biais de cytokines (IL-4, INF γ).

4.5.3 - Auto-immunité et autoanticorps : réponse humorale B :

Plusieurs auto-anticorps ont été décrits au cours de la sclérodermie systémique. Les anticorps antinucléaires (AAN) sont des anticorps associés à de nombreuses maladies systémiques. Ils sont recherchés par immunofluorescence indirecte sur lignée de cellules Hep2. Lorsqu'un anticorps est dépisté, il est titré et l'aspect de sa fluorescence est décrit. Les AAN peuvent exister chez des sujets indemnes de toute pathologie dysimmunitaire. Il existe environ 15 % de sujets normaux présentant des AAN positifs à des dilutions faibles, mais par contre moins de 1 % présentant des AAN après dilution supérieure à 1/320. Seuls les titres d'AAN supérieurs à 1/320 doivent être reconnus comme positifs. L'étude de la fluorescence permet de typer l'AAN, qu'elle soit membranaire, homogène, mouchetée ou ponctuée.

Les anticorps antinucléaires (AAN) sont retrouvés dans 90 % des cas de sclérodermie systémique ⁽⁵³⁾ mais leur prévalence varie selon les séries et les populations étudiées. Ils constituent une aide au diagnostic mais ne sont pas un marqueur d'activité de la maladie car ils persistent au cours de la

maladie et ne se négativent pas sous traitement. Quatre de ces anticorps sont spécifiques de la sclérodermie et ont un rôle pronostic sur l'évolution : les anticorps anti-Topo-isomérase (anti Scl 70), les anticorps anti-centromères (AAC), les anticorps anti-ARN polymérase III et les anticorps anti-fibrillarine (anti U3 RNP) (*tableau 6*). Ces quatre anticorps sont mutuellement exclusifs. Leur spécificité est grande pour la sclérodermie systémique, mais leur sensibilité est mauvaise. La sensibilité varie effectivement de 40-50 % pour les anticorps anti-centromères, 15-20 % pour les anticorps anti-topo-isomérases I, 10- 15 % pour les anticorps anti-RNA polymérase III ⁽⁸¹⁾.

D'autres auto-anticorps peuvent également être associés à la sclérodermie mais leur spécificité n'est pas aussi bonne que les précédents. On retrouve ainsi des anticorps anti-Th/T0 (4% des sclérodermiques), anti-PM/Scl (3%), anti-cellules endothéliales (40% des formes diffuses, 14 % des formes limitées) ⁽⁷³⁾, anti-annexine V, anti-fibrilline I, anti-mitochondrie (si cirrhose biliaire primitive associée), et anti-collagène ⁽⁸²⁾.

Les différents auto-anticorps correspondent à des présentations cliniques propres. Ainsi la présence d'anticorps anti-Scl-70 est associée à une atteinte sévère cutanée et à une fibrose pulmonaire et revêt d'un pronostic défavorable, lorsque les anticorps anti-centromères sont liés à une atteinte cutanée limitée et à l'absence d'évolution pulmonaire. Les anticorps anti-fibrillarine et anti-RNA polymérases, sont moins fréquents et ont une valeur prédictive d'une atteinte cutanée diffuse et du profil évolutif systémique de la maladie avec une atteinte rénale ⁽⁸³⁾.

Auto anticorps	Fréquence au cours de la sclérodermie	Association avec	Autres pathologies
Anti Topo-isomérase I (antiScl 70)	30-70 % des formes diffuses Exceptionnel chez formes limitées	Fibrose pulmonaire	-
Anti-centromères	40 % des sclérodermies	Formes limitées	LES, Sjögren, PR
Anti RNA polymérase III	4-33 %	Atteinte cutanée diffuse, atteinte rénale, cardiaque, mauvais pronostic	-
Anti-fibrillarine	5-8 %	Atteinte cutanée diffuse, atteintes viscérales, HTAP	LES, Sharp, Sjögren, PR

Tableau 6 : Principaux auto-anticorps retrouvés au cours de la sclérodermie.

L'origine de la sclérodermie reste donc inconnue, et son origine complexe et multifactorielle est aujourd'hui admise. Sur un terrain génétique prédisposé, l'action de facteurs environnementaux (toxiques, virus ou autres) entraîne une cascade physiopathologique complexe dont les différents acteurs sont étroitement intriqués et interagissent les uns avec les autres (*figure 4*).

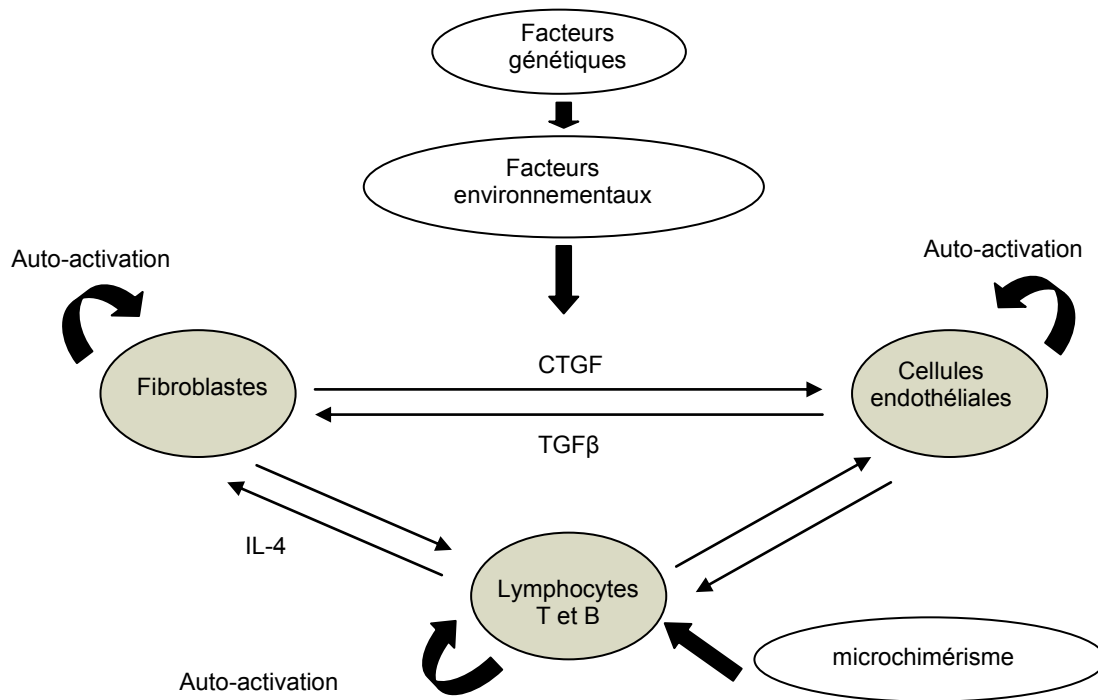


Figure 4 : interactions entre génétique, environnement, fibroblastes, cellules endothéliales, lymphocytes au cours de la sclérodermie systémique d'après Servetaz ⁽⁸⁴⁾.

5 - Classifications et critères diagnostiques :

L'ensemble des sclérodermies est très hétérogène. En son sein, on note effectivement des présentations cliniques très différentes, allant de sujets asymptomatiques ou pauci-sympatomatiques à des sujets présentant des atteintes viscérales menaçant leur pronostic vital. Plusieurs classifications et critères diagnostiques ont été proposés depuis les premières descriptions de la maladie pour aider au diagnostic, et essayer de présager de l'évolution de la maladie, en proposant des items pronostiques, et de juger des indications thérapeutiques.

5.1 - Classification sclérodermie localisée – systémique :

Les sclérodermies localisées, ou Morphées, correspondent à une affection purement dermatologique. L'atteinte cutanée de ces formes est strictement isolée et ne s'accompagne ni de phénomène de Raynaud, ni d'atteinte viscérale, les auto-anticorps sont également absents. Elles sont classées selon

leur forme (en goutte, en coup de sabre, en plaques, en bandes...), selon leur topographie (membre, visage, front, héli-atrophie faciale...), et selon leur nombre (unique ou multiple). Leur diagnostic est clinique, la biopsie cutanée n'est pas nécessaire au diagnostic. Son évolution en sclérodermie systémique est rare, de l'ordre de 1 cas sur 700. On leur oppose les sclérodermies systémiques qui sont associées à un syndrome de Raynaud, à des manifestations viscérales ou à la présence d'autoanticorps.

5.2 - Classification de Barnett :

En 1988, Barnett et al proposent une classification diagnostique simple initiale de la sclérodermie systémique, en s'appuyant sur un suivi monocentrique de 20 ans. Ils définissent 3 types ⁽⁸⁵⁾ :

- type I : sclérodactylie pure
- type II : sclérodermie au dessus des articulations métacarpophalangiennes
- type III : sclérodermie touchant le tronc.

Ils ne présentaient après le suivi que 6 % d'erreurs diagnostiques, et il existe une corrélation entre type et survie à 10 ans : pour le type I, la survie à 10 ans est de 71 %, 58 % pour le type II, et 21 % pour le type III. Des calcinose et des télangiectasies sont rencontrées dans les 3 groupes, ce qui contredit l'existence du syndrome CREST.

5.3 - Classification de Leroy :

Cette classification simple (2 groupes) est proposée par Leroy en 1988 ⁽⁸⁶⁾ (*tableau 7*). Elle s'appuie sur des données cliniques et paracliniques pour distinguer :

- la sclérodermie systémique limitée de bon pronostic et d'évolution lente,
- la sclérodermie systémique diffuse de moins bon pronostic et d'évolution plus rapide.

	Sci Syst LIMITEE	Sci Syst DIFFUSE
Syndrome de Raynaud	Depuis des années	< 1 an avant signes cutanés
Atteinte cutanée	Acrale, face ou absente	Acrale et proximale
Atteinte viscérale	HTAP tardive, calcinose, télangiectasies	Pneumopathie interstitielle, insuffisance rénale, atteinte digestive, myocardique...
Autoanticorps	Anti-centromères (70-80%)	Anti-topoisomérases I (30%)
Capillaroscopie	Dilatations capillaires sans zones désertes	Dilatations et destructions capillaires

Tableau 7 : Caractéristiques des sclérodermies systémiques limitée et diffuse selon Leroy et al en 1988.

5.4 - Critères diagnostiques de l'American College of Rheumatology (ACR) :

En 1980, des rhumatologues Nord Américains se sont réunis au sein de l'American College of Rheumatology pour étudier des critères et des classifications concernant les connectivites. Ils ont pu ainsi observer, entre 1973 et 1977, 264 sclérodermies systémiques certaines, 35 probables, 85 syndromes de chevauchement, de nombreux sujets contrôles (lupus, dermatomyosite...et des syndromes de Raynaud isolés) ⁽⁸⁷⁾. A partir de ces observations, ils ont défini des critères diagnostiques avec une sensibilité de 97 % et une spécificité de 98 %.(1 critère majeur ou 2 critères mineurs) (*tableau 8*).

CRITERE MAJEUR	CRITERES MINEURS
Sclérodermie proximale	Sclérodactylie Cicatrices pulpaire déprimées ou perte de substance digitale Fibrose des bases pulmonaires

Tableau 8 : critères diagnostiques de l'ACR pour la sclérodermie systémique, 1980.

On peut reprocher à ce travail un recrutement inégal quant à la représentation des différentes formes cliniques, avec un plus grand nombre de formes avancées de la maladie, permettant ainsi de diminuer les faux positifs et d'augmenter ainsi la spécificité.

En 2000, Poormoghim décrivait une série de patients présentant une sclérose systémique sans sclérodermie, et ne correspondant pas aux critères de l'ACR ⁽⁸⁸⁾. Ils suggèrent l'intérêt de revisiter cette classification et la nécessité d'y ajouter des données concernant la positivité des facteurs antinucléaires et plus particulièrement des anti-centromères. Si on rajoute aux critères de l'ACR les anomalies capillaroscopiques et la positivité des auto-anticorps anti-centromères, la sensibilité des critères pour le diagnostic des sclérodermies systémiques limitées passe de 33 % à 92% ⁽⁸⁹⁾.

5.5 - Classification de Leroy et Medsger :

En 2001, Leroy et Medsger corrigeaient les critères de la sclérodermie systémique en tenant compte des formes limitées (*tableau 9*). Ils proposent de distinguer deux sous groupes au sein de la sclérodermie systémique dans les formes précoces : les formes limitées (ISSc) et les formes diffuses (dSSc) ⁽⁹⁰⁾. Cette classification est intéressante par son caractère clinico-biologique, puisqu'elle tient compte d'examen complémentaires tels la capillaroscopie et la présence d'auto-anticorps spécifiques de la sclérodermie (anti-centromères, anti-Scl70, anti ARN polymérase), la présence d'auto-anticorps

anti-fibrillarine, mais également les auto-anticorps anti-Pm-Scl, spécifiques quant à eux d'un syndrome de chevauchement entre sclérodémie systémique et polymyosite.

Sclérodémie Systémique LIMITEE	Sclérodémie systémique DIFFUSE
phénomène de Raynaud + soit des anomalies capillaroscopiques + soit la positivité d'autoanticorps spécifiques de la sclérodémie (anti-centromères, anti-Scl70, anti-RNA polymérase I ou III, anti-fibrillarine, anti-fibrilline, anti-PmScl)	Idem forme limitée + infiltration distale en aval des coudes et des genoux

Tableau 9 : Classification des sclérodémies systémiques précoces selon Leroy et Medsger (2001).

5.6 - Critères canadiens selon l'extension des lésions cutanées :

En 2002, Sénécal propose une classification des sclérodémies systémiques basées sur l'extension de l'atteinte cutanée. Il décrit 4 stades : peau normale (sclérodémie systémique sine sclérodéma), atteinte limitée (sclérodactylie), intermédiaire (atteinte des membres et/ou de la face) ou diffuse (atteinte du tronc) ⁽⁹¹⁾.

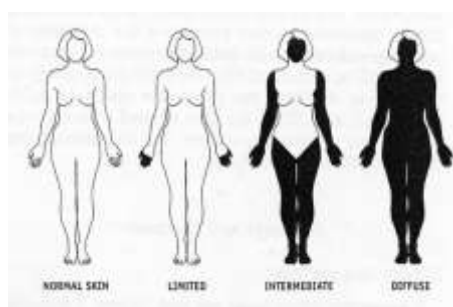


Figure 5 : Classification des sclérodémies systémiques selon l'extension cutanée (Senecal 2002).

6 - Les différentes atteintes cliniques / signes cliniques et moyens diagnostiques :

6.1 - Les signes cutanés :

L'atteinte cutanée est pratiquement constante au cours de la maladie mais quelques rares cas de sclérodémie systémique sans sclérodémie sont pourtant reconnus (systemic sclerosis sine scleroderma) ⁽⁸⁸⁾.

L'atteinte cutanée peut prendre différentes formes ⁽⁹²⁾ :

- une disparition des rides d'expression, un front lisse, une limitation de l'ouverture buccale
- l'apparition de plis radiaires péri-buccaux (ragghades)

- une sclérodactylie : correspond à une infiltration de la peau des doigts pouvant dans ses formes avancées grever le pronostic fonctionnel à cause des rétractions
- des ulcérations et nécroses digitales
- des télangiectasies (dilatations capillaires en pleine peau) au niveau du visage, des muqueuses (lèvres), des mains, du pourtour unguéal
- des calcifications sous cutanées (calcinoses) au niveau des mains, se compliquant souvent de plaies lors des extériorisations, mais aussi au niveau des faces d'extension des membres
- des troubles de la pigmentation (mélanodermie, dépigmentations)
- des anomalies des phanères (dystrophies unguéales, dépilation)
- une xérophtalmie, une xérostomie, parfois un déchaussement précoce des dents dû à une ostéo-alvéolyse.

La sclérodermie du tronc et des parties proximales des membres est présente dans les formes diffuses de la maladie. Dans les phases précoces, la sclérodermie peut débuter par une phase oedémateuse, puis elle correspond à une infiltration diffuse, parfois luisante de la peau qui devient impossible à plisser. Dans les phases tardives, la sclérose laisse place à une atrophie cutanée.

Plusieurs outils sont disponibles actuellement pour évaluer l'atteinte cutanée de la sclérodermie : mesure de l'ouverture de bouche, « slip test » (glissement cutané sur le plan osseux), score cutané de RODNAN modifié.

6.2 - Les manifestations digestives :

L'atteinte digestive est fréquente au cours de la sclérodermie systémique, puisqu'elle est retrouvée chez 75 à 90 % des patients atteints de formes diffuses et limitées.

Tout le tube digestif peut être atteint ⁽⁹³⁾ :

- l'**oesophagite** est l'atteinte la plus fréquente et sera diagnostiquée par l'interrogatoire (pyrosis, épigastalgies, dysphagie) et la fibroscopie oeso-gastro-duodénale. Cette atteinte peut se compliquer d'endobrachyoesophage ou de sténoses peptiques
- la **motilité gastrique** peut être altérée. Le patient se plaint alors de dysphagie et de pesanteur gastrique, le diagnostic sera confirmé par un transit oeso-gastro-duodénal

(achalasie) et une manométrie oesophagienne. Il faudra rechercher une gastroparésie avec dénutrition.

- **l'atteinte intestinale**, peu fréquente, se traduit par des symptômes fonctionnels simples mais également par des pseudo-obstructions intestinales chroniques, une malabsorption ou une pullulation microbienne. Le transit du grêle et la manométrie intestinale rechercheront un ralentissement du transit intestinal.
- **l'atteinte colique et anale** dont les symptômes (constipation et incontinence anale) doivent être systématiquement recherchés à l'interrogatoire, et complétés par une manométrie anale.
- **l'atteinte vasculaire digestive** qui se manifeste par une hémorragie digestive du fait d'ectasies veineuses antrales (estomac pastèque) ou de télangiectasies coliques.

6.3 - Les manifestations pulmonaires :

L'atteinte pulmonaire est présente chez 60 % des patients sclérodermiques. On retrouve principalement deux formes cliniques : la pneumopathie infiltrante diffuse conduisant à la fibrose pulmonaire et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

Les pneumopathies infiltrantes diffuses (PID) ont une prévalence allant de 16 à 100 % au cours des sclérodermies selon les études ⁽⁹⁴⁾. Les PID sont plus fréquemment rencontrées au cours des sclérodermies diffuses et font d'ailleurs partie des critères diagnostiques de ces formes, associées aux anticorps anti-Scl70. Elles peuvent être plus rarement associées à des formes limitées cutanées. Les PID sont à dépister de manière systématique chez tout patient sclérodermique car elles sont la première cause de mortalité de cette pathologie. L'atteinte pulmonaire survient dans les premières années des sclérodermies systémiques et évolue le plus souvent lentement par la suite. Le pronostic des PID sclérodermiques est meilleur que celui des fibroses pulmonaires idiopathiques ⁽⁹⁵⁾. L'examen clinique recherchera la notion d'une dyspnée d'effort, des crépitations fins « velcro » des bases, parfois une toux sèche. La radiographie thoracique retrouvera un syndrome interstitiel des bases, documenté de manière plus fine par un scanner thoracique haute résolution (hyperdensité pulmonaires en verre dépoli, opacités réticulaires, bronchectasies...). Les épreuves fonctionnelles respiratoires sont essentielles au diagnostic, montrant une diminution de la capacité vitale forcée (CVF) correspondant à un syndrome restrictif et une altération du transfert de CO à travers la membrane alvéolo-capillaire (DLCO) signant les troubles de diffusion.

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) correspond à une élévation permanente des pressions au niveau des artères pulmonaires sans élévation des pressions capillaires pulmonaires (Pcap). Elle est estimée par l'échographie cardiaque et est mesurée de manière fiable par le cathétérisme cardiaque droit. Le diagnostic d'HTAP est posé lorsque les pressions mesurées dans l'artère pulmonaire sont supérieures à 25 mmHg au repos et 30 mmHg à l'effort avec une Pcap inférieure à 15 mmHg. Sa prévalence est de 10 à 15% au cours de la sclérodermie ⁽⁹⁶⁾. L'HTAP correspond à une augmentation des résistances vasculaires expliquée par trois mécanismes : la vasoconstriction (rôle des cellules endothéliales, de l'hyperproduction d'endothéline, de la baisse du NO, et intervention des protagonistes inflammatoires), le remodelage vasculaire (rôle des cellules endothéliales, d'une hyperproduction des cellules musculaires lisses conduisant à une obstruction progressive des artères pulmonaires, intervention des facteurs de croissance VEGF, TGF β , IGF, PDGF...) et des thromboses in situ (lésions endothéliales et activation plaquettaire).

Elle doit être recherchée devant toute dyspnée d'effort et asthénie apparaissant chez un patient sclérodermique. Il est important de dépister précocement l'HTAP pour une prise en charge thérapeutique et une surveillance rapprochée. D'autres signes cliniques sont plus évocateurs d'HTAP mais sont également plus tardifs, leur survenue étant alors un signe de gravité. On peut ainsi observer des douleurs thoraciques angineuses, des lipothymies et syncopes, une dysphonie par compression récurrentielle gauche par l'artère pulmonaire gauche dilatée, un souffle d'insuffisance tricuspидienne et/ou d'insuffisance pulmonaire et un éclat de B2 au foyer pulmonaire.

Une échographie cardiaque devra être réalisée de manière annuelle afin d'évaluer les pressions dans l'artères pulmonaire. Devant toute suspicion d'HTAP, un cathétérisme cardiaque droit devra être réalisé afin de poser le diagnostic avec certitude, et pour rechercher des critères pronostiques. Launay et al ⁽⁹⁷⁾ ont validé en 2006 un organigramme de dépistage de l'HTAP chez les patients sclérodermiques basé sur la mesure de la vitesse de fuite tricuspидienne permettant d'identifier les patients à risque d'HTAP et nécessitant la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit. La radiographie thoracique (recherchant une hypertrophie artérielle pulmonaire), l'électrocardiogramme seront réalisés mais ne retrouveront que des signes très tardifs et ne rentrent pas dans la démarche de dépistage. Les patients présentant une chute de la DLCO < 60 % doivent être considérés comme suspects d'HTAP et doivent bénéficier d'une échographie cardiaque.

6.4 - Les manifestations cardiaques :

Au cours de la sclérodermie, une atteinte cardiaque, plus particulièrement myo-péricardique, peut survenir. L'atteinte cardiaque majoritairement asymptomatique est sous-diagnostiquée alors que dans les séries autopsiques, la prévalence de l'atteinte myocardique sclérodermique va de 33 à 83 % des cas, celle de l'atteinte péricardique allant de 33 à 66 % des cas ⁽⁹⁸⁾.

L'atteinte myocardique se manifeste par une insuffisance cardiaque, un angor, des troubles du rythme et des morts subites. Cette atteinte résulterait d'une altération de la microcirculation cardiaque, conduisant à des spasmes répétés, causant une altération des faisceaux de conduction et une fibrose du myocarde. Un électrocardiogramme de repos (ECG, recherchant trouble de conduction et troubles du rythme), une radiographie thoracique (recherchant une cardiomégalie) et une échographie cardiaque (permettant d'évaluer la fraction d'éjection, les troubles de relaxation et l'hypertrophie ventriculaire et recherchant un épanchement péricardique) sont à réaliser de manière annuelle et devant toute modification de l'état clinique (palpitations, douleurs thoraciques). Ces examens peuvent être complétés par un enregistrement ECG continu des 24 heures (holter-ECG) et une scintigraphie myocardique d'effort au Thallium.

6.5 - Les atteintes rénales :

Les atteintes rénales sclérodermiques sont dominées par la crise rénale aigüe sclérodermique. Cette manifestation est rare (prévalence < 10 %) mais est de pronostic extrêmement grave ⁽⁹⁹⁾. La crise rénale aigüe sclérodermique se manifeste par la survenue d'une hypertension artérielle (HTA) sévère associée à une insuffisance rénale rapidement progressive associées parfois à une microangiopathie thrombotique ⁽¹⁰⁰⁾. Cette atteinte rénale est secondaire à la prolifération des cellules endothéliales vasculaires entraînant une occlusion vasculaire et à la nécrose glomérulaire. Il existe aussi une agrégation plaquettaire, une microangiopathie thrombotique.

La crise rénale aigüe sclérodermique soit être suspectée devant une HTA maligne, avec signes cliniques, parfois signes neurologiques et convulsions.

En dehors de cette atteinte sévère, une hématurie microscopique et une protéinurie modérée isolées peuvent survenir ⁽¹⁰¹⁾. Elles doivent être systématiquement recherchées par la réalisation d'une bandelette urinaire mais n'ont pas de conséquence sur le pronostic vital.

6.6– Les atteintes articulaires, musculaires et neurologiques :

Les plaintes fonctionnelles des patients sont souvent multiples au cours de la sclérodermie et il est parfois difficile de faire la part entre l'atteinte rétractile cutanée et une atteinte articulaire ou musculaire. Des arthralgies inflammatoires non déformantes sont très fréquentes. Elles sont le plus souvent bilatérales, symétriques et touchent les mains, poignets, genoux et chevilles. On peut également observer des limitations articulaires simples, mais également de réelles polyarthrites inflammatoires.

Des myalgies ou une sensation de faiblesse musculaire sont souvent ressenties par les patients. Un déficit musculaire doit être systématiquement recherché ainsi qu'un dosage des enzymes musculaires afin de dépister une polymyosite ou une myopathie d'origine sclérodermique.

Sur le plan neurologique, une neuropathie sensitive peut être retrouvée. Les atteintes du système nerveux central sont le plus souvent secondaires à l'atteinte macrovasculaire sclérodermique (accident vasculaire cérébral par sténose carotidienne).

6.7– Les atteintes macrovasculaires :

Chez les patients sclérodermiques une atteinte des gros et moyens calibres est classique mais elle est le plus souvent sous diagnostiquée. La physiopathologie de cette atteinte comprend un épaissement intimal, une fibrose des vaisseaux, et parfois des thromboses artérielles. Au niveau des membres supérieurs, l'artère cubitale est la plus touchée, siège d'une thrombose le plus souvent bilatérale inexpliquée ^(102,103). Les artères radiales peuvent également être concernées mais de manière moindre. La manœuvre de Allen (revascularisation de la main après manœuvre de chasse et compression successive des axes radiaux et cubitaux, réalisée de manière comparative et bilatérale) permet de dépister une atteinte cubitale.

Une artérite oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est parfois associée à la sclérodermie, pouvant aller jusqu'à des troubles trophiques conduisant parfois à une amputation. Une atteinte des troncs supra aortiques (TSA) peut être retrouvée, menaçant les sujets de la survenue d'accidents vasculaires transitoires ou permanents. En 2000, Le groupe écossais d'étude de la sclérodermie systémique a étudié la prévalence de l'atteinte macrovasculaire au cours de la sclérodermie systémique. Cette étude retrouve une atteinte des TSA chez 64 % des patients, une AOMI chez 17 % des patients ⁽¹⁰⁴⁾.

6.8- L'atteinte microvasculaire digitale : le Phénomène de Raynaud sclérodermique :

Le phénomène de Raynaud (PR) est souvent le premier signe de la sclérodermie. Il est présent chez environ 95 % des patients sclérodermiques et peut précéder l'atteinte cutanée de plusieurs années. Le phénomène de Raynaud associé aux connectivites correspond à un PR secondaire, c'est à dire qu'il ne correspond pas aux critères d'Allen et Brown ⁽²⁸⁾. On retrouve dans les descriptions cliniques des atypies telles le début tardif du phénomène, l'atteinte des pouces, la survenue du phénomène de Raynaud même à température ambiante ou au chaud, l'existence de phases cyanotiques d'emblée, la présence de troubles trophiques, une thrombose cubitale associée et bien entendu l'existence de signes cliniques évocateurs de sclérodermie, notamment des signes cutanés ^(108,109). L'interrogatoire et l'examen clinique s'attacheront donc à préciser les caractéristiques du phénomène de Raynaud, à rechercher l'existence de troubles trophiques. Devant un phénomène de Raynaud suspect, un bilan biologique est réalisé, à la recherche de facteurs anti-nucléaires positifs, notamment des anti-centromères et des anti-Scl70. La capillaroscopie, réalisée devant tout PR suspect, objective l'atteinte microvasculaire digitale. Les anomalies rencontrées sont classées en 4 stades, permettant de typer l'atteinte microvasculaire ⁽¹¹⁰⁾. Il existe une corrélation entre les anomalies capillaroscopiques et cutanées et la sévérité de l'atteinte viscérale au cours de la sclérodermie ⁽¹¹¹⁾.

<u>Stade I :</u> dystrophie capillaire extasiante débutante	- anomalies morphologiques capillaires modérées disséminées et distales - o dystrophie anévrysmale du sommet de la boucle capillaire - o anses ouvertes en U - o stase sur les capillaires atteints - +/- signes d'évolutivité - o hémorragies capillaires - o oedème péri-capillaire - o thromboses capillaires
<u>Stade II :</u> mégacapillaires	- mégacapillaires : dilatation > 50µm, stase sanguine, absence de vasoplasticité, flux granulaire - densité capillaire diminuée < 8/mm - capillaires régressifs - fond flou - +/- signes d'évolutivité : cf supra
<u>Stade III :</u> sclérose dermique	- mégacapillaires : augmentation de leur taille - densité capillaires très diminuée < 6/mm - capillaires régressifs - fond flou et pâle - +/- signes d'évolutivité
<u>Stade IV :</u> retentissement ischémique	- raréfaction des mégacapillaires et des capillaires régressifs - zones avasculaires nombreuses - fond pâle et nacré - signes d'évolutivité

Tableau 10 : Classification des anomalies capillaroscopiques au cours de la sclérodermie ⁽¹¹⁰⁾.

Une artérite digitale peut survenir par fibrose des artères digitales. L'artérite digitale est dépistée par la réalisation annuelle d'une pléthysmographie digitale après réchauffement à 45 °C (obtention d'une vasodilatation maximale). Si l'amplitude des flux enregistrés après réchauffement est faible (inférieure à 1DS) on parle d'artérite digitale et une prévention des troubles trophiques doit être réalisée par réchauffement et antiagrégants plaquettaires.

L'enregistrement des réactivités digitales au froid, étudiées par la pléthysmographie digitale pulsée, présente également des atypies. Les réactivités au froid enregistrées au cours d'un phénomène de Raynaud sont corrélées avec la sévérité du phénomène. Dans une étude portant sur 541 patients, Pistorius et al ont démontré qu'il existait une corrélation entre les réactivités enregistrées et la sévérité du phénomène de Raynaud (nombre de crises), mais également que les types de réactivité au froid inférieurs à III étaient associés aux Raynaud primitifs, alors que les réactivités élevées (syncopales de type V) étaient associées aux phénomènes de Raynaud associés aux connectivites ⁽⁴¹⁾.

III - ETUDE

1 - OBJECTIFS de l'ETUDE :

Les critères d'Allen et Brown initiaux définissant des critères de Raynaud secondaires ne prennent pas en compte les anomalies capillaroscopiques et pléthysmographiques. La pléthysmographie digitale réalisée à Nantes pourrait être un élément supplémentaire dans le classement des phénomènes de Raynaud suspects et des phénomènes de Raynaud sclérodermiques. Nous avons cherché à démontrer que ces éléments sont importants lors de la prise en charge initiale du patient, afin de déterminer des profils évolutifs de patients et de définir s'il existe des critères diagnostiques initiaux prédictifs qui présagent de l'évolution vers une sclérodermie.

Enfin, certains patients présentant un phénomène de Raynaud atypique ne développeront une connectivite que plusieurs années après l'apparition du Raynaud. On peut se poser la question de savoir si c'est le phénomène de Raynaud qui par ses phases d'hypoxie entraîne un mécanisme qui déclenchera la sclérodermie ou si c'est la sclérodermie par son atteinte microvasculaire propre qui déclenchera le phénomène de Raynaud sévère.

Plusieurs objectifs ont été fixés pour cette étude rétrospective :

- étudier les caractéristiques initiales des phénomènes de Raynaud sclérodermiques : présentation clinique, association aux facteurs antinucléaires, anomalies capillaroscopiques, anomalies pléthysmographiques
- étudier les phénomènes de Raynaud sclérodermiques associés à des réactivités digitales syncopales sans récupération immédiate au froid (type V) et voir si ces phénomènes de Raynaud sont plus sévères que ceux présentant des réactivités normales au froid
- rechercher si l'existence d'une réactivité au froid de type V devant un phénomène de Raynaud banal est un paramètre prédictif d'une étiologie sclérodermique
- voir si devant un phénomène de Raynaud sclérodermique, l'existence d'une réactivité syncopale au froid de type V est corrélée à une stabilité ou à une évolution systémique de la maladie sclérodermique.

2 - MATERIEL et METHODE :

Nous avons réalisé une étude rétrospective se déroulant au Centre Hospitalo-universitaire de Nantes, s'étendant entre 1995 et 2007. Les dossiers cliniques des patients ont été analysés, et les informations ultérieures à 1997 ont été obtenues avec l'aide du logiciel de traitement des informations du CHU de Nantes (CLINICOM).

Nous avons sélectionné tous les patients consultant pour un phénomène de Raynaud (PR) dans le Service des Explorations Vasculaires où des Consultations de Microcirculation sont réalisées, en isolant un groupe de patients présentant une connectivite avérée (sclérodermie, syndrome de SHARP, connectivite).

Les patients sclérodermiques présentent des réactivités au froid syncopales sans récupération immédiate ^(40,41). Certains patients porteurs d'un PR banal présentent également des réactivités au froid syncopales de type V. Nous avons considéré par extension que ces patients étaient porteurs d'un phénomène de Raynaud suspect, dont les caractéristiques cliniques et paracliniques seront précisées.

Les patients ont été analysés en plusieurs groupes :

- groupe CNC : patients ayant consulté pour un phénomène de Raynaud, porteurs d'une connectivite avérée. Les sujets présentent soit une sclérodermie avérée (SCL) soit un syndrome de Sharp (SHARP), soit une connectivite mixte (CM). Le groupe des patients sclérodermique était scindé en deux populations : une présentant des réactivités non syncopales au froid ($\leq$ III) correspondant au groupe SCL-NS, une présentant des réactivités syncopales (V) appelé groupe SCL-S.
- groupe MR : patients ayant consulté pour un phénomène de Raynaud, indemne de sclérodermie, c'est à dire satisfaisant les critères d'Allen et Brown modifiés et correspondant à des maladies de Raynaud. Les patients présentant un PR sans autre atypie que la persistance du PR l'été ont été conservés dans le groupe MR.

Parmi ces individus, deux groupes étaient individualisés :

- le groupe groupe MR – S (Maladie de Raynaud suspecte) présentant des réactivités syncopales au froid sans récupération immédiate (de type V)

- le groupe groupe MR – NS (Maladie de Raynaud non suspecte) : patients présentant tous les critères de maladie de Raynaud primitive, et présentant des réactivités non syncopales au froid ($\leq$ III).
- groupe divers : comprenant les patients porteurs d'un PR mais présentant des atypies cliniques ne satisfaisant donc pas totalement les critères d'Allen et Brown (nécrose digitale isolée sans diagnostic étiologique...) hors persistance du PR l'été.

Nous n'avons pas inclus les patients présentant des réactivités au froid de type IV car bien que syncopales, celles ci sont intermédiaires entre les groupes III sévères et les groupes V, et il existe en effet une marge d'erreur non négligeable liée à la faible amplitude des flux obtenus dans les groupes III sévères et la récupération rapide d'un type IV.

Au sein de chaque groupe, nous avons étudié les données épidémiologiques, les caractéristiques cliniques, capillaroscopiques et pléthysmographiques. Les données des différents groupes ont été comparées.

Tout patient ne satisfaisant pas les critères d'Allen et Brown est considéré comme présentant un PR atypique. Les atypies retenues sont d'ordre :

- cliniques : début tardif du phénomène de Raynaud, atteinte du pouce, caractère permanent du PR ou survenue pendant l'été, sévérité du PR avec existence de troubles trophiques, thrombose cubitale associée, sémiologie en faveur d'une connectivite (télangiectasies, sclérodactylie)
- capillaroscopiques : mégacapillaires ou dystrophies sévères
- pléthysmographiques : réactivités au froid sévères de type V.

Les capillaroscopies ont été réalisées au sein de la consultation de Médecine Vasculaire soit avec un capilloroscope standard, soit par video-capillaroscopie.

Les pléthysmographies ont été réalisées sur un pléthysmographe à jauge annulaire de contrainte à mercure Perivein Janssen Scientific Instruments (Beerse, Belgique) utilisé en mode « pulse » jusqu'en 1997, puis remplacé par une machine Diatechnique (Toulouse, France) après recalibrage. Les conditions de mesure ont été standardisées : patients en position assise, mains à hauteur du thorax,

température ambiante stable à 20°C, réalisation d'une mesure basale, puis immersion des deux mains jusqu'aux poignets dans une eau à 45 °C pendant 3 minutes pour enregistrement de la réactivité au chaud, puis immersion des deux mains dans une eau à 11 °C chez un patient découvert, avec refroidissement de l'atmosphère ambiante et ventilation pour enregistrement des réactivités au froid.

Chaque paramètre a été étudié selon une approche descriptive : nombre de patients et pourcentage.

Chez les patients sclérodermiques, nous avons recherché si certaines atypies étaient liées à une évolution plus sévère de la maladie. Chez les patients non sclérodermiques, nous avons recherché si l'existence d'une réactivité sévère au froid pouvait être prédictif d'une évolution vers une connectivite.

Chez les patients sclérodermiques, les atteintes viscérales ont été recherchées par :

- l'interrogatoire et l'examen clinique,
- l'atteinte pulmonaire par une radiographie thoracique et des épreuves fonctionnelles respiratoires,
- l'atteinte cardiaque par un électrocardiogramme,
- l'atteinte digestive par une fibroscopie oesogastroduodénale et éventuellement une manométrie oesophagienne,
- l'atteinte rénale par la réalisation d'une créatinine plasmatique et d'une bandelette urinaire.

3 - RESULTATS :

3.1 - Données épidémiologiques :

3.1.1 – Définition des groupes :

Nous avons colligé 514 dossiers de patients ayant consulté entre 1995 et 2007 au CHU de Nantes dans le Service des Explorations Vasculaires pour un phénomène de Raynaud (PR).

Parmi ces 514 dossiers, nous avons identifié 176 patients porteurs d'une connectivité (groupe CNC) (sclérodémie (SCL), d'un syndrome de SHARP ou d'une connectivité mixte (CM)) et 338 patients en étant indemnes (groupe MR). La répartition des diagnostics est représentée ci-dessous dans la *figure 6*. On retrouve 155 patients porteurs d'une sclérodémie, 13 porteurs d'un syndrome de SHARP et 8 d'une connectivité mixte.

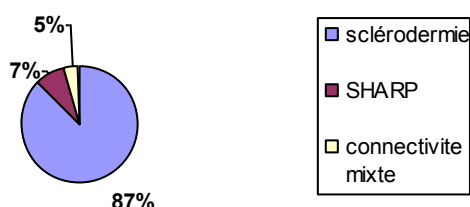


Figure 6 : Répartition des diagnostics au sein du groupe des connectivités (CNC)

Dans notre série, 132 patients présentaient des réactivités sévères au froid. Parmi ces 132 patients, 111 présentaient une réactivité syncopale de type V, sans récupération du flux dans les 5 minutes. On identifiait 63 patients sclérodermiques (groupe SCL-S) soit 56.8%, et 48 patients non sclérodermiques (MR suspecte) (*tableau 11*).

	CNC	MR	TOTAL
Type IV	3	18	21
Type V	63 (SCL-S)	48 (MR-S)	111
TOTAL	66	66	132

Tableau 11 : Nombre de patients porteurs d'une connectivité (CNC) ou d'une maladie de Raynaud (MR) présentant une réactivité au froid sévère de type IV ou V.

Sur 63 patients présentant une connectivité, on dénombrait 58 patients atteints de sclérodémie, 5 patients présentant un syndrome SHARP. Aucun patient ne présentait de connectivité mixte.

Il existe une prépondérance de femmes au sein de tous les groupes.

Aucun patient n'a été inclus dans le groupe divers.

3.1.2 – Sex ratio et âge moyen :

La prédominance des sujets concernés était féminine avec un sex ratio (H /F) de quasiment 1 homme pour 4 femmes atteints de PR (113 hommes, 401 femmes). L'âge moyen de cette population était de 47.1 ans (tableau 11).

Le groupe CNC était composé de 151 femmes et 25 hommes. L'âge moyen des patients de ce groupe était de 51.9 ans.

Le groupe MR était composé de 250 femmes et 88 hommes, l'âge moyen dans ce groupe était de 43.9 ans.

Parmi les patients présentant des réactivités syncopales au froid, l'âge moyen était plus élevé dans le groupe de patients sclérodermiques (49.2 ans vs 46.2 ans) (*tableau 12*). Les patients sclérodermiques présentant des réactivités syncopales au froid étaient discrètement plus jeunes que l'ensemble des patients sclérodermiques (âge moyen 49.2 vs 51.8 ans). Les sujets porteurs d'une maladie de Sharp étaient plus jeunes (âge moyen 40.1 ans) (*figure 6 et tableau 12*).

groupes	total	MR	CNC	SCL	SHARP	CM	SCL-S	MR - S	MR - NS
♀	401	250	151 (85.8 %)	132 (85.7%)	11 (84.6%)	8 (100%)	53	37	132
♂	113	88	25 (14.2%)	23 (14.9%)	2 (15.4%)	0	10	11	57
Nbre TOTAL	514	338	176	155	13	8	63	48	189
Age moyen ♀ (ans)	-	-	52.3	53.8	41.8	45.9	-	-	-
Age moyen ♂ (ans)	-	-	49.5	51.2	30.5	0	-	-	-
Age moyen global (ans)	47.1	43.9	51.8	53.7	40.1	45.9	49.2	46.2	47

Tableau 12 : Données épidémiologiques (sex ratio, âge moyen) concernant les groupes MR (Maladie de Raynaud), CNC (connectivité), SCL (sclérodermie), Syndrome de Sharp, CM (connectivité mixte), SCL-S (patient sclérodermique avec réactivité syncopale au froid), MR-S (maladie de Raynaud suspecte) et MR-NS (maladie de Raynaud avec réactivités inférieures ou égales à III).

3.1.3 – Pathologies associées aux phénomènes de Raynaud non sclérodermiques :

Parmi les 338 patients présentant un syndrome de Raynaud non sclérodermique, plusieurs pathologies associées avaient pu être dépistés (*tableau 13, figure 7*). Dans 254 cas le phénomène de Raynaud était isolé. Certains patients présentaient un PR lié à une pathologie professionnelle ou à l'introduction de bêta-bloquants. Certains patients avaient un PR ancien, majoré depuis l'apparition

d'un syndrome canalaire. Enfin d'autres individus avaient développé au cours du suivi plusieurs pathologies.

338 PR NON SCLERODERMIQUES	Nombre de Cas
Syndromes canaux (canal carpien, défilé cervicothoracique, défilé interscalénique)	21
Pathologies professionnelles	11
Introduction bêtabloquants	11
Hémopathies (lymphome et thrombocythémie essentielle)	9
Lupus	6
Rhumatisme inflammatoire	6
Pathologies virales chroniques (HIV, HCV, HBV)	5
Syndrome de Sjögren	4
Anorexies	4
AOMI	3
Cirrhose biliaire primitive isolée	2
Maladie de Buerger	2
Raynaud primitifs	254

Tableau 13 : Diagnostics étiologiques retrouvés au sein du groupe de PR non sclérodermique (groupe MR).

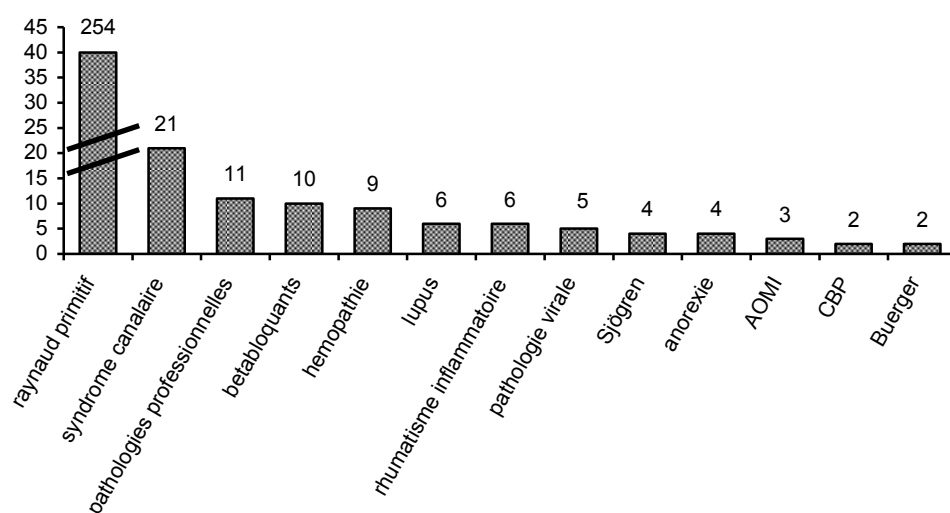


Figure 7 : Répartition des diagnostics étiologiques retenus dans le groupe MR (phénomène de Raynaud non sclérodermique).

Nous avons recherché les pathologies associées aux PR non sclérodermiques avec réactivité syncopales (groupe MR-S) (figure 8, tableau 14).

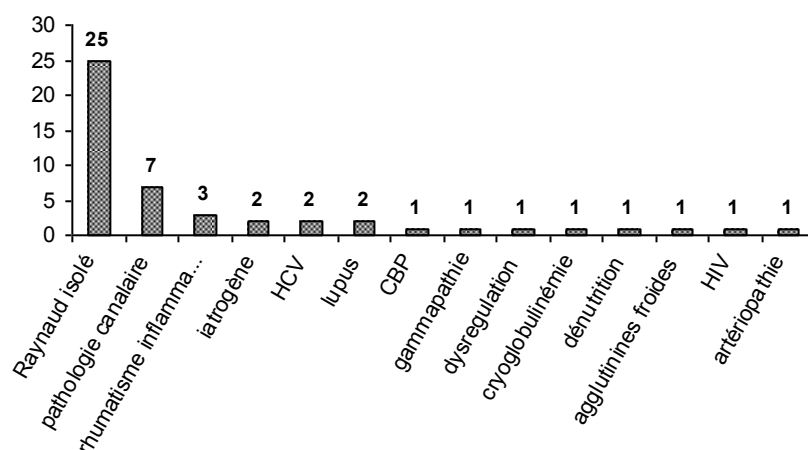


Figure 8 : Fréquence des étiologies associées aux phénomènes de Raynaud non sclérodermiques présentant des réactivités syncopales au froid (type V) (groupe MR – S).

PATHOLOGIE ASSOCIEE	Nombre de Cas
Pathologies canalaies (canal carpien, défilé cervicothoracique ou interscalénique)	7
Pathologies rhumatismales inflammatoires	3
Polyarthrite rhumatoïde	2
Spondylarthrite ankylosante	1
Iatrogénie	2
Bétabloquant	1
Quinagolide (Norprolac ®)	1
Hépatite C (HCV)	2
Lupus	2
Cirrhose biliaire primitive (CBP)	1
Gammapathie monoclonale	1
Dysrégulation neurovasculaire	1
Cryoglobulinémie	1
Dénutrition sévère	1
Maladie des agglutinines froides	1
Infection par le HIV	1
Artériopathie sévère	1

Tableau 14 : Pathologies associées aux phénomènes de Raynaud non sclérodermiques présentant des réactivités au froid de type V (groupe MR - S).

3.2 - Données cliniques :

3.2.1 - Ancienneté du Phénomène de Raynaud :

On retrouvait à peu près la même proportion de PR récent (< 5 ans : 40% dans le groupe MR et 49% dans le groupe CNC) que de PR anciens (> 5 ans : 60 % dans le groupe MR et 51% dans le groupe CNC) (tableau 15, figures 9 et 10). Au sein des groupes à réactivité syncopale au froid, on retrouvait des phénomènes de Raynaud plus récents chez les porteurs de sclérodermie (48.2% des cas depuis moins de 5 ans dans le groupe SCL-S contre 34.8% dans le groupe MR-S).

Ancienneté du Raynaud	MR	CNC	SCL	SHARP	CM	SCL-S	MR-S	MR – NS
Après le diagnostic	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0	1 (1.8%)	0	0
≤ 1 an	28 (18.7%)	29 (19.2%)	26 (19.5%)	2 (16.7%)	1 (16.7%)	15 (26.8%)	7 (15.2%)	28 (19.9%)
1 à 5 ans	32 (21.3%)	36 (23.8%)	31 (23.3%)	3 (25%)	2 (33.3%)	11 (19.6%)	9 (19.6%)	32 (22.7%)
5 à 10 ans	18 (12%)	5 (3.3%)	2 (1.5%)	2 (16.7%)	1 (16.7%)	13 (23.2%)	10 (21.7%)	11 (7.8%)
10 à 15 ans	15 (10%)	30 (19.9%)	27 (20.3%)	3 (25%)	0	5 (8.9%)	7 (15.2%)	15 (10.6%)
15 à 20 ans	14 (9.3%)	12 (7.9%)	11 (8.3%)	1 (8.3%)	0	4 (7.1%)	6 (13.1%)	14 (9.9%)
20 à 30 ans	18 (12%)	33 (21.8%)	30 (22.6%)	1 (8.3%)	2 (33.3%)	6 (10.7%)	2 (4.3%)	14 (9.9%)
> 30 ans	27 (18%)	5 (3.3%)	5 (3.7%)	0	0	1 (1.8%)	5 (10.9%)	27 (19.1%)
Sans précision	184 (55%)	25 (14.2%)	22 (14.3%)	1 (7.7%)	2 (25%)	7 (11.1%)	2 (4.2%)	48 (25.4%)

Tableau 15 : Comparaison de l'ancienneté du PR entre les groupes MR (Maladie de Raynaud), CNC (connectivite), SCL (sclérodermie), Syndrome de Sharp, CM (connectivite mixte), SCL-S (patient sclérodermique avec réactivité syncopale au froid), MR-S (maladie de Raynaud suspecte) et MR-NS (maladie de Raynaud avec réactivités inférieures ou égales à III).

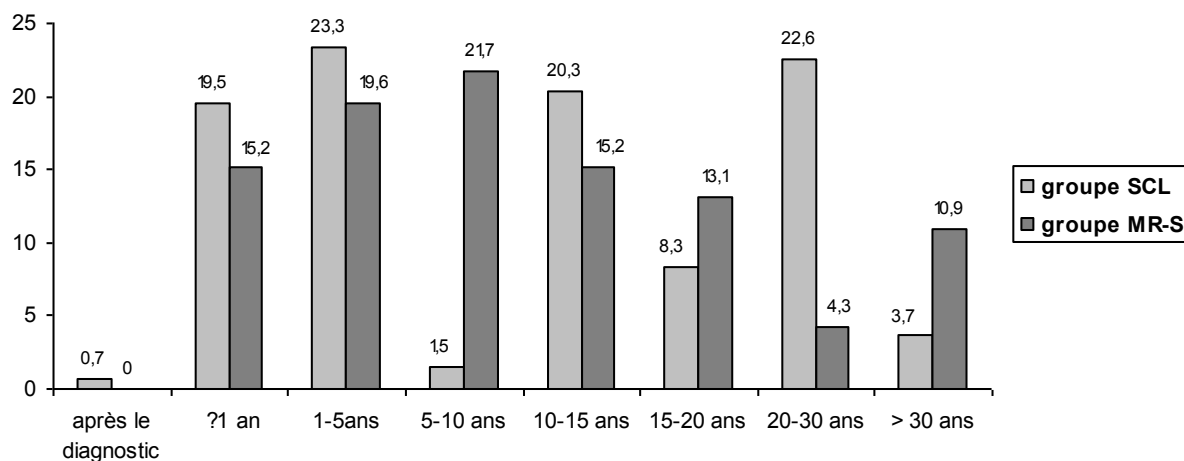


Figure 9 : Comparaison de l'ancienneté du PR au sein du groupe de patients sclérodermiques (SCL) et du groupe de Maladie de Raynaud suspecte (MR-S).

3.2.2 - Latéralisation du Phénomène de Raynaud :

Le caractère unilatéral ou bilatéral du PR était analysé (tableau 16). Dans tous les groupes, le PR survenait préférentiellement de manière bilatérale.

	MR	CNC	SCL	SHARP	CM	MR-S	SCL-S	MR - NS
Bilatéral	327 (96.7%)	141 (97.9%)	124 (98.4%)	12 (92.3%)	5 (100%)	45 (97.8%)	57 (100%)	182 (96.3%)
Unilatéral	11 (3.3%)	3 (2.1%)	2 (1.6%)	1 (7.7%)	0	1 (2.2%)	0	7 (3.7%)
Non précisé	0	32 (18.2%)	29 (18.7%)	0	3 (37.5%)	2 (4.2%)	6 (9.5%)	0

Tableau 16 : Répartition des phénomènes de Raynaud selon leur caractère bilatéral ou unilatéral dans les groupes MR (Maladie de Raynaud), CNC (connectivite), SCL (sclérodermie), Syndrome de Sharp, CM (connectivite mixte), SCL-S (patient sclérodermique avec réactivité syncopale au froid), MR-S (maladie de Raynaud suspecte) et MR-NS (maladie de Raynaud avec réactivités inférieures ou égales à III).

3.2.3 - Topographie des doigts atteints :

L'interrogatoire faisait préciser la topographie des doigts atteints par le PR au sein des différents groupes de patients (tableau 17, figures 10 et 11).

Au cours des PR non sclérodermiques, les doigts les plus souvent atteints étaient les doigts les plus longs, du territoire médian (2,3,4). L'atteinte pouvait s'étendre au 5^{ème} doigt également. Cette topographie classique était décrite dans 82.3% des cas des PR non sclérodermiques, contre 40.7% des cas de PR sclérodermiques.

Au cours des sclérodermies, la totalité des doigts était atteinte de PR dans 44.4% des cas. Les autres topographies étaient représentées à des degrés moindres. Dans le sous-groupe des patients sclérodermiques avec réactivité syncopale au froid, on retrouvait les mêmes particularités topographiques.

Au sein du groupe MR-S, on observait une atteinte prédominant sur les doigts médians associés parfois au 5^{ème} doigt, dans 76.2%. Par contre ce sous-groupe présentait une atteinte de la totalité des doigts dans 16.7% contre 7.2 % dans les maladies de Raynaud tout venant.

Topographie des doigts atteints	MR	CNC	SCL	SHARP	CM	MR-S	SCL-S	MR – NS
Tous	9 (7.2%)	36 (44.4%)	30 (44.1%)	5 (45.4%)	1 (50%)	7 (16.7%)	18 (46.6%)	0
2, 3, 4	76 (61.3%)	19 (23.4%)	16 (23.5%)	3 (27.3%)	0	21 (50%)	10 (25.6%)	48 (53.9%)
2, 3, 4, 5	26 (21%)	14 (17.3%)	11 (16.2%)	2 (18.2%)	1 (50%)	11 (26.2%)	5 (12.8%)	16 (18%)
1, 2, 3	2 (1.6%)	2 (2.5%)	2 (2.9%)	0	0	1 (2.4%)	2 (5.1%)	2 (2.2%)
1 seul doigt	9 (7.2%)	3 (3.7%)	3 (4.4%)	0	0	0	1 (2.6%)	8 (9%)
2, 3	16 (12.9%)	5 (6.2%)	5 (7.3%)	0	0	0	1 (2.6%)	9 (10.1%)
3, 4	4 (3.2%)	2 (2.5%)	1 (1.5%)	1 (0.9%)	0	0	2 (5.1%)	3 (3.4%)
4, 5	5 (4%)	1 (1.2%)	1 (1.5%)	0	0	1 (2.4%)	0	3 (3.4%)
Sans précision	214 (63.3%)	95 (54%)	87 (56.1%)	2 (15.4%)	6 (75%)	1 (2.4%)	0	100 (52.9%)

Tableau 17 : Description topographique du PR dans les groupes MR (Maladie de Raynaud), CNC (connectivite), SCL (sclérodermie), Syndrome de Sharp, CM (connectivite mixte), SCL-S (patient sclérodermique avec réactivité syncopale au froid), MR-S (maladie de Raynaud suspecte) et MR-NS (maladie de Raynaud avec réactivités inférieures ou égales à III).

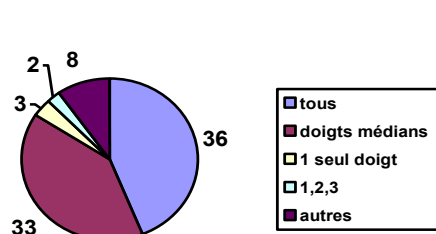


Figure 10 : Description topographique du PR au sein des patients atteints de sclérodermie (SCL).

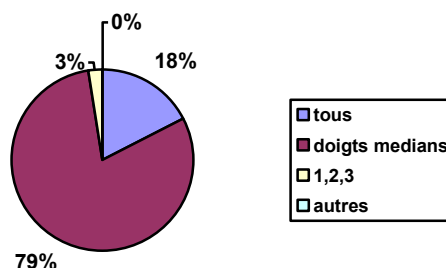


Figure 11 : Description topographique du PR au sein du groupe de patients non sclérodermique avec réactivités syncopales au froid (MR-S)

3.2.4 - Atteinte des pouces :

Nous avons considéré la fréquence de l'atteinte des pouces, qu'elle soit isolée ou non (*tableau 18*).

L'atteinte des pouces était rare dans le groupe MR alors qu'elle était retrouvée dans 30,1 % des PR sclérodermiques et chez 39.6 % des patients du groupe SCL-S.

Dans le groupe MR-S, on dénombrait une atteinte des pouces plus fréquente lors des phénomènes de Raynaud tout venant (17.4% contre 3.2%).

Atteinte des pouces	MR	CNC	SCL	SHARP	CM	MR-S	SCL-S	MR - NS
Présente	11 (3.2%)	38 (30.1%)	32 (29.1%)	5 (41.7%)	1 (25%)	8 (17.4%)	21 (39.6%)	10 (5.3%)
Absente	327 (96.7%)	88 (69.9%)	78 (70.9%)	7 (58.3%)	3 (75%)	38 (82.6%)	32 (60.4%)	179 (94.7%)
Non précisée	0	50 (28.4%)	45 (29.1%)	1 (7.7%)	4 (50%)	2 (4.2%)	10 (15.9%)	0

Tableau 18 : atteinte des pouces isolée ou non au sein des groupes MR (Maladie de Raynaud), CNC (connectivité), SCL (sclérodémie), Syndrome de Sharp, CM (connectivité mixte), SCL-S (patient sclérodémique avec réactivité syncopale au froid), MR-S (maladie de Raynaud suspecte) et MR-NS (maladie de Raynaud avec réactivités inférieures ou égales à III).

3.2.5 - Périodicité :

Dans le groupe CNC, la survenue d'un phénomène de Raynaud pendant les périodes chaudes et notamment l'été était plus fréquente (21.4% vs 1.5% dans le groupe MR) (tableau 19). Dans le groupe SCL-S, on observait une survenue du PR l'été dans 30.8 % des cas.

Dans le groupe MR-S, la survenue d'un PR l'été était plus fréquente que dans la population générale des maladies de Raynaud, atteignant 13% contre 1.5%.

Périodicité	MR	CNC	SCL	SHARP	CM	MR-S	SCL-S	MR - NS
Hiver	329 (98.5%)	99 (78.6%)	87 (80.5%)	7 (63.6%)	5 (71.4%)	40 (87%)	36 (69.2%)	185 (97.9%)
Eté	5 (1.5%)	27 (21.4%)	21 (19.5%)	4 (36.4%)	2 (28.6%)	6 (13%)	16 (30.8%)	4 (2.1%)
Non précisé	4 (1.2%)	50 (28.4%)	47 (30.3%)	2 (15.4%)	1 (12.5%)	2 (4.2%)	11 (17.5%)	0

Tableau 19 : caractère saisonnier du PR au sein des groupes MR (Maladie de Raynaud), CNC (connectivité), SCL (sclérodémie), Syndrome de Sharp, CM (connectivité mixte), SCL-S (patient sclérodémique avec réactivité syncopale au froid), MR-S (maladie de Raynaud suspecte) et MR-NS (maladie de Raynaud avec réactivités inférieures ou égales à III).

3.2.6 - Thrombose cubitale :

La thrombose de l'artère cubitale a été dépistée par une manœuvre d'Allen pathologique (retard de revascularisation cubitale après une manœuvre de chasse), par une absence de flux à l'échographie doppler. La fréquence de la thrombose cubitale était de 5.1 % dans le groupe CNC, alors qu'elle était uniquement de 0.3 % dans le groupe MR (tableau 20).

Dans le groupe SCL-S, la fréquence de survenue d'une thrombose de l'artère cubitale était de 19.3 %.

Dans le groupe MR-S, la survenue d'une thrombose cubitale était objectivée dans 2.2% des cas.

Thrombose cubitale	MR (n=338)	CNC (n=137)	SCL (n=119)	SHARP (n=13)	CM (n=5)	MR-S	SCL-S
Présente	1 (0.3%)	7 (5.1%)	7 (5.9%)	0	0	1 (2.2%)	11 (19.3%)
Absente	337	130 (94.9%)	112 (94.1%)	13 (100%)	5 (100%)	45 (97.8%)	46 (80.7%)
Non précisée	0	39 (22.2%)	36 (23.2%)	0	3 (37.5%)	2 (4.2%)	6 (9.5%)

Tableau 20 : Fréquence de la thrombose de l'artère cubitale chez les patients des groupes MR (Maladie de Raynaud), CNC (connectivité), SCL (sclérodémie), Syndrome de Sharp, CM (connectivité mixte), SCL-S (patient sclérodémique avec réactivité syncopale au froid), MR-S (maladie de Raynaud suspecte) et MR-NS (maladie de Raynaud avec réactivités inférieures ou égales à III).

3.2.7 - Différentes atypies cliniques retrouvées :

L'interrogatoire et l'examen clinique ont recherché le caractère atypique des PR vus en consultation (tableau 21, figure 12). Dans le groupe MR, 83.4% des cas ne présentaient aucune atypie clinique.

On notait que dans le groupe CNC, les atypies cliniques étaient plus fréquentes que dans le groupe MR. La présence d'une nécrose digitale, d'infarctus pulpaire ou de cyanose digitale paroxystique d'emblée semblaient assez spécifique des PR sclérodermiques puisque ces atteintes n'étaient quasiment jamais retrouvées lors de PR non sclérodermiques (28.4% vs 1.2%). Cette différence était encore plus réelle au sein du groupe de SCL-S (38.7 %).

Au sein des maladies de Raynaud suspectes (MR-S), ces atteintes n'étaient jamais retrouvées. Par contre dans ce groupe, le PR s'était aggravé dans 14.6% des cas alors pour 6.9 % seulement dans le groupe MR-NS.

	MR	CNC	SCL	SHARP	CM	MR-S	SCL-S	MR – NS
Nécrose digitale	1 (0.3%)	12 (6.8%)	11 (7.1%)	0	1 (12.5%)	0	7 (11.3%)	0
Infarctus pulpaire	3 (0.9%)	18 (10.2%)	18 (11.6%)	0	0	0	8 (12.9%)	2 (1%)
Cyanose d'emblée	0	20 (11.4%)	19 (12.2%)	1 (7.7%)	0	0	9 (14.5%)	0
Atteinte des pieds isolée	12 (3.5%)	6 (3.4%)	3 (1.9%)	3 (23.1%)	0	1 (2.1%)	1 (1.6%)	7 (3.7%)
Aggravation récente	28 (8.3%)	29 (16.5%)	25 (16.1%)	2 (15.4%)	2 (25%)	7 (14.6%)	19 (30.6%)	13 (6.9%)
Tardif	12 (3.5%)	63 (35.8%)	58 (37.4%)	2 (15.4%)	3 (37.5%)	2 (4.2%)	8 (12.9%)	9 (4.8%)
Sans atypie	282 (83.4%)	62 (35.2%)	56 (36.1%)	4 (30.8%)	2 (25%)	33 (68.7%)	11 (17.7%)	158 (83.6%)
amélioration	NP	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (7.7%)	1 (12.5%)	0	0	0

Tableau 21 : Atypies cliniques dépistées chez les patients des groupes MR (Maladie de Raynaud), CNC (connectivité), SCL (sclérodémie), Syndrome de Sharp, CM (connectivité mixte), SCL-S (patient sclérodémique avec réactivité syncopale au froid), MR-S (maladie de Raynaud suspecte) et MR-NS (maladie de Raynaud avec réactivités inférieures ou égales à III).

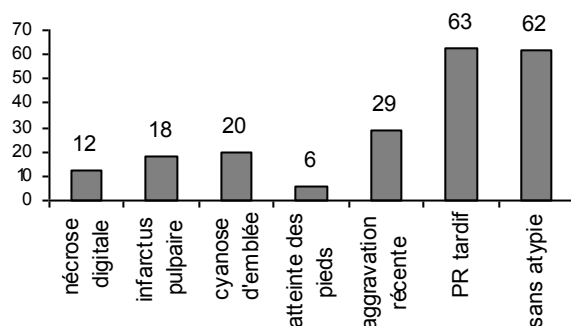


Figure 12 : Fréquence des différentes atypies cliniques retrouvées chez les patients porteurs d'un phénomène de Raynaud sclérodermique (SCL).

3.2.8 - Comparaison des profils évolutifs :

Nous avons reporté dans le tableau 22 les atteintes viscérales retrouvées chez les patients sclérodermiques, selon que ces patients présentaient ou non des réactivités syncopales au froid.

Atteinte systémique	Groupe SCL	Groupe SCL-S	SCL-NS
CUTANEE	123/147 (83.7%)	53/57 (93%)	12/21 (57.1%)
DIGESTIVE	61/147 (41.5 %)	34/64 (53.1%)	5/21 (23.8%)
PULMONAIRE	60/146 (41.1 %)	30/57 (52.6%)	8/21 (38.1%)
Altération modérée DLCO	27 (18.5%)	16 (28.1%)	0
Fibrose pulmonaire	18 (12.3%)	10 (17.5%)	2 (9.5%)
Pneumopathie interstitielle	8 (5.5%)	0	4 (19%)
Dyspnée EFR et imagerie normale	6 (4.1%)	3 (5.3%)	1 (4.7%)
HTAP	10 (6.8%)	4 (7%)	1 (4.7%)
CARDIAQUE	34/144 (23.6%)	12/55 (21.8%)	5/21 (23.8%)
Trouble rythme et conduction	11 (7.6%)	3 (5.5%)	2 (9.5%)
HTA	15 (10.4%)	7 (12.7%)	2 (9.5%)
Coronaropathie	13 (9.1%)	5 (9%)	1 (4.7%)
MACROVASCULAIRE	13/144 (9.1%)	4/55 (7.3%)	0/21
RENALE	3/176 (1.7%) 2 patients DCD	2/66 (3%)	0/21
RHUMATOLOGIQUE	40/146 (27.4%)	16/55 (29.1%)	4/21 (19%)
MUSCULAIRE	8/146 (5.5%)	2/46 (4.3%)	1/21 (4.8%)

Tableau 22 : Fréquences des atteintes viscérales présentées par les patients sclérodermiques (SCL), les patients sclérodermiques présentant des réactivités au froid syncopales de type V (SCL-S) et les patients sclérodermiques avec réactivités au froid non syncopales (inférieures ou égales à III) (SCL-NS).

Au sein du groupe SCL-S, on observait la survenue de manifestations systémiques de manière plus fréquente, que cette atteinte soit cutanée, digestive ou pulmonaire. Chez ces patients, on retrouvait plus d'altération de la DLCO (28.1 % vs 18.5%) et plus d'évolution pulmonaire vers la fibrose (17.5% vs 12.3%), par contre on ne dépistait pas plus d'HTAP. Dans le groupe des patients sclérodermiques

présentant des réactivités non syncopales au froid (inférieures ou égales à III) on observait une évolution systémique moins fréquente.

3.3 - Données para-cliniques :

3.3.1 - Positivité des anticorps antinucléaires (AAN) :

La recherche des AAN a été réalisée chez tous les patients porteurs de phénomène de Raynaud. Dans le groupe CNC, la positivité des AAN de type anti-centromères et anti-Scl70 était retrouvée dans 53.6 % des cas, alors qu'elle n'était que de 2,4 % dans le groupe MR. La présence d'anti-RNP avait été retrouvée dans 63.6 % des syndromes de SHARP. La positivité des AAN (anticentromères et anti Scl70) était objectivée dans 67.9% des PR avec réactivités syncopales chez les patients sclérodermiques alors qu'elle n'était jamais observée dans le groupe non sclérodermique.

Au cours des PR non sclérodermiques, les AAN étaient négatifs dans 85.9% des cas (*tableau 23, figure 13*).

Les maladies de Raynaud suspectes (MR-S) avaient des profils immunologiques semblables aux maladies de Raynaud tout venant, avec dans plus de 87 % des AAN négatifs.

Type d'AAN	MR	CNC	SCL	SHARP	CM	MR-S	SCL-S	MR - NS
Anti-centromères	6 (2.1%)	66 (43.7%)	66 (50.4%)	0	0	0	28 (52.8%)	2 (1%)
Anti scl70	1 (0.3%)	15 (9.9%)	15 (11.5%)	0	0	0	8 (15.1%)	0
Anti RNP	2 (0.7%)	9 (6%)	2 (1.5%)	7 (63.6%)	0	1 (2.1%)	3 (5.7%)	1 (0.5%)
Antimitochondrie type 2	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Anti SSA	3 (1%)	2 (1.3%)	2 (1.5%)	0	0	0	1 (1.9%)	1 (0.5%)
Anti DNA natifs	2 (0.7%)	0	0	0	0	1 (2.1%)	0	1 (0.5%)
Anti PL	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Positif sans spécificité	26 (8.9%)	31 (20.5%)	28 (21.4%)	0	3 (42.8%)	4 (8.5%)	8 (15.1%)	9 (4.8%)
Positif sans précision	0	14 (9.3%)	7 (5.3%)	4 (36.4%)	3 (42.8%)	0	4 (7.5%)	0
Négatifs	250 (85.9%)	13 (8.6%)	10 (7.6%)	2 (15.4%)	1 (14.4%)	41 (87.2%)	1 (1.9%)	164 (92.6%)
Résultat non précisé	47 (13.9%)	25 (14.2%)	24 (15.5%)	0	1 (12.5%)	1 (2.1%)	10 (15.9%)	12 (6.3%)

Tableau 23 : Résultats des AAN au cours des phénomènes de Raynaud dans les groupes MR (Maladie de Raynaud), CNC (connectivité), SCL (sclérodermie), Syndrome de Sharp, CM (connectivité mixte), SCL-S (patient sclérodermique avec réactivité syncopale au froid), MR-S (maladie de Raynaud suspecte) et MR-NS (maladie de Raynaud avec réactivités inférieures ou égales à III).

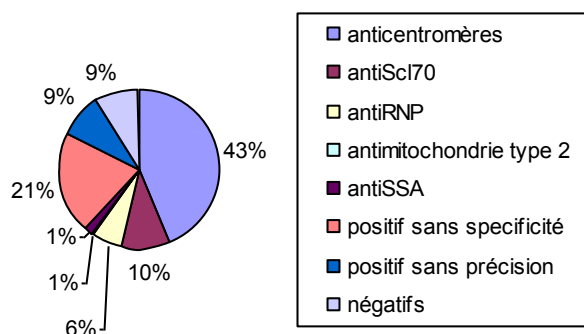


Figure 13 : Fréquence de positivité des différents facteurs anti-nucléaires au cours des phénomènes de Raynaud sclérodermiques.

3.3.2 - Analyse des anomalies capillaroscopiques :

Les anomalies capillaroscopiques au cours des sclérodermies avaient été classées selon la classification de Maricq. La présence de dystrophies majeures avait été notée, les dystrophies mineures banales n'avaient pas été retenues.

Chez les patients du groupe MR, la capillaroscopie était le plus souvent normale (81.9% des cas) ou retrouvait une acrocyanose isolée (7.7%). Seuls 10 % de ces patients présentaient des anomalies majeures (dystrophies ou mégacapillaires). Les patients du groupe MR-S avaient une capillaroscopie normale dans 85.1 % des cas, ce qui était identique au groupe des PR banaux. Au sein du groupe CNC, des anomalies majeures étaient retrouvées dans 87.2% des cas. Les atteintes capillaroscopiques les plus fréquemment objectivées étaient la présence d'un stade II, correspondant à la présence de mégacapillaires. La désertification des anses capillaires (stade III et IV) signant une atteinte microvasculaire sévère était retrouvée dans 20.3% des cas. (tableau 24, figure 14). Des anomalies capillaroscopiques étaient retrouvées chez 86.8 % des patients du groupe SCL-S.

Capillaroscopie	MR	CNC	SCL	SHARP	CM	MR-S	SCL-S	MR - NS
Stade I	8 (2.6%)	14 (8.7%)	12 (8.7%)	1 (8.3%)	1 (12.5%)	2 (4.2%)	4 (6.6%)	1 (1.1%)
Stade II	13 (4.2%)	85 (53.8%)	81 (58.7%)	3 (25%)	1 (12.5%)	2 (4.2%)	34 (55.7%)	2 (2.1%)
Stade III	0	5 (3.2%)	5 (3.6%)	0	0	0	1 (1.6%)	0
Stade IV	1 (0.3%)	27 (17.1%)	26 (18.8%)	0	1 (12.5%)	0	11 (18%)	0
Acrocyanose isolée	24 (7.7%)	0	0	0	0	2 (4.2%)	0	-
Dystrophies majeures isolées	10 (3.2%)	7 (4.4%)	2 (1.5%)	4 (33.3%)	1 (12.5%)	1 (2.1%)	3 (4.9%)	2 (2.1%)
négative	254 (81.9%)	20 (12.6%)	12 (8.7%)	4 (33.3%)	4 (50%)	40 (85.1%)	8 (13.1%)	88 (94.6%)
Sans précision	28 (8.3%)	18 (10.2%)	17 (11%)	1 (7.7%)	0	1 (2.1%)	2 (3.2%)	

Tableau 24 : Anomalies capillaroscopiques retrouvées au cours des phénomènes de Raynaud dans les groupes MR (Maladie de Raynaud), CNC (connectivite), SCL (sclérodermie), Syndrome de Sharp, CM (connectivite

mixte), SCL-S (patient sclérodermique avec réactivité syncopale au froid), MR-S (maladie de Raynaud suspecte) et MR-NS (maladie de Raynaud avec réactivités inférieures ou égales à III).

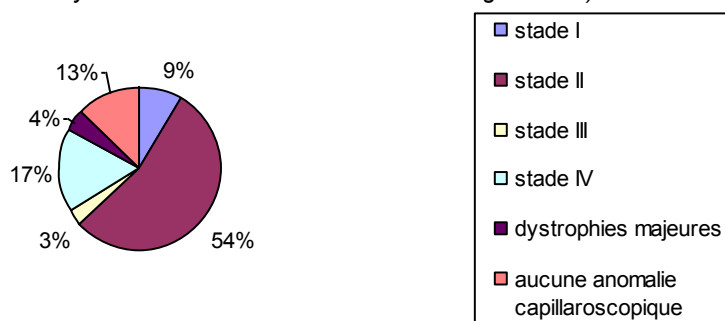


Figure 14 : Fréquence des anomalies capillaroscopiques retrouvées au cours des phénomènes de Raynaud sclérodermiques.

3.3.3 - Analyse des réactivités au froid :

La pléthysmographie digitale par jauge de mercure retrouvait des réactivités au froid banales (inférieures ou égales à III) dans 73.9 % des sujets du groupe MR contre seulement 25.8 % des patients du groupe CNC. Les réactivités sévères au froid (de type IV ou V) et principalement les réactivités syncopales (type V) étaient plus fréquentes au cours des PR sclérodermiques (70.8% vs 19%) (tableau 25, figure 15).

Réactivité au froid	MR (n=253)	CNC (n=89)	SCL (n=79)	SHARP (n=7)	CM (n=3)
I, II et III	187 (73.9%)	23 (25.8%)	19 (24%)	2 (28.6%)	2 (66.7%)
IV	18 (7.1%)	3 (3.4%)	2 (2.6%)	0	1 (33.3%)
V	48 (19%)	63 (70.8%)	58 (73.4%)	5 (71.4%)	0
Non fait	85 (25.1%)	87 (49.4%)	76 (49%)	6 (46.1%)	5 (62.5%)

Tableau 25 : Répartition des réactivités au froid mesurées par pléthysmographie digitale par jauge de mercure au cours des phénomènes de dans les groupes MR (Maladie de Raynaud), CNC (connectivite), SCL (sclérodermie), Syndrome de Sharp, CM (connectivite mixte).

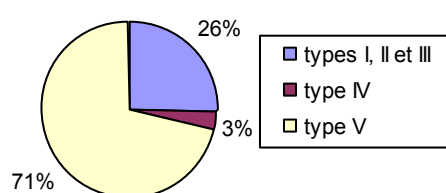


Figure 15 : Fréquence des réactivités au froid retrouvées par pléthysmographie digitale par jauge de mercure au cours des phénomènes de Raynaud sclérodermiques

3.3.4 - Recherche d'une artérite digitale :

Une artérite digitale avait pu être mise en évidence dans 24.2% des patients du groupe CNC contre seulement 2.8% des PR du groupe MR (tableau 26, figure 16) et 29.3% des patients sclérodermiques avec réactivité syncopale au froid (SCL-S). Il n'existait pas de différence dans la fréquence de survenue de l'artérite digitale dans le groupe MR-S par rapport au groupe MR.

Artérite Digitale	MR	CNC	SCL	SHARP	CM	MR-S	SCL-S	MR - NS
Présente	7 (2.8%)	36 (24.2%)	35 (26.7%)	1 (8.3%)	0	2 (4.5%)	17 (29.3%)	3 (2%)
Absente	246 (97.2%)	113 (75.8%)	96 (73.3%)	11 (91.7%)	6 (100%)	42 (95.5%)	41 (70.7%)	149 (98%)
Non recherchée	85 (25.1%)	27 (15.4%)	24 (15.5%)	1 (7.7%)	2 (25%)	4 (8.3%)	5 (7.9%)	37 (19.5%)

Tableau 26 : Nombre de cas et fréquence de l'artérite digitale au cours des phénomènes de Raynaud dans les groupes MR (Maladie de Raynaud), CNC (connectivite), SCL (sclérodémie), Syndrome de Sharp, CM (connectivite mixte), SCL-S (patient sclérodémique avec réactivité syncopale au froid), MR-S (maladie de Raynaud suspecte) et MR-NS (maladie de Raynaud avec réactivités inférieures ou égales à III).

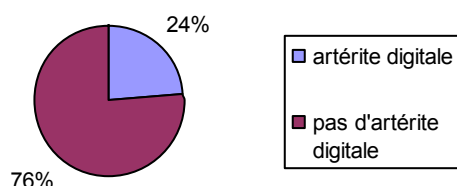


Figure 16 : Fréquence de la présence d'une artérite digitale objectivée par la diminution d'amplitude des flux digitaux obtenus par pléthysmographie digitale par jauge de mercure après réchauffement au cours des phénomènes de Raynaud sclérodermiques

3.4 - Sensibilité et Spécificité des tests standards (AAN et capillaroscopie) et de la mesure de réactivités digitales au froid mesurées par pléthysmographie dans notre population au cours de la sclérodémie :

Nous avons calculé la sensibilité et la spécificité des différents éléments paracliniques permettant de diagnostiquer une maladie sclérodermique : la positivité des facteurs anti-nucléaires, les anomalies capillaroscopiques significatives, qui sont deux tests validés, et la réactivité digitale syncopale au froid mesurée par pléthysmographie, non encore validée dans le diagnostic de la sclérodémie.

3.4.1 - Sensibilité et Spécificité de la positivité des AAN :

La sensibilité de la positivité des AAN dans notre série était de 91.4 %, et la spécificité était de 85.9% (tableau 27).

	Sclérodémie	Pas de sclérodémie	Total
AAN positifs	138	41	179
AAN négatifs	13	250	263
Total	151	291	442

Tableau 27 : Données de calcul de la sensibilité et de la spécificité de la positivité des AAN au cours de la sclérodémie.

3.4.2 - Sensibilité et Spécificité de la capillaroscopie :

La sensibilité des anomalies capillaroscopiques dans notre série était de 87.3 %, et la spécificité était de 89.7% (*tableau 28*).

	Sclérodémie	Pas de sclérodémie	Total
Capillaroscopie positive	138	32	170
Capillaroscopie négative	20	278	298
Total	158	310	468

Tableau 28 : Données de calcul de la sensibilité et de la spécificité des anomalies capillaroscopiques au cours de la sclérodémie.

3.4.3 - Sensibilité et Spécificité de la mesure des réactivités au froid par pléthysmographie :

La sensibilité des anomalies pléthysmographiques (réactivité syncopale de type V au froid) dans notre série était de 75 %, et la spécificité était de 83.4% (*tableau 29*).

	Sclérodémie	Pas de sclérodémie	Total
Réactivité $\leq$ III	22	332	354
Réactivité IV ou V	66	66	132
Total	88	398	486

Tableau 29 : Données de calcul de la sensibilité et de la spécificité des anomalies pléthysmographiques (réactivité syncopale de type V au froid) au cours de la sclérodémie.

IV - DISCUSSION

1 – Analyse et discussion des résultats :

1.1 – Description de la série et comparaison aux données de la littérature :

Nous retrouvons dans notre série une prédominance de femmes, que ce soit dans la population de sujets porteurs de phénomène de Raynaud (78% de femmes), mais également dans la population de sujets sclérodermiques (84.6% de femmes). Le sex ratio est de 1 homme pour 4 femmes dans les phénomènes de Raynaud et de 1 homme pour 5.7 femmes dans les connectivites. L'âge moyen au diagnostic est de 47.1 ans pour les phénomènes de Raynaud et de 53.7 ans pour les patients sclérodermiques. Ces données épidémiologiques sont tout à fait comparables à celles des séries de la littérature ^(27,28,30,52,53,56).

Parmi les patients non sclérodermiques porteurs d'un phénomène de Raynaud, plusieurs pathologies non présentes initialement ont pu être dépistées au cours du suivi (syndromes canaux, hémopathies, pathologies dysimmunitaires et inflammatoires...). Ces phénomènes de Raynaud étaient alors classés à tort comme primitifs.

1.2 – Description des phénomènes de Raynaud sclérodermiques :

Si l'on reprend les descriptions cliniques des phénomènes de Raynaud sclérodermiques on retrouve le plus souvent un phénomène de Raynaud d'ancienneté variable, mais d'aggravation récente, sévère, survenant de manière bilatérale, touchant de manière plus fréquente les pouces, ne s'améliorant pas l'été, présentant des troubles trophiques (nécroses digitales et infarctus pulpaire) et pouvant se présenter par des phases cyanotiques d'emblée. Ces paramètres peuvent également être retrouvés au sein des phénomènes de Raynaud non sclérodermiques, mais dans des proportions bien moindres, ce qui a déjà été abordé par d'autres publications ^(108,109,110,112).

Les phénomènes de Raynaud sclérodermiques étudiés ici sont plus souvent associés à la présence d'anticorps anti-nucléaires (AAN) de type anti-centromères (50.4%) et anti-Scl70 (11.5%). La faible positivité des AAN obtenue au cours des phénomènes de Raynaud non sclérodermiques est comparable à celle obtenue dans la population générale (entre 5 et 10 %). Les taux relevés étaient faibles à la limite du seuil de positivité, et atteignaient au maximum des taux de l'ordre de 1/320^{ème}. La sensibilité et la spécificité des AAN au cours de la sclérodermie dans notre série sont bien meilleures que celles décrites dans la littérature (Se=91.4%, Sp=85.9%)⁽⁸¹⁾.

Les anomalies capillaroscopiques sont plus fréquentes chez les patients sclérodermiques avec des anomalies significatives retrouvées dans 86.8% des cas. Priollet décrivait dans son travail de thèse l'existence d'au moins une anomalie capillaroscopique chez 98.6% des cas ⁽¹¹³⁾. Nous pouvons trouver plusieurs explications à cette différence. Tout d'abord il s'agit d'une étude rétrospective, avec des données parfois mal retranscrites. Ensuite, l'examen a pu être déficient du fait d'un mauvais état cutané (travailleur manuel, hyperkératose péri unguéale, vasospasme majeur...), ou d'une analyse partielle des mains (on ne sait pas toujours si tous les doigts ont été examinés). Enfin, les capillaroscopies initiales normales n'ont malheureusement pas été recontrôlées, et il est tout à fait probable que des anomalies soient apparues au décours de l'évolution. La sensibilité de la capillaroscopie pour le diagnostic de sclérodermie dans notre série est de 87.3%, la spécificité de 89.7% ⁽¹¹³⁾.

On peut s'interroger sur la faible fréquence de la thrombose cubitale dans notre série de patients sclérodermiques. En effet, on retrouve chez les patients sclérodermiques hospitalisés dans le Service de Médecine Interne une prévalence de la thrombose cubitale d'environ 40 à 50% ⁽¹¹⁴⁾. Ces taux élevés étaient retrouvés par des manœuvres d'Allen pléthysmographiques et non uniquement cliniques. La présence ou l'absence de thrombose cubitale n'était pas spécifiée dans chaque observation de consultation. Le plus souvent la manœuvre d'Allen était précisée comme « normale », ce qui renseigne peu sur le caractère d'une vascularisation radiale exclusive, cubitale exclusive ou mixte.

La proportion de patients présentant des réactivités digitales syncopales sans récupération immédiate (type V) mesurées par pléthysmographie digitale est plus élevée au sein du groupe de patients sclérodermiques (70.8 % vs 19% dans le groupe des phénomènes de Raynaud). Ces données sont cohérentes avec les données de la littérature qui retrouvent une corrélation entre l'existence de réactivité syncopales et la sévérité du phénomène de Raynaud ⁽⁴¹⁾. La sensibilité de la pléthysmographie n'est pas très bonne (75%) mais sa spécificité est légèrement inférieure à celle de la capillaroscopie mais reste bonne (83.4%).

Devant le caractère parcellaire des dossiers analysés et dans l'objectif d'évaluation et d'uniformisation des pratiques professionnelles, une fiche d'observation vasculaire sera ajoutée à tout dossier de patient sclérodermique.

1.3 – Analyse des patients sclérodermiques présentant des réactivités syncopales au froid (type V) :

Nous retrouvons également dans notre série que les patients sclérodermiques présentant des réactivités syncopales au froid de type V présentent un phénomène de Raynaud plus sévère, les fréquences d'atteinte des pouces (39.6%), la persistance du phénomène de Raynaud l'été (30.8%), la survenue d'atypies (nécroses digitales, infarctus pulpaire, cyanoses d'emblée dans 38.7%) sont nettement supérieures à celles rencontrées dans le groupe des connectivites.

Ces patients évoluent plus sur le plan cutané, digestif et pulmonaire, avec une altération de la DLCO et la survenue d'une fibrose pulmonaire de manière plus fréquente. Par contre nous n'avons pas observé d'augmentation de fréquence de l'HTAP dans cette population et ce probablement du fait d'un délai de survenue plus long. De plus, les techniques d'évaluation de l'HTAP n'étaient pas standardisées.

Ces données sont compatibles avec les études qui trouvaient une corrélation entre réactivité de type V et sévérité du phénomène de Raynaud ⁽⁴¹⁾ mais à notre connaissance, aucune étude n'a montré de relation entre sévérité de la réactivité vasculaire au froid et évolutivité de la sclérodermie. Les données d'un suivi prospectif manquent à cette dernière hypothèse pour confirmer cette tendance.

L'existence de réactivités vasculaires digitales au froid syncopales pourrait être un facteur prédictif initial de l'évolution systémique de la sclérodermie. La pléthysmographie digitale au froid devrait être réalisé de manière systématique au cours du bilan initial micro-vasculaire de toute sclérodermie et de tout phénomène de Raynaud suspect.

1.4 – Les phénomènes de Raynaud présentant des réactivités de type V sont-ils à considérer comme un groupe suspect pré-sclérodermique ?

Nous avons individualisé les phénomènes de Raynaud banaux présentant des réactivités digitales au froid de type V afin de définir s'ils présentaient plus d'atypies que les phénomènes de Raynaud à réactivité au froid non syncopale, et ce afin de rechercher s'ils constituaient un groupe à risque de développer une connectivite.

Il découle de notre série que ces phénomènes de Raynaud présentent plus d'atypies que les phénomènes de Raynaud tout venant. Effectivement, ils surviennent de manière plus tardive, sont plus sévères, surviennent plus souvent l'été, atteignent plus souvent les pouces, et présentent une

phase d'aggravation récente plus marquée. Puisque par définition ils devaient satisfaire les critères d'Allen et Brown, ceux ci ne présentent pas de troubles trophiques (nécrose cutanée ou infarctus pulpaire) ni d'anomalies capillaroscopiques, ni de positivité des facteurs anti-nucléaires. L'étude des réactivités digitales permet d'identifier des phénomènes de Raynaud plus sévères, dont les particularités se situent entre les phénomènes de Raynaud banaux et les phénomènes de Raynaud sclérodermiques. Ils pourraient correspondre à un groupe à risque qui pourrait être individualisé grâce aux données pléthysmographiques.

Au cours des sclérodermies, le phénomène de Raynaud peut précéder de plusieurs années l'apparition des premiers signes cliniques et paracliniques évocateurs du diagnostic. On peut supposer que ces phénomènes de Raynaud particulièrement intenses, par leur vasospasme majeur, induisent, par des phases répétées d'hypoxie, des phénomènes complexes eux mêmes inducteurs de la sclérodermie (rôle supposé de l'endothéline-1 et de la dysfonction endothéliale) ^(18,19). Malheureusement, les rares données de suivi chez ces patients ne nous permettent pas de conclure à une possible évolutivité vers la sclérodermie. Il serait intéressant de réaliser un suivi prospectif de cette population de phénomènes de Raynaud suspects afin de définir l'incidence de la sclérodermie dans cette population et peut être de monitorer les taux sériques d'endothéline-1 et des marqueurs de dysfonction endothéliale.

1.5 - Limites de l'étude :

On peut déplorer plusieurs difficultés à la réalisation de cette étude. Tout d'abord le caractère rétrospectif de ce travail fait que de nombreuses données sont perdues : perte de dossiers, courriers incomplets ne précisant pas toutes les données cliniques et paracliniques, examens paracliniques (pléthysmographie, capillaroscopie) non réalisés par défection de la machine, bilans biologiques réalisés en externe dont les résultats n'ont pas été colligés dans les dossiers...

Nous avons sélectionné notre population de patients par le motif de consultation « Raynaud » dans le Service des Explorations Fonctionnelles Vasculaires. Il existe un biais de recrutement lié à la spécificité du service puisqu'il s'agit de phénomènes de Raynaud adressés par les médecins libéraux, présentant d'ores et déjà des critères jugés atypiques. De plus les patients sclérodermiques vus et suivis en consultation présentent moins d'atteintes viscérales que s'ils étaient recrutés par les

Services de Pneumologie ou de Médecine Interne, et sont porteurs en général d'une sclérodermie limitée ou de type CREST.

Nous n'avons pas pu effectuer d'étude de suivi évolutif des patients présentant une maladie de Raynaud, qu'elle soit suspecte ou non. En effet, lors de la première consultation, il était spécifié au médecin traitant la nécessité de revoir les patients dans les 2 ans afin de juger de la stabilité des symptômes et de l'examen clinique. Très peu de sujets ont été revus. Parmi la population sclérodermique, de nombreux sujets ont été perdus de vue, soit parce qu'ils ont souhaité un suivi en libéral ou dans un autre centre hospitalier, soit parce qu'ils présentaient une forme très limitée de sclérodermie et qu'ils n'ont jamais été revus.

Cette étude est donc à considérer comme une étude préliminaire à un suivi prospectif des patients présentant une maladie de Raynaud suspecte, mais également des patients sclérodermiques au sein du CHU de Nantes. Effectivement, un groupe de travail multi-disciplinaire associant un pneumologue, un cardiologue, un gastro-entérologue, des internistes et un stomatologue se met en place afin d'optimiser la prise en charge des patients sclérodermiques par la rédaction d'un cahier d'observation initiale et de suivi.

2 - Proposition d'une feuille d'observation initiale et de suivi des patients présentant un phénomène de Raynaud sclérodermique :

Nous proposons de réaliser un bilan initial vasculaire complet chez tous les patients sclérodermiques, évaluant l'atteinte micro et macro-vasculaire.

Le bilan micro-vasculaire comprendra :

- des données anamnestiques : durée d'évolution du phénomène de Raynaud, âge de début, topographie et atteinte des pouces, saisonnalité, aggravation récente, pathologies associées, traitements en cours, hérédité familiale spastique...
- des données cliniques : recherche de trouble trophiques (nécrose, infarctus...), signes cliniques de sclérodermie, manœuvre d'Allen
- des données paracliniques : capillaroscopiques, pléthysmographiques, éventuellement échodoppler.

Le bilan macro-vasculaire comprendra :

- des données anamnestiques : claudication, périmètre de marche, troubles trophiques
- des données cliniques : état cutané, plaies, palpation systématique des pouls, mesure des indices de pression systolique (IPS)
- réalisation d'une échographie doppler devant toute symptomatologie artérielle et suivi annuel.

La fiche d'observation (représentée en annexe) sera jointe au dossier de tout patient sclérodermique et permettra une meilleure synthèse du dossier vasculaire de ces patients.

OBSERVATION VASCULAIRE d'un PATIENT SCLERODERMIQUE

NOM :
Prénom :
DDN :
IPP :
Sexe : F ☐ H ☐

Date observation initiale : / /
 Date diagnostic initial SCL : / /
 Médecin correspondant :
 Profession :

Antécédents :

Traitements actuels :

Cardiovasculaires ☐

Contraception oestroprog ☐

TABAC ☐

ATCD familiaux CV ☐

SCLERODERMIE : Limitée ☐ Diffuse ☐ Systémique ☐ En cours de bilan ☐

SYMPTOMATOLOGIE Cutanée ☐ : préciser
 Digestive ☐ : préciser
 Pulmonaire ☐ : préciser
 Articulaire ☐ : préciser
 Cardiaque ☐ : préciser

AAN : anti-centromères ☐ : Taux
 Autres ☐ : Taux

antiScl70 ☐ : Taux
 NEGATIFS ☐

Syndrome de Raynaud

Age apparition premiers symptômes
 ATCD familiaux de Raynaud : OUI ☐ NON ☐

Doigts atteints 1G ☐ 2G ☐ 3G ☐ 4G ☐ 5G ☐ 1D ☐ 2D ☐ 3D ☐ 4D ☐ 5D ☐
 Bilatéral ☐ Unilatéral ☐
 Hiver ☐ Eté ☐

Nécrose digitale ☐
 Cyanose d'emblée ☐

Infarctus pulpaire ☐
 Atteinte pieds ☐

Manœuvre de ALLEN :

Droite : NORMALE ☐ Radiale exclusive ☐ Cubitale exclusive ☐ PATHOLOGIQUE ☐
 Gauche : NORMALE ☐ Radiale exclusive ☐ Cubitale exclusive ☐ PATHOLOGIQUE ☐

CAPILLAROSCOPIE : NORMALE ☐

PATHOLOGIQUE ☐
 Mégacapillaires ☐
 Plages désertes ☐
 Dystrophies majeures autres ☐
 Anomalies non spécifiques ☐

PLETHYSMOGRAPHIE DIGITALE

NORMALE ☐

PATHOLOGIQUE ☐

Réactivité au froid de type 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐

Artérite Digitale : OUI ☐ NON ☐

ATTEINTE MACRO-VASCULAIRE :

CLAUDICATION ☐
 TROUBLES TROPHIQUES ☐

périmètre de marche m

POULS ☐
 SOUFFLES VASCULAIRES ☐

Mesure des IPS : à droite / à gauche /

		DATE	DATE	DATE	DATE	DATE
Examen clinique vasculaire	STABLE					
	RAYNAUD					
	TROPHICITE					
	AOMI					
	AOMS					
	IPS					
Evolution systémique	STABLE					
	CUTANE					
	DIGESTIF					
	PULMONAIRE					
	CARDIAQUE					
	AUTRES					
Examens complémentaires	CAPILLAROSCOPIE					
	ARTERITE DIGITALE					
	ECHO-DOPPLER artériel					
	BIOLOGIE					
	AUTRES					
	Proposition de suivi					

V - CONCLUSION

Cette étude rétrospective a permis de mieux identifier les phénomènes de Raynaud sclérodermiques grâce à la description d'atypies cliniques et paracliniques. Devant un phénomène de Raynaud sévère, s'aggravant, tardif, atteignant les pouces, présentant des troubles trophiques et persistant l'été, le clinicien devra évoquer un phénomène de Raynaud secondaire associé plus particulièrement à la sclérodermie. La recherche d'anticorps antinucléaires et d'anomalies capillaroscopiques est nécessaire pour préciser le diagnostic. La recherche de réactivités digitales syncopales au froid par pléthysmographie (type V) apporte des renseignements sur la sévérité du phénomène de Raynaud.

Au sein d'un groupe de patients présentant un phénomène de Raynaud tout venant, l'obtention de réactivités digitales au froid syncopales permettait d'isoler des sujets présentant un phénomène de Raynaud plus sévère dont les caractéristiques étaient intermédiaires entre celles des maladies de Raynaud et celles des Raynaud sclérodermiques. Nous n'avons pas pu obtenir de suivi évolutif suffisant de ces patients pour déterminer si ce phénomène de Raynaud était uniquement plus intense ou s'il correspondait à une atteinte présclérodermique.

La reprise de ces observations nous a montré l'importance du recueil exhaustif des données anamnestiques, cliniques et paracliniques au cours des phénomènes de Raynaud et surtout des sclérodermies. Suite cette constatation, un groupe multidisciplinaire s'est créé au sein du CHU de Nantes, dans le but d'optimiser et d'uniformiser la prise en charge des patients sclérodermiques. Un cahier d'observation sera réalisé au diagnostic initial de la maladie, comprenant les différentes atteintes d'organes, et sera rempli par les différents intervenants lors de leur consultation initiale, et lors des consultations de suivi.

L'existence de réactivités syncopales sévères au froid est corrélée à l'importance du spasme au cours d'un phénomène de Raynaud. Or, les phénomènes vasospastiques dépassent le territoire vasculaire digital. Il existe par exemple des manifestations spastiques pulmonaires reconnues (Raynaud pulmonaire). Au cours de la sclérodermie systémique, les manifestations spastiques sont majeures. Les phases spastiques intenses causent des hypoxies tissulaires répétées et on peut envisager que ce mécanisme soit à la base des atteintes fibrosantes pulmonaires au même titre que des atteintes fibrosantes vasculaires et cutanées. Ces pistes nécessitent des explorations complémentaires des

différents acteurs du vasospasme dont l'endothéline-1 et les marqueurs de souffrance endothéliale (facteur Von Willebrand...).

VI - BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - Zambaco Pacha. De la gangrène spontanée produite par perturbation nerveuse. Thèse de médecine, Paris, 1857.
- 2 - Raynaud M. De l'asphyxie locale et de la gangrene symétrique des extrémités. Thèse de médecine, Paris, 1862.
- 3 - Hutchinson J. De l'acropathologie : maladie de Raynaud et états similaires. Sem Med (Paris). 1893;13:109-110.
- 4 - Allen E.V., Brown G.E. Raynaud's disease : a critical review of minimal requisites for diagnosis. Am J Med Sci. 1932;183:187-200.
- 5 - Leriche R, Fontaine R. Résultats du traitement chirurgical de la maladie de Raynaud. Presse Med. 1923;12:231-236.
- 6 - Langeron L, Langeron P, Crocchel L. Données étiologiques et facteurs psychologiques dans la maladie de Raynaud. Sem Hop. 1960 12;36:80-4.
- 7 - Lewis T. Experiments relating to the peripheral mechanism involved in spasmodic arrest of the circulation in the fingers a variety of Raynaud's disease. Heart. 1929;15:7-100.
- 8 - Vanhoutte PM, Janssens WJ. Thermosensitivity of cutaneous vessels and Raynaud's disease. Am Heart J. 1980;100:263-5.
- 9 - Guenard H. Physiologie humaine. Editions Pradel 1991.
- 10 - Mourad JJ, Priollet P. Physiopathology of Raynaud phenomenon : current data. Rev Med Interne. 1997;18:611-7.
- 11 - Cooke JP, Marshall JM. Mechanisms of Raynaud's disease. Vasc Med. 2005;10:293-307.
- 12 - Krumholz HM, Goldberger AL. Systemic arterial vasospastic syndrome: familial occurrence with variant angina. Am J Med. 1992;92:334-5.
- 13 - Vergnon JM, Barthelemy JC, Riifat J, Boissier C, Claudy A, Emonot A. Raynaud's Phenomenon of the lung. Chest 1992;101:1312-17.
- 14 - Salmenson BD, Reisman J, Sinclair SH, Burge D. Macular capillary hemodynamic changes associated with Raynaud's phenomenon. Ophthalmology 1992;99:914-9.
- 15 - Seibold JR, Terregino CA. Selective antagonism of 5-HT₂-serotonergic receptors relieves but does not prevent cold induced vasoconstriction in primary Raynaud's phenomenon. J Rheumatol 1986;13:337-40.
- 16 - Biondi ML, Marasini B, Bianchi E, Agostoni A. Plasma free and intraplatelet serotonin in patients with Raynaud's phenomenon. Int J Cardiol. 1988;19:335-9.
- 17 - Coffman JD, Cohen RA. Plasma levels of 5-hydroxytryptamine during sympathetic stimulation and in Raynaud's phenomenon. Clin Sci (Lond). 1994;86:269-73.
- 18 - Edwards CM, Marshall JM, Pugh M. Cardiovascular responses evoked by mild cool stimuli in primary Raynaud's disease: the role of endothelin. Clin Sci (Lond). 1999;96:577-88.
- 19 - Cimminiello C, Milani M, Uberti T, Arpaia G, Perolini S, Bonfardecì G. Endothelin, vasoconstriction, and endothelial damage in Raynaud's phenomenon. Lancet. 1991;337:114-5.

- 20 - Filep JG, Bodolay E, Sipka S, Gyimesi E, Csipo I, Szegedi G. Plasma endothelin correlates with antiendothelial antibodies in patients with mixed connective tissue disease. *Circulation*. 1995;92:2969-74.
- 21 - Kawaguchi Y, Suzuki K, Hara M, Hidaka T, Ishizuka T, Kawagoe M, Nakamura H. Increased endothelin-1 production in fibroblasts derived from patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 1994;53:506-10.
- 22 - Pistorius MA, Planchon B, Schott JJ, Lemarec H. Aspects héréditaires et génétiques de la maladie de Raynaud. *J Mal Vasc*. 2006;31:10-15.
- 23 - Williams FM, Cherkas LF, Spector TD, MacGregor AJ. A common genetic factor underlies hypertension and other cardiovascular disorders. *BMC Cardiovasc Disord*. 2004;4:20.
- 24 - Cherkas LF, Williams FM, Carter L, Howell K, Black CM, Spector TD, MacGregor AJ. Heritability of Raynaud's phenomenon and vascular responsiveness to cold: a study of adult female twins. *Arth rheum* 2007;57:524-8
- 25 - Oskay T, Olmez U. Primary Raynaud's phenomenon in monozygotic twins. *Ann Rheum Dis* 2004;63:219.
- 26 - Terwindt GM, Haan J, Ophoff RA, Groenen SM, Storimans CW, Lanser JB, Roos RA, Bleeker-Wagemakers EM, Frants RR, Ferrari MD. Clinical and genetic analysis of a large Dutch family with autosomal dominant vascular retinopathy, migraine and Raynaud's phenomenon. *Brain*. 1998;121:303-16.
- 27 - Gayraud M. Raynaud's phenomenon. *Joint Bone Spine* 2007;74:e1-8.
- 28 - Allen EV, Brown GE. Raynaud's disease. A clinical study of one hundred and forty-seven cases. *J Amer Me. Ass* 1932;99:1472-1478.
- 29 - LeRoy EC, Medsger TA. Raynaud's phenomenon : a proposal for classification. *Clin Experiment Rheumatol* 1992;10:485-8.
- 30 - Carpentier PH, Satger B, Poensin D, Maricq HR. Incidence and natural history of Raynaud phenomenon: A long-term follow-up (14 years) of a random sample from the general population. *J Vasc Surg* 2006;44:1023-8.
- 31 - Priollet P, Vayssairat M, Housset E. How to classify Raynaud's phenomenon ? Long term follow-up study of 73 cases. *Am J Med* 1987;83:494-8.
- 32 - Fitzgerald O, Hess EV, O'Connor GT, Spencer-Green G. Prospective study of the evolution of Raynaud's phenomenon. *Am J Med* 1988;84:718-26.
- 33 - Priollet P, Yeni P, Vayssairat M, Segond P, Tallon F, Housset E. Bilan étiologique minimum des phénomènes de Raynaud. Cent deux cas. *Presse Med* 1985;39:1999-2003.
- 34 - Lazareth I. Faut-il explorer les phénomènes de Raynaud ? *Sang Thromb Vaiss* 1989;1:371-3.
- 35 - Planchon B, Pistorius MA. Capillaroscopie et acrocyndromes vasculaires. *J Mal Vasc* 1999;24:357-62.
- 36 - Meli M, Gitzelmann G, Koppensteiner R, Amann-Vesti BR. Predictive value of nailfold capillaroscopy in patients with Raynaud's phenomenon. *Clin Rheumatol* 2006;25:153-8.
- 37 - Bukhari M, Hollis S, Moore T, Jayson MIV, Herrick AL. Quantification of microcirculatory abnormalities in patients with primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis by video capillaroscopy. *Rheumatol* 2000;39:506-12.

- 38 - Green HD, Rapela CE, Conrad MC. Resistance and capacitance phenomena in terminal vascular beds. In: Hamilton WF, Dow P, eds. Handbook of physiology, section 2 : Circulation vol II. Washington, D.C.: American Physiological Society, 1963:935-60.
- 39 - Sumner DS, Strandness Jr DE. An abnormal finger pulse associated with cold sensitivity. *Ann Surg* 1972;175:294-8.
- 40 - Planchon B, (De) Faucal P, Essboui S, Grolleau JY. A quantitative test for measuring reactivity to cold by the digital plethysmograph technique : application to 66 control subjects and 65 patients with Raynaud's phenomenon. *Angiology*. 1986;37:433-9.
- 41 - Pistorius MA, Planchon B, De Faucal P. Plethysmographic cold test for diagnosis and evaluation of the severity of Raynaud's phenomenon. Validation of the method by factorial analysis of correspondences in 541 patients. *Int Angiol* 1994;13:10-4.
- 42 - Caramaschi P, Codella O, Poli G, Perbellini L, Biasi D, Bambara LM, Corrocher R, De Sandre G. Use of computerized digital thermometry for diagnosis of Raynaud's phenomenon. *Angiology* 1989;40:863-71.
- 43 - Maricq HR, Valter I, Maricq JG. An objective method to estimate the severity of Raynaud phenomenon : digital blood pressure response to cooling. *Vasc Med* 1998;3:109-113.
- 44 - Cazalets C, Cador B, Rolland Y, Decaux O, Guggenbulh P, Chaperon C, Jegou P, Grosbois B. Digital flow exploration by color Doppler ultrasound in patients with Raynaud's disease or systemic sclerosis. *J Mal Vasc* 2004;29:12-20.
- 45 - Lee SI, Lee SY, Yoo WH. The usefulness of power Doppler ultrasonography in differentiating primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Clin Rheumatol*. 2006;25:814-8.
- 46 - Meyer O. Du syndrome de Thibierge-Weissenbach (1910) aux anticorps anticentromères (1980) : de la clinique à la biologie des sclérodermies. *Ann Med Interne* 1999;150:47-52.
- 47 - Thibierge MG, Weissenbach MRJ. Une forme de concrétions calcaires sous cutanées en relation avec la sclérodermie. Société Médicale des Hôpitaux, séance du 1^{er} juillet 1910, p 10-15.
- 48 - Winterbauer RH. Multiple telangiectasies, Raynaud's phenomenon, sclerodactyly and subcutaneous calcinosis : a syndrome mimicking hemorrhagic telangiectasia. *Bull John Hopkins Hosp*, 1964;114:361-83.
- 49 - Frayha RA, Tabbara KF, Geha RS. Familial CRST syndrome with sicca complex. *J Rheumatol* 1977;4:53-8.
- 50 - Levesque H, Marie I : CREST ou CREIST Syndrome ? *J Mal Vasc* 1999;24:7-9.
- 51 - Goetz RH. Pathology of progressive systemic sclerosis (generalized scleroderma) with special reference to changes in the viscera. *Clin Proc* 1945;4:337-42.
- 52 - Medsger TA, Masi AT. Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med* 1971;74:714-21.
- 53 - Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, Schottenfeld D. Prevalence, incidence and disease characteristic of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Reum* 2003;43:2246-2255.
- 54 - Arnett FC, Howard RF, Tan F et al. Increased prevalence of systemic sclerosis in a Native American tribe in Oklahoma. Association with an Amerindian HLA haplotype. *Arthritis Rheum* 1996;39:1362-70.

- 55 - Maitre A, Hours M, Bonnetterre V, Arnaud J, Arslan MT, Carpentier P, Bergeret A, de Gaudemaris R. Systemic sclerosis and occupational risk factors : role of solvents and cleaning products. *J Rheumatol* 2004;31:2395-401.
- 56 - Le Guern V, Mahr A, Mouthon L, Jeanneret D, Carzon M, Guillevin L. Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic country. *Rheumatology* 2004;9:1129-37.
- 57 - Bodemer C, Belon M, Hamel-Teillac D, Amoric JC, Fraitag S, Prieur AM, De Prost Y. Sclérodermies de l'enfant : étude rétrospective de 70 cas. *Ann Dermatol Veneréol* 1999;126:691-4.
- 58 - Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD. Familial occurrence frequencies and relative risk for systemic sclerosis (scleroderma) in three united states cohorts. *Arthritis and Rheumatism* 2001;44:1359-1362.
- 59 - Feghali-Bostwick C, Medsger TA, Wright TM. Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum* 2003;48:1956-1963.
- 60 - Gladman DD, Kung TN, Siannis F, Pellett F, Farewell VT, Lee P. HLA markers for susceptibility and expression in scleroderma. *J Rheumatol* 2005;32:1481-7.
- 61 - Bramwell B. Diffuse scleroderma: its frequency; its occurrence in stone masons: its treatment by fibrolysis. *Edinburgh Med J* 1914;12:387.
- 62 - Erasmus LD. Scleroderma in goldminers on the Witwatersrand with particular reference to pulmonary manifestations. *S Afr J Lab Clin Med* 1957;3:209-31.
- 63 - Magnant J, Diot E. Sclérodermie systémique: épidémiologie et facteurs environnementaux. *Presse Med*. 2006;35:1894-901.
- 64 - Garnier R, Bazire A, Chataigner D. Sclérodermie et exposition professionnelle aux solvants organiques. *Arch Mal Prof Env* 2006;66:488-504.
- 65 - Jelaska A, Korn JH. Role of apoptosis and transforming growth factor beta1 in fibroblast selection and activation in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2000;43:2230-9.
- 66 - Sambo P, Baroni SS, Luchetti M, Paroncini P, Dusi S, Orlandini G, Gabrielli A. Oxidative stress in scleroderma: maintenance of scleroderma fibroblast phenotype by the constitutive up-regulation of reactive oxygen species generation through the NADPH oxidase complex pathway. *Arthritis Rheum* 2001;44:2653-64.
- 67 - Perbal B. NOV (nephroblastoma overexpressed) and the CCN family of genes: structural and functional issues. *Mol Pathol* 2001;54:57-79.
- 68 - Salmon-Ehr V, Serpier H, Nawrocki B, Gillery P, Clavel C, Kalis B, Birembaut P, Maquart FX. Expression of interleukin-4 in scleroderma skin specimens and scleroderma fibroblast cultures. Potential role in fibrosis. *Arch Dermatol* 1996;132:802-6.
- 69 - Blobel GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human disease. *N Engl J Med* 2000;342:1350-8.
- 70 - Brentnall TJ, Kenneally D, Barnett AJ, de Aizpurua HJ, Lolait SJ, Ashcroft R, Toh BH. Autoantibodies to fibroblasts in scleroderma. *J Clin Lab Immunol* 1982;8:9-12.
- 71 - Tamby MC, Humbert M, Guilpain P, Servettaz A, Dupin N, Christner JJ, Simonneau G, Fermanian J, Weill B, Guillevin L, Mouthon L. Antibodies to fibroblasts in idiopathic and scleroderma-associated pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2006;28:799-807.

- 72 - Matucci-Cerinic M, Valentini G, Sorano GG, D'Angelo S, Cuomo G, Fenu L et al. Blood coagulation, fibrinolysis, and markers of endothelial dysfunction in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2003;32:285-95.
- 73 - Salojin KV, Le Tonqueze M, Saraux A, Nasonov EL, Dueymes M, Piette JC, Youinou PY. Antiendothelial cell antibodies : usefull markers of systemic sclerosis. *Am J Med* 1997;102:178-185.
- 74 - Matucci-cerinic M, Kahaleh MB. Beauty and the beast. The nitric oxide paradox in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2002;41:843-7.
- 75 - Vancheeswaran R, Magoulas T, Efrat G, Wheeler-Jones C, Olsen I, Penny R et al. Circulating endothelin-1 levels in systemic sclerosis subsets a marker of fibrosis or vascular dysfunction ? *J Rheumatol* 1994;21:1838-44.
- 76 - Rubin LJ, Badesh DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
- 77 - Choi JJ, Min DJ, Cho ML, Min SY, Kim SJ, Lee SS et al. Elevated vascular endothelial growth factor in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2003;30:1529-33.
- 78 - Arlett CM, Cox LA, Jimenez SA. Detection of cellular microchimerism of male or female origin in systemic sclerosis patients by polymerase chain reaction analysis of HLA-Cw antigens. *Arthritis Rheum* 2000;43:1062-7.
- 79 - Arlett CM, Smith BJ, Jimenez SA. Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. *N Engl J Med* 1998;338:1186-1191.
- 80 - Ruzec M, Jha S, Ledbetter S, Richards SM, Garmen RD. Amodified model of Graft-versus-host Induced systemic sclerosis (scleroderma) exhibits all major aspects of the human disease. *Arthritis rheum* 2004;50:1319-1331.
- 81 - Senecal JL, Henault J, Raymond Y. The pathogenic role of autoantibodies to nuclear autoantigens in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol* 2005;32:1643-9.
- 82 - Mouthon L, Garcia de la Pena-Lefebvre P, Chanseaud Y, Tamby MC, Boissier MC, Guillevin L. Pathogénie de la sclérodermie systémique : aspects immunologiques. *Ann Med Interne* 2002;153:167-178.
- 83 - Ho KT, Reveille JD. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther* 2003;5:80-93.
- 84 - Servettaz A, Agard C, Tamby MC, Guilpain P, Guillevin L, Mouthon L. Physiopathologie de la sclérodermie systémique : état des lieux sur une affection aux multiples facettes. *Presse Med* 2006;35:1903-15.
- 85 - Barnett A, Miller MH, Littlejohn GO. A survival study of patients with scleroderma diagnosed over 30 years (1953-1983) : the value of a simple cutaneous classification in the early stages of the disease. *J Rheumatol* 1988;15:276-83.
- 86 - LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA et al. Scleroderma (systemic sclerosis). Classification, subset, and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15:202-5.
- 87 - Subcommittee for scleroderma criteria of the American rheumatism association diagnostic and therapeutic criteria committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23:581-90.
- 88 - Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA. Systemic sclerosis sine scleroderma. Demographic, Clinical, and Serologic Features and Survival in Forty-Eight Patients. *Arthritis Rheum* 2000;43:444-451.

- 89 - Scussel Lonzetti L, Joyal F, Raynauld JP, Roussin A, Goulet JR, Rich E, Choquette D, Raymond Y, Senecal JL. Updating the American College of Rheumatology preliminary classification criteria for systemic sclerosis : addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the sensitivity for limited scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001;44:735-738.
- 90 - Leroy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001;28:1573-1576.
- 91 - Scussel-Lonzetti L, Joyal F, Raynauld JP, Roussin A, Rich E, Goulet JR, Raymond Y, Senecal JL. Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine* 2002;81:154-67.
- 92 - Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle JM. *Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles*. 3^{ème} Edition. Masson
- 93 - Marie I. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Presse Med*. 2006;35:1952-65.
- 94 - Mouthon L, Berezne A, Brauner M, Kambouchner M, Guillemin L, Valeyre D. Pneumopathie infiltrante diffuse de la sclérodémie systémique. *Presse Med* 2006;35:1943-51.
- 95 - Wells AU, Cullinan P, Hansell DM, Rubens MB, Black CM, Newman-Taylor AJ et al. Fibrosing alvéolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1583-90.
- 96 - Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1088-93.
- 97 - Launay D, Humbert M, Hachulla E. Hypertension artérielle pulmonaire associée à la sclérodémie systémique. *Presse Med* 2006;35:1929-37.
- 98 - D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med* 1969;46:428-40.
- 99 - Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:315-33.
- 100 - Manadan AM, Harris C, Block JA. Thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34:683-8.
- 101 - Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, Medsger TA. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1989;32:1128-34.
- 102 - Taylor MH, McFadden JA, Bolster MB, Silver RM. Ulnar artery involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol*. 2002;29:102-6.
- 103 - Barrière H, Litoux P, Berger M, Stalder JF. Scleroderma: peripheral vascular exploration by Doppler ultrasound. *Ann Dermatol Venereol*. 1980;107:27-34.
- 104 - Ho M, Veale D, Eastmond C, Nuki G, Belch J for the east of Scotland systemic sclerosis study group. Macrovascular disease and systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:39-43.
- 105 - Taylor MH, McFadden JA, Bolster MB, Silver RM. Ulnar artery involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol*. 2002;29:102-6.
- 106 - Stafford L, Englert H, Gover J, Bertouch J. Distribution of macrovascular disease in scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 1998;57:476-9.
- 107 - Veale DJ, Collidge TA, Belch JJ. Increased prevalence of symptomatic macrovascular disease in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 1995;54:853-5.

- 108 - Carpentier PH. Sclerodermic acrosyndromes. Rev Prat. 2002;52:1891-5.
- 109 - Czirjak L, Kiss CG, Lovei C, Suto G, Varju C, Fuzesi Z, Illes T, Nagy Z. Survey of Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis based on a representative study of 10,000 south-Transdanubian Hungarian inhabitants. Clin Exp Rheumatol 2005;23:801-8.
- 110 - Maricq HR, Spencer-Green G, Leroy EC. Abnormal capillary patterns and systemic disease in scleroderma (progressive systemic sclerosis). Bibl Anat. 1975;13:248-9
- 111 - Joyal F, Choquette D, Roussin A, Levington C, Senecal JL. Evaluation of the severity of systemic sclerosis by nailfold capillary microscopy in 112 patients. Angiology 1992;43:203-210.
- 112 - Pistorius MA, Planchon B. Diagnostic importance of digital topographic assessment of Raynaud's phenomenon. A prospective study of a population of 522 patients. J Mal Vasc. 1995;20:14-20.
- 113 - Priollet P. Le phénomène de Raynaud : a propos d'une série de 240 cas. Intérêt de la capillaroscopie. Thèse de Médecine, Paris. 1981.
- 114 - Pistorius MA, De Faucal P, Planchon B, Grolleau JY. Importance of the Allen test in the diagnosis of distal arteriopathy in Raynaud's phenomenon. Prospective study on a continuous series of 576 patients. J Mal Vasc. 1994;19:17-21.

NOM : DURANT

PRENOM : Cécile

Titre de Thèse : **ANALYSE DES PHENOMENES DE RAYNAUD SCLERODERMIQUES :
ETUDE RETROSPECTIVE ENTRE 1995 ET 2007 AU CHU DE NANTES. INTERETS
DE LA MESURE DES REACTIVITES DIGITALES AU FROID PAR
PLETHYSMOGRAPHIE.**

RESUME

Une étude rétrospective sur 12 ans a analysé les caractéristiques des phénomènes de Raynaud (PR) vus en consultation de Médecine Vasculaire. Les PR associés aux sclérodermies ont été isolés et étudiés. Ces PR présentent des atypies cliniques et paraclinique particulières. Lorsque ces patients présentent des réactivités digitales au froid syncopales (type V), les PR sont encore plus sévères et atypiques et les atteintes viscérales sclérodermiques sont plus fréquentes. Une fiche initiale et de suivi prospectif vasculaire est proposée pour tous les patients sclérodermiques. La pléthysmographie digitale, en complément de la capillaroscopie, permettrait chez ces patients de définir un groupe à risque d'évolution viscérale. Dans une population de PR non sclérodermique, la pléthysmographie permettrait d'isoler un groupe de maladie de Raynaud suspecte présclérodermique dont le suivi prospectif serait à réaliser par la suite.

MOTS-CLES

Phénomène de Raynaud
Sclérodermie
Pléthysmographie