

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°: 398

SYNDROME DE RAYNAUD CHEZ L'ENFANT

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mme. Siham BOUAOUAD

Née le 01 Août 1988 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Syndrome de Raynaud – Etiopatogénie – Diagnostic – Traitement.

JURY

Mr. A. BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

Mme. F. JABOURIK

Professeur de Pédiatrie

Mme. S. EL HAMZAOU

Professeur de Microbiologie

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ قَالُوا مَبْحَازُكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ ﴾

سورة البقرة، الآية 32



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique



Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale

Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid

Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie



Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAoui Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najja

Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Saïd*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saïda*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie



Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhousain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique



Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*



Dédicaces



*Toutes les lettres ne
sauraient trouver les mots
qu'il faut...*

*Tous les mots ne sauraient
exprimer la gratitude,
l'amour, Le respect, la
reconnaissance...*

*Aussi, c'est tout
simplement que
Je dédie cette Thèse... ✍*

A mes chers parents,

Qui m'ont encouragé et soutenu avec une inéluctable patience pendant mes longues années d'études, en témoignage de mon affection et reconnaissance pour tous les sacrifices qu'ils ont consentis à mon égard..

A ma sœur Laila ;

A mes frères Tarik, Adil, Khaled et Amine ;

A toute ma famille ;



A mes amies, et tous ceux et celles qui me sont chers ;

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin
à la réalisation de ce travail.*



REMERCIEMENTS



A Notre Maitre et Président de thèse
Monsieur Le Professeur BENTAHILA Abdelali
Professeur de Pédiatrie

Pour l'immense honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider ce jury.

Ainsi que pour le privilège d'examiner et de juger notre ouvrage, malgré toutes les obligations qui incombent à un maitre de votre rang. Que ce travail soit le témoignage de ma haute considération, de ma profonde reconnaissance et de mon sincère respect.

A Notre Maitre et Rapporteur de thèse
Madame Le Professeur JABORIK Fatima
Professeur de Pédiatrie

C'est un immense honneur pour moi d'avoir pu travailler à vos cotés et bénéficier de votre expérience. Votre accueil, votre sympathie et votre disponibilité malgré vos multiples charges professionnelles m'ont profondément touché.

Veillez accepter Monsieur, l'expression de ma profonde reconnaissance et ma grande estime.

A Notre Maitre et Juge de thèse

Madame Le Professeur EL HAMZAOUI Sakina

Professeur de Microbiologie

A qui j'adresse mes plus chaleureux remerciements pour avoir accepté de siéger parmi ce jury et d'examiner ce travail.

Je reste très touchée par la gentillesse avec laquelle elle m'a accueillie.

Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance et mon profond respect.

A Notre Maitre et Juge de thèse
Madame Le Professeur TELAL Saida
Professeur de Biochimie

Je vous remercie vivement pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger Ce travail.

Je suis très reconnaissante de l'amabilité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail.

Veillez croire en l'assurance de mon profond respect et ma haute considération.



*LISTE
DES ILLUSTRATIONS*



ABREVIATIONS

AMM	: Autorisation de mise au marché
CB	: Couche basale
CC	: Couche claire
CC	: Couche cornée
CG	: Couche granuleuse
DD	: de développement
KPP	: kératodermies palmoplantaires
MB	: Membrane basale
MET	: Microscope électronique
MO	: Microscope optique
PR	: Phénomène de Raynaud
SA	: semaine d'aménorrhée

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Exemple d'une transmission familiale de la maladie de Raynaud selon un mode autosomique dominant, influencé par le sexe influencé.....	3
Figure 2 : Vue tridimensionnelle schématique d'une coupe de la peau	8
Figure 3 : Formation des mélanocytes à partir des crêtes neurales au cours de ma 3 ^{ème} SA	10
Figure 4 : La structure de l'épiderme.....	12
Figure 5 : Schéma de structures partielles de l'épiderme.....	15
Figure 6 : schéma explique la maturation des mélanosomes	17
Figure 7 : Schéma montre l'aspect cytologique des cellules de langerhans	18
Figure 8 : La jonction dermo épidermique en MET	19
Figure 9 : coupe histologique du derme.....	21
Figure 10 : Schéma de la vascularisation cutanée	23
Figure 11 : Schéma de l'unité microcirculatoire.....	35
Figure 12 : la mai, d'un individu sans vasospasme(A) et d'un individu présentant un vasospasme (B et C)	45
Figure 13 : la phase syncopale	56
Figure 14 : la phase d'asphyxie	56
Figure 15 : capillaroscopie unguéale	58
Figure 16 : Capillaroscopie normale au faible grossissement	59

Figure 17 : Désorganisation au lit inguéal et mégacapillaires caractéristiques de la sclérodermie, capillaroscopie au fort grossissement	60
Figure 18 : les différents types d'anticoprs qui peuvent être recherchés	61
Figure 19 : Démarche à suivre permettant la confirmation du phénomène de Raynaud, ainsi que la distinction entre maladie et syndrome de Raynaud	64
Figure 20 : la fibrinolyse	73
Figure 21 : Schéma récapitulatif des différents mécanismes physiopathologiques impliqués dans le vasospasme	75
Figure 22 : La physiopathologie du phénomène de Raynaud lors d'une exposition au froid.....	77
Figure 23 : Analyse de liaison appliquée à trois grandes familles atteintes d'un syndrome autosomique dominant associant le phénomène de Raynaud, migraine , et rétinopathie vasculaire	82

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Circuits empruntés par le sang pour réaliser les échanges thermiques.....	37
Tableau II : Les contre-indications absolues des principaux traitements du phénomène de Raynaud.....	98



SOMMAIRE



INTRODUCTION	1
I- DEFINITION	2
II-GENERALITES	3
III-HISTORIQUE	5
RAPPEL EMBRYOLOGIQUE ET HISTOLOGIQUE DE LA PEAU	7
I. RAPPEL EMBRYOLOGIQUE DE LA PEAU	8
1- L'épiderme	9
2- Derme et hypoderme	10
3- Les Annexes	11
II. RAPPEL HISTOLOGIQUE DE LA PEAU	12
1- L'épiderme	12
A. Les kératinocytes	12
B. Les mélanocytes	15
C. Les cellules de langerhans	17
D. Cellules de Merkel.....	18
2- La Jonction dermo épidermique	19
3- Le DERME	20
4- L'HYPODERME	21
5- VASCULARISATION	21
6. INNERVATION	22

PHYSIOLOGIE DE LA PEAU NORMALE	24
I. RÔLE DE PROTECTION.....	25
1. Protection mécanique	25
2. Protection chimique.....	25
3. Photo-protection	25
4. Protection biologique.....	26
II. RÔLE DANS LA THERMORÉGULATION.....	27
1. Lutte contre le froid.....	27
2. Lutte contre la chaleur	27
III. RÔLE MÉTABOLIQUE.....	28
1. Synthèse de vitamine D3	28
2. Synthèse de lipides	28
IV- AUTRES RÔLES	29
1. Absorption.....	29
2. Hydratation.....	29
3. Sensoriel.....	29
4. Maintien de son état	30
PHYSIOPATHOLOGIE	31
I. STRUCTURE ET FONCTIONS DE L'UNITÉ MICROCIRCULATOIRE.....	32
1. Les différents maillons de la microcirculation cutanée.....	32

A. Sur le plan vasculaire et lymphatique	32
B. Sur le plan de l'innervation.....	35
II. LA RÉPARTITION DU FLUX SANGUIN.....	36
III. LA RÉGULATION VASOMOTRICE	38
A. Les mécanismes endothélium-dépendants	38
B. Les mécanismes endothélium-indépendants.....	40
C. Les différents facteurs dont dépend la fonction de cette unité microcirculatoire	41
IV. L'EXPLICATION DU PHENOMENE	42
A. Les variations locales du débit	42
B. Les modifications du tonus vasomoteur	43
C. Les perturbations hémorhéologiques.....	44
D. La combinaison de plusieurs mécanismes.....	44
LE PHENOMENE DE RAYNAUD : MALADIE OU SYNDROME.....	46
DEMARCHE DIAGNOSTIC.....	50
I. LA CLINIQUE	51
1. Interrogatoire.....	51
2. l'examen clinique	54
a) L'examen clinique vasculaire	54
b) L'examen des mains.....	55
c) L'examen neurologique	57

d) L'examen général.....	57
II. LA PARACLINIQUE.....	57
1) La capillaroscopie	57
2) Le bilan immunologique	61
3) Les autres examens complémentaires	62
LES PRINCIPALE ETIOLOGIES.....	65
I. LES ANOMALIES DE LA NEUROREGULATION	66
1. L'hyperactivité du système sympathique	66
2. L'anomalie locale des récepteurs vasculaires.....	66
a- Les récepteurs alpha-adrénergiques	66
b- Les récepteurs bêta-2 adrénergiques	68
c- Les récepteurs sérotoninergiques	68
3. L'anomalie locale par intervention de médiateurs circulants	69
4. Le contexte émotionnel	70
II. LES ANOMALIES DE LA MICROCIRCULATION.....	71
III. LES ANOMALIES INTRAVASCULAIRES.....	73
IV. LE FROID	76
V. LES FACTEURS GENETIQUES	78
1. Etude d'hérédité	78
2. Approches de biologie moléculaire.....	79
VI. PHENOMENE DE RAYNAUD SECONDAIRES.....	83

DIANGNOSTIC DIFFERENTIEL	85
COMPLICATIONS	87
1-LES COMPLICATIONS MINEURES	88
2-LES COMPLICATIONS PLUS GRAVES	88
TRAITEMENTS	89
I. LA PREVENTION DU PHENOMENE DE RAYNAUD PAR UNE HYGIENE DE VIE ADAPTEE	90
II. LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX.....	92
A. Les médicaments vasoactifs à faible niveau de preuve d'action.....	92
1-Les inhibiteurs calciques	92
2. Les vasodilatateurs artériels.....	94
3. La trinitrine percutanée.....	96
4. Un α -bloquant : la prazosine.....	96
III. LE TRAITEMENT DU SYNDROME DE RAYNAUD.....	99
EVOLUTION	100
CONCLUSION	102
RESUME	104
BIBLIOGRAPHIE ET WEBOGRAPHIE	108



INTRODUCTION



I-DEFINITION

Le syndrome de Raynaud se définit comme un trouble vasomoteur paroxystique des extrémités ayant pour caractéristique de comporter une phase syncopale. Il peut exister soit de manière isolée traduisant un trouble purement fonctionnel (syndrome de Raynaud primaire), soit révéler une maladie vasculaire locorégionale, soit s'intégrer dans le cadre de maladies générales plus complexes (syndrome de Raynaud secondaire) ⁽¹⁾⁽³⁾.

Il est assez rare chez l'enfant mais probablement sous-estimé car ne motivant pas systématiquement une consultation spécialisée ⁽¹⁾⁽²⁾.

Le diagnostic du syndrome de Raynaud est exclusivement clinique.

La forme complète se traduit par des changements tricolores des extrémités: phase blanche (syncopale, insensible avec doigts froids et engourdis, puis phase bleue (asphyxique) douloureuse qui survient après cinq minutes d'arrêt circulatoire, et enfin phase rouge hyperthermique très douloureuse avec sensation de cuisson ou fourmillements intenses.

Les formes incomplètes réduites à la phase blanche sont les plus fréquentes. En pratique, le diagnostic n'est pas toujours aisé en particulier si les données de l'interrogatoire sont insuffisantes, s'il s'agit d'une forme cyanique pure ou si le patient souffre d'acrocyanose associée. Les syndromes de Raynaud secondaires se distinguent par l'intensité de leur phase asphyxique et par l'importance et la rapidité d'apparition de troubles trophiques ⁽⁴⁾

Cette thèse a pour objectif :

- ❖ Mettre en évidence l'aspect clinique et l'étiopathogénie du syndrome de Raynaud chez l'enfant ;
- ❖ Mettre le point sur les modalités thérapeutiques.

II- GENERALITES :

Les phénomènes de Raynaud regroupent les maladies de Raynaud, sans cause apparente, et les syndromes de Raynaud, secondaires à une autre pathologie, une conduite à risque ou à la prise de certains médicaments. Ainsi pour le syndrome de Raynaud, l'étiologie est connue.

Le mécanisme étiologique à l'origine de la maladie de Raynaud est complexe et non élucidé, mais il semble exister une défaillance primitive de la microcirculation, fortement influencée par un facteur héréditaire. En effet, près d'un quart des patients ayant une maladie de Raynaud ont des antécédents familiaux analogues chez les apparentés du premier degré.

L'analyse des antécédents familiaux ainsi que l'étude des jumeaux confirment la présence d'un facteur héréditaire. De plus, l'analyse généalogique chez certaines familles, indique la possibilité d'une transmission de la maladie selon un mode autosomique dominant fortement influencé par le sexe (fig.1). Mais ceci n'est pas vérifié dans d'autres études, il existe donc un réel doute quant à ce mode de transmission.

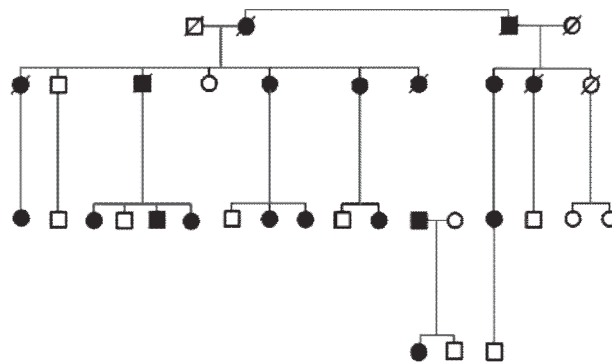


Figure 1: Exemple d'une transmission familiale de la maladie de Raynaud selon un mode autosomique dominant, influencé par le sexe

Symboles : noir (sujet atteint), blanc (sujet sain), barré (sujet décédé) ⁽¹⁰⁵⁾

Or, il semblerait important d'établir précisément ce mode de transmission car celui-ci dicte étroitement la stratégie de recherche en biologie moléculaire afin d'identifier le facteur génétique en cause. Le problème est de faire la différence entre la maladie et le syndrome de Raynaud.

L'interrogatoire et la capillaroscopie péri unguéale le permettent dans la grande majorité des cas ⁽¹⁰⁵⁾.

III- HISTORIQUE :

Le 25 février 1862, Maurice Raynaud soutient sa thèse de doctorat en Médecine intitulée « De l'asphyxie locale et de la gangrène symétrique des extrémités ». À l'occasion de ce travail, l'auteur introduit dans sa réflexion et pour la première fois le concept de vasomotricité : « l'ischémie ne peut s'expliquer que par un spasme des vaisseaux capillaires, n'est-il pas plus simple d'admettre que la gangrène peut survenir primitivement, causée par la persistance du spasme capillaire qui a occasionné au début l'état exsangue des extrémités ! ... l'asphyxie n'est qu'un stade plus avancé de la syncope ».

En 1874, Maurice Raynaud fait le lien entre la phase syncopale et la complication nécrotique en affirmant que l'asphyxie et la gangrène sont deux degrés d'une seule et même maladie. La notion de vasospasme était née, mais les patients de la thèse de Maurice Raynaud ayant presque tous une gangrène, le lien de cause à effet dans ce travail est faux. C'est à un anglais, J. Hutchinson, que l'on doit, en 1893 le terme de « phénomène de Raynaud », constatant que l'acrosyndrome correspondait à plusieurs entités étiologiques différentes. Il suggérait notamment « de ne pas se hâter à invoquer l'influence de la moelle ou du cerveau car le froid peut agir directement ». En 1932, Allen et Brown ⁽²⁵⁾ rédigent les critères diagnostiques cliniques permettant d'individualiser dans le vaste cadre du phénomène de Raynaud, les phénomènes ischémiques liés à un mécanisme vasomoteur directement et exclusivement en rapport avec une hyper réaction vasomotrice au froid, des artériopathies distales oblitérantes.

Ces six critères nécessaires et suffisants sont :

- 1- leur survenue paroxystique avec décoloration suite à une exposition au froid ou à une émotion ;
- 2- la bilatéralité et la symétrie des phases syncopales ;

- 3- la conservation des pouls artériels ;
- 4- l'absence de complication ischémique et de nécrose ;
- 5- l'absence de maladie sous-jacente ;
- 6- un recul évolutif de deux ans sans complication.

Deux ans plus tard, en 1934, Léo Langeron propose le terme de syndrome de Raynaud pour définir les seuls acrosyndromes admettant une étiologie particulière. Depuis cette date, la terminologie est restée inchangée : le terme de phénomène de Raynaud est le symptôme pour tous les acrosyndromes paroxystiques ischémiques digitaux, spontanément réversibles, favorisés par le froid, quel qu'en soit le mécanisme étiopathogénique.

Le terme de maladie de Raynaud s'applique aux seuls acrosyndromes primitifs et le terme de syndrome de Raynaud aux acrosyndromes dont le mécanisme étiologique a pu être individualisé (acrosyndromes secondaires). À partir de 1976, la capillaroscopie s'impose comme un outil diagnostique très performant pour individualiser les formes syndromiques ^(25,26,27). Afin d'identifier les formes primitives, un septième critère est donc ajouté à ceux d'Allen et Brown : la normalité de la capillaroscopie périunguëale qui confirme l'absence de microangiopathie organique.

Il y a maintenant consensus international de grade A : la capillaroscopie détecte les sclérodermies débutantes mieux et avant la clinique seule, la capillaroscopie est donc indispensable au bilan ⁽²⁹⁾.

Si le phénomène de Raynaud reste un acrosyndrome de diagnostic clinique relativement facile, l'enquête étiologique reste une étape fondamentale dont le bilan minimal est loin d'être consensuel. L'examen clinique en reste la pierre angulaire.



*RAPPEL
EMBRYOLOGIQUE
ET HISTOLOGIQUE
DE LA PEAU*



La peau est un organe complexe qui enveloppe la surface du corps et se continue au niveau des orifices par une muqueuse.

Le plus lourds des organes du corps humain, elle présente 16% de poids du corps et pour une surface de 1.2 à 2.3 m².

Elle est associée à des nombreuses annexes : poils ; ongles ; glandes exocrines. ⁽⁷⁾

I. RAPPEL EMBRYOLOGIQUE DE LA PEAU

La peau se compose d'une couche stratifiée superficielle, l'épiderme, qui repose sur un tissu de soutien, le derme, et une couche profonde, ou l'hypoderme. Son organisation en trois étages résulte de l'embryologie de la peau. ⁽⁷⁾

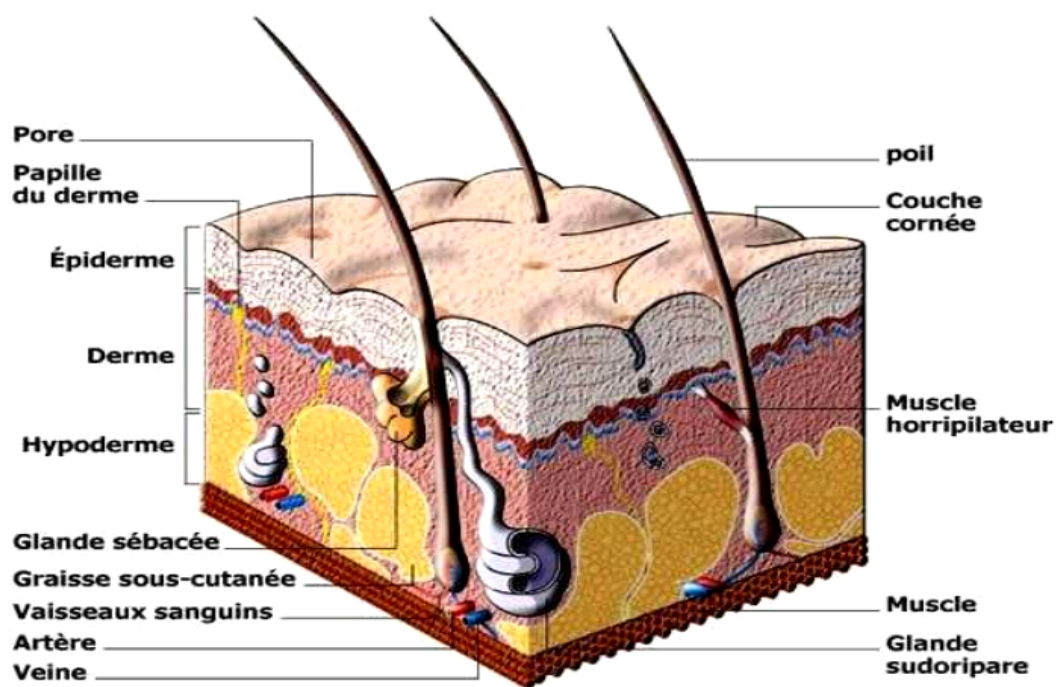


Figure 2 : Vue tridimensionnelle schématique d'une coupe de la peau ⁽⁷⁾

Dès la délimitation de l'embryon, à la 4^o semaine du développement, l'ectoderme circonscrit complètement l'embryon et va se transformer en épiderme au cours du développement tandis que les couches sous-jacentes (derme hypoderme) se différencient à partir des éléments mésenchymateux provenant du mésoblaste.

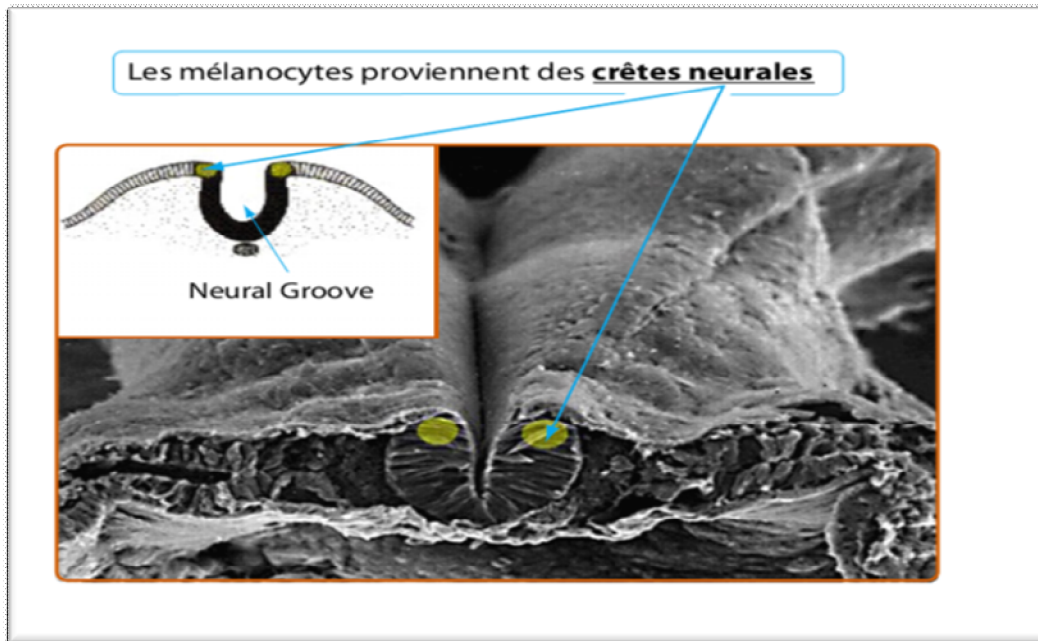
1- L'épiderme

Au cours du 2^{ème} mois DD, l'épithélium simple d'origine ectodermique est le siège d'activité mitotique aboutit à la formation d'un épithélium à deux couches, l'une profonde germinative, l'autre superficielle faite de cellules aplaties, le périderme.

Au cours du 3^{ème} mois les cellules de la couche germinative donnent naissance à des cellules polygonales qui s'accumulent entre les deux couches primitives et constituent une couche intermédiaire. C'est à ce stade que l'ébauche de l'épiderme est colonisée :

- ✓ par des cellules provenant des crêtes neurales, les mélanoblastes, qui sont à l'origine des cellules pigmentaires (mélanocytes) ;
- ✓ par des cellules provenant de la moelle osseuse et gardant un rôle immunitaire, les cellules de Langerhans.

Au cours du 5^{ème} mois, la différenciation des cellules de la couche intermédiaire fait apparaître les cellules caractéristiques de l'épiderme.



**Figure 3 : Formation des mélanocytes à partir des crêtes neurales
au cours de ma 3ème SA. ⁽⁸⁾**

2- Derme et hypoderme

Ce sont des tissus conjonctifs avec tous leurs constituants habituels, richement vascularisés et innervés.

A la fin de la 4^{ème} SA chaque somite (constitué de mésoblaste para-axial) se différencie :

- En une portion ventrale (formation des vertèbres) ;
- Et une portion dorsale appelée dermomyotome.

A partir du 3^{ème} et 4^{ème} mois DD apparait au niveau du tissu conjonctif des fibres de collagène et des fibres élastiques.

La couche la plus profonde du dermatome va être à l'origine de l'hypoderme (tissu adipeux blanc) ⁽⁸⁾ .

3- Les Annexes

Les follicules pileux se mettent en place par des invaginations de l'épiderme dans le derme au cours du 3^{ème} mois DD formant des bourgeons pileux.

La glande sébacée se développe à partir de la gaine épithéliale du follicule pileux sous la forme d'un bourgeon qui se ramifie et se canalise. L'ensemble forme l'appareil pilo-sébacé.

Les glandes sudoripares se développent à partir de bourgeon ectoblastique dont l'extrémité profonde se pelotonne. Ils se canalisent par la suite. La partie profonde élabore la sueur tandis que la partie superficielle l'excrète ⁽⁹⁾.

II. RAPPEL HISTOLOGIQUE DE LA PEAU ⁽¹⁰⁾

La structure de la peau est subdivisée en quatre régions superposées qui sont de la superficie vers la profondeur : l'épiderme, la jonction dermo-épidermique, le derme et l'hypoderme.

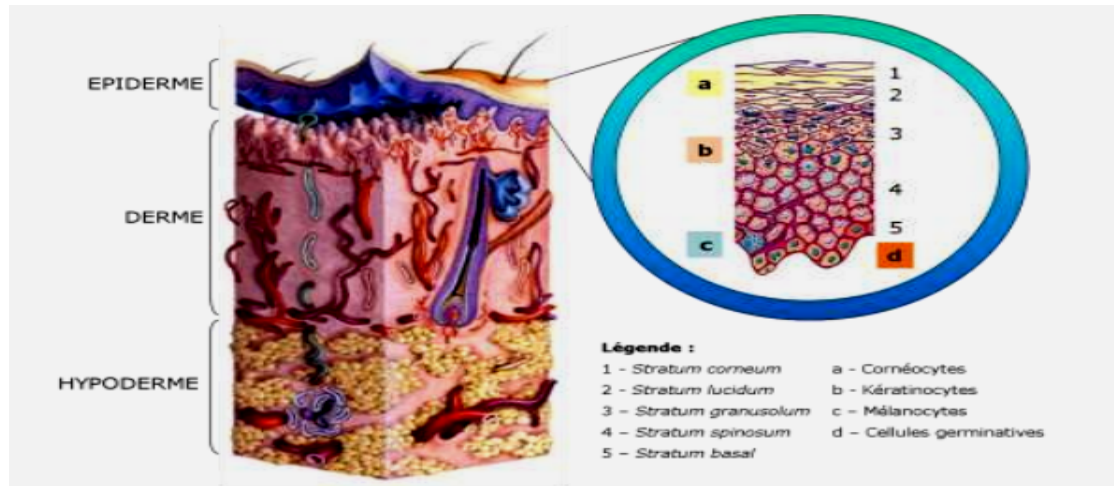


Figure 4 : La structure de l'épiderme. ⁽¹⁰⁾

1- L'épiderme

L'épiderme est un épithélium de revêtement, stratifié, pavimenteux et kératinisé. Il n'est pas vascularisé. Les nutriments proviennent du derme et y pénètrent par diffusion. Il est normalement constitué de 4 types cellulaires. Les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel.

A. Les kératinocytes

Les kératinocytes de l'épiderme se répartissent dans 4 à 5 couches dénommées de la profondeur à la superficie : « couche basale, couche spinieuse, couche granuleuse, couche claire et couche cornée ».

LA COUCHE BASALE OU LA COUCHE GERMINATIVE :

Les kératinocytes de la CB forment une couche monocellulaire de cellules cylindriques, implantés perpendiculairement sur les papilles du derme.

Les kératinocytes sont reliés par des jonctions communicantes (gap junctions).

LA COUCHE ÉPINEUSE OU LA COUCHE MUQUEUSE DE MALPIGHI :

Les CE sont disposées en 5 à 6 couches. Elles sont volumineuses, de forme polygonale, sont pourvues d'un gros noyau vésiculeux et clair possédant souvent deux nucléoles, ses cellules sont également attachées par des desmosomes et ces attaches desmosomiales assurent une grande cohésion entre les cellules et sont responsables en partie de la grande résistance mécanique de cette couche cellulaire.

LA COUCHE GRANULEUSE :

CG est construite de 5 couches de kératinocytes aplatis qui possèdent un noyau ovale et dense dans lequel la chromatine se raréfie. Dans le cytoplasme, les organites se raréfient et les tonofilaments sont réparties aléatoirement.

On trouve deux sortes de granulations :

- ✓ Granulations de kératohyaline sont volumineuses basophiles et dépourvues de membrane externe ;
- ✓ Les kératinosomes ou corps lamellaires d'Odland, plus petites, sont entourées d'une double MB et prennent naissance dans l'appareil de Golgi.

LA COUCHE CLAIRE :

La CC est située au-dessus de la CG. Elle s'observe que dans la peau épaisse et elle est constituée de plusieurs assises de cellules plats et clairs d'aspect homogène.

LA COUCHE CORNEE :

La CC est constituée selon sa localisation de 4 à 20 couches de cellules aplatis complètement kératinisés.

On distingue deux sous couches :

- ✓ La couche compacte : est formée des cellules kératinisées étroitement soudées, c'est elle qui fait suite à la CG, et qui assure la fonction barrière de l'épiderme ;
- ✓ La couche desquamante : qui se trouve en surface et au niveau de laquelle se fait la desquamation des cellules cornées.

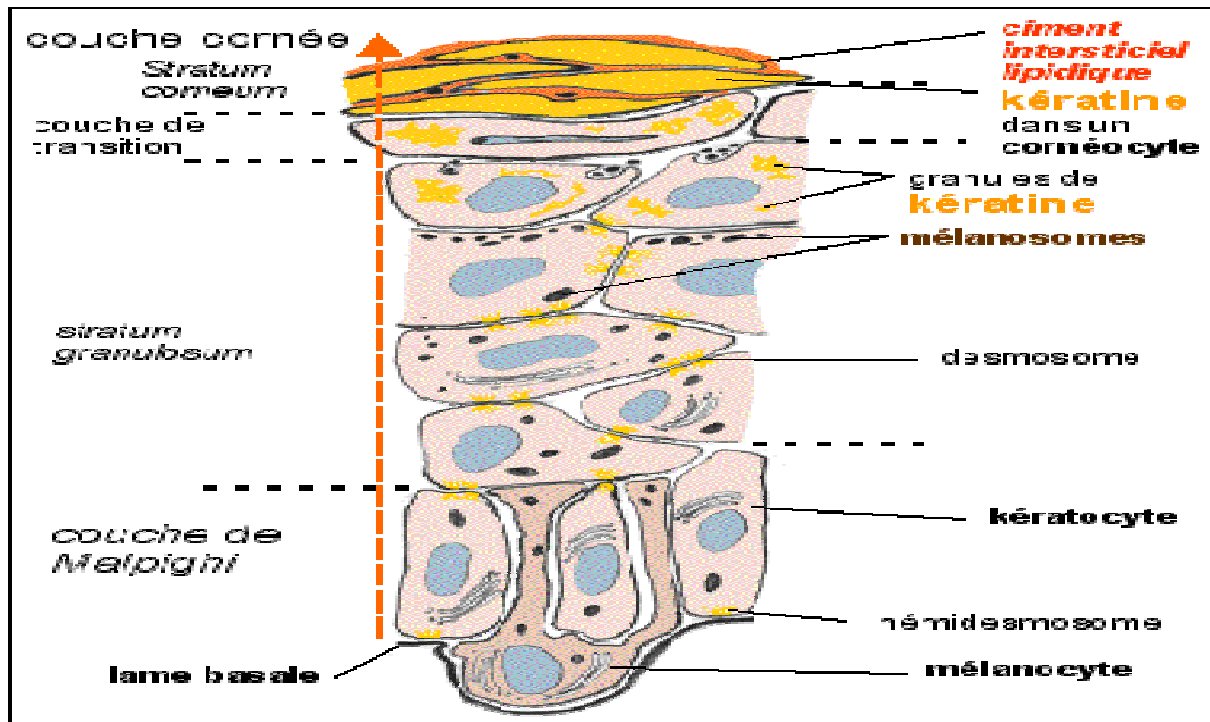


Figure 5 : Schéma de structures partielles de l'épiderme. ⁽¹⁰⁾

B. Les mélanocytes

Les mélanocytes constituent la deuxième grande population cellulaire de l'épiderme. Leur fonction est la synthèse des mélanines.

Dans l'épiderme, les mélanocytes sont situés principalement dans la couche basale. Ils ont un aspect étoilé et leurs prolongements cytoplasmiques s'insinuent entre les kératinocytes. Ils sont dépourvus de système de jonction intercellulaire avec les cellules voisines.

En microscope optique, les mélanocytes ne sont identifiables qu'avec des colorations argentiques ou par des techniques immunocytologiques. En coupe horizontale, les mélanocytes apparaissent comme des cellules arrondies claires à

noyau rond et dense, situées entre les kératinocytes basaux et faisant parfois saillie dans le derme.

La mélanine est un pigment produit par les mélanocytes au niveau d'organites Cytoplasmiques, les mélanosomes, qui sont ensuite transférés aux kératinocytes. Les mélanines ont 2 types de pigments mélaniques qui ont à leur tour deux fonctions:

- Elles donnent à la peau sa "couleur", les phéomélanines étant des pigments jaunes-rouges et les eumélanines, des pigments brun-noirs
- Rôle photoprotecteur.

Quatre stades de différenciation sont classiquement décrits pour les mélanosomes. Les stades 1 et 2 correspondent à des organites non mélanisés (parfois appelés prémélanosomes). Les mélanosomes de stade 1 ont un contenu dont la structure filamentaire est encore assez mal définie. Au contraire, les mélanosomes de stade deux se remplissent d'une structure interne filamenteuse. La mélanine commence à s'accumuler dans les mélanosomes de type 3. Dans les mélanosomes de type 4, l'accumulation de pigments est telle la structure interne n'y est plus visible. Les mélanosomes sont des vésicules apparentées aux lysosomes ⁽¹¹⁾.

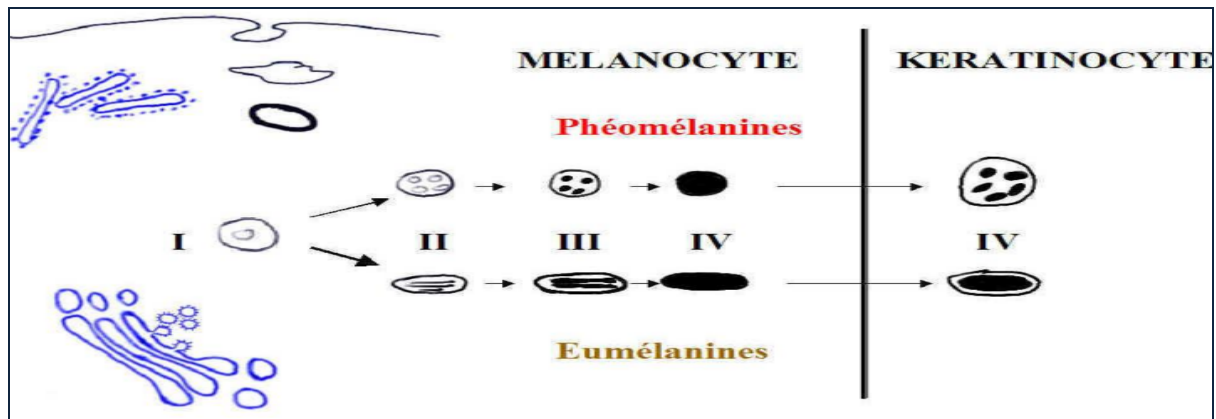


Figure 6 : schéma explique la maturation des mélanosomes. ⁽¹¹⁾

C. Les cellules de langerhans

Ces cellules proviennent de la moelle osseuse, elles 3 à 5% des cellules épidermiques , elles sont localisées dans la couche épineuse et elles font partie du groupe des cellules dendretiques.

ASPECT CYTOLOGIQUE :

- ✓ Corps cellulaire peu coloré avec prolongements cytoplasmiques irréguliers qui s'insinuent entre les kératinocytes.
- ✓ Cytoplasme riche en lysosomes ;
- ✓ Absence de tonofilaments ;
- ✓ Présence d'inclusions caractéristiques : les corps de Birbeck « bourgeonnement de l'appareil de Golgi »: aspect en raquette avec extrémité large et partie étroite tri-lamellaire présentant une striation périodique.

FONCTIONS :

- ✓ Cellule présentatrice d'antigène: phagocytose d'antigènes cutanés, migration vers les ganglions de proximité et présentation aux lymphocytes ;

✓ Possèdent des récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines et pour la fraction C3b du complément. ⁽¹²⁾



Figure 7 : Schéma montre l'aspect cytologique des cellules de langerhans. ⁽¹²⁾

D.Cellules de Merkel

Les cellules de Merkel sont visibles uniquement dans la peau épaisse de la plante des pieds et de la paume des mains.

Elles sont Situées dans couche basale et ressemblent aux cellules basales

Deux différences :

- ✓ possèdent des granules neuro-endocrines arrondis entourés par une membrane ;
- ✓ des terminaisons nerveuses amyéliniques intraépithéliales viennent au contact de ces cellules.

leur rôle sensoriel et neurosécrétoire. ⁽¹²⁾

2- La Jonction dermo épidermique

Solidarise le derme et l'épiderme forme des relis : les papilles dermiques
Constituée par une lame basale et des hémidesmosomes, des trousseaux de fibres élastiques et des fibres de collagène.

En MET, trois couches :

- ✓ lamina lucida contenant les laminines 1, 5, 6 ;
- ✓ lamina densa formée de collagène IV ;
- ✓ zone fibro-réticulaire riche en fibronectine ;
- ✓ hémidesmosomes avec filaments d'ancrage de nicéine qui traversent la lamina lucida et s'accrochent sur la lamina densa. ⁽¹²⁾

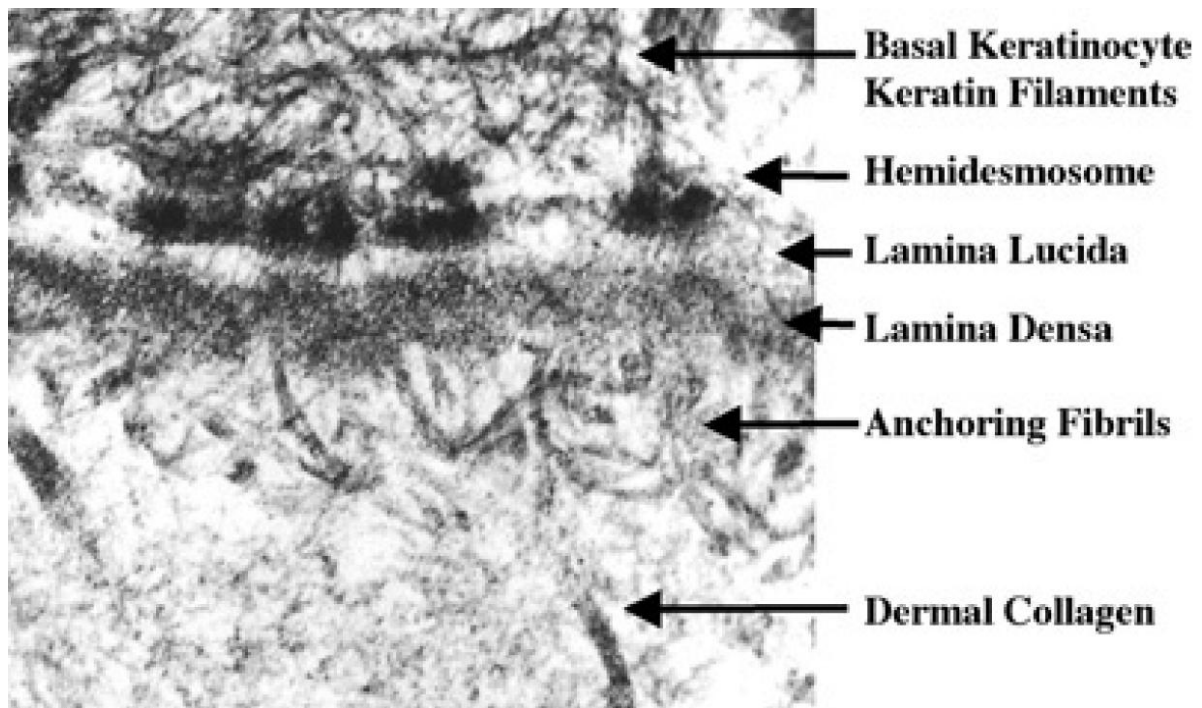


Figure 8 : La jonction dermo épidermique en MET. ⁽¹¹⁾

3-Le DERME

D'origine mésoblastique, est constitué par un tissu conjonctif riche en vaisseaux sanguins. Il contient les glandes annexes de la peau, les follicules pileux et les corpuscules tactiles. Il contient des cellules dendritiques d'origine médullaire.

On distingue plusieurs couches :

COUCHE SOUS EPITHELIALE :

- ✓ zone des papilles dermiques ;
- ✓ fibres de collagène forment un réseau lâche ;
- ✓ très vascularisée ;
- ✓ fibres élastiques très fines perpendiculaires à la jonction dermo-épidermique (fibres d'oxytalanine) .

COUCHE RETICULAIRE :

- ✓ plus dense que précédente avec fibres de collagène en faisceaux ;
- ✓ fibres élastiques enchevêtrées en plexus (fibres d'élaunine) ⁽¹²⁾ .

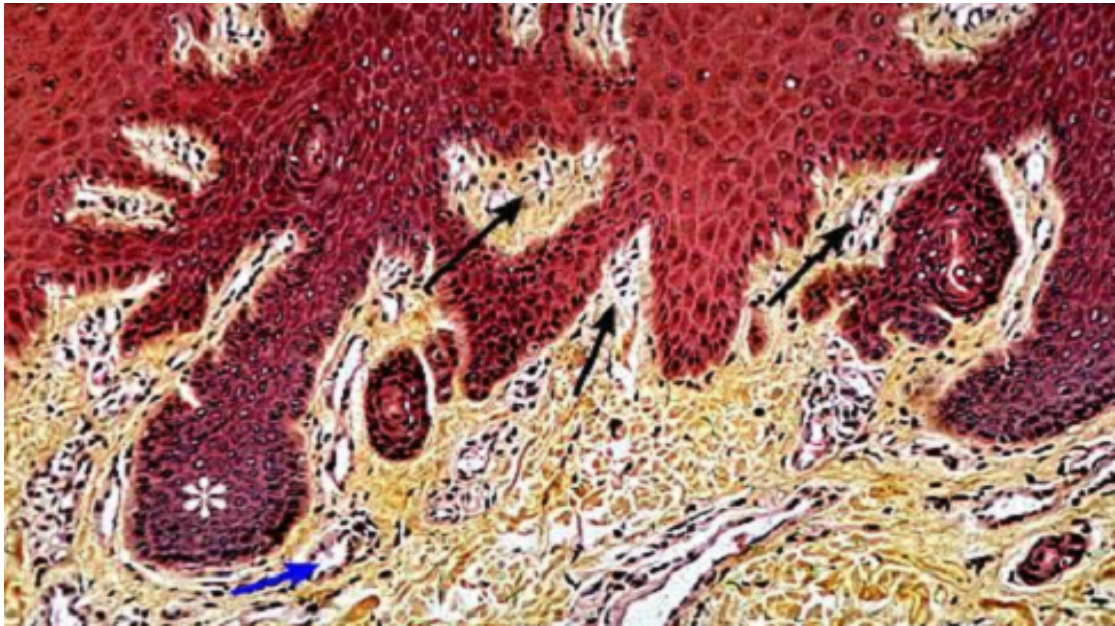


Figure 9 : coupe histologique du derme

Astérisque blanche : crête épidermique/Flèches noires : papilles dermiques/Flèche bleue : unité sécrétante ⁽¹¹⁾

4-L'HYPODERME

Situé en dessous du derme, il assure la mobilité de la peau sur les plans sous jacents. Tissu conjonctif très riche en lobules adipeux dont l'importance est variable selon les régions et selon les sujets. Il contient les corps tactiles de Vater Paciniet les glandes sudoripares. ⁽¹²⁾

5-VASCULARISATION

Les artères destinées a la peau naissent des artères sous cutanées, situées sous l'hypoderme. A la partie profonde du derme (près de la jonction avec l'hypoderme) ces vaisseaux forment un réseau artériel planiforme profond. Des branches en émanent traversent le derme et constituent a la surface le réseau

planiforme superficiel ou sous papillaire. Des artérioles terminales pénètrent dans la papille et forment un réseau capillaire draine par une veinule. Le derme contient de nombreuses anastomoses arterio-veineuses comprenant des shunts très spécialisés (glomus) situés principalement au niveau des pulpes des doigts.

Les vaisseaux lymphatiques naissent dans les papilles dermiques par des extrémités closes et se jettent dans des plexus lymphatiques sous papillaires.

6. INNERVATION ⁽¹³⁾

L'innervation de la peau est très riche. En plus de l'innervation végétative de fibres vasomotrices ou excito-sécrétrices destinées aux vaisseaux et aux glandes sudoripares, elle est constituée par des terminaisons sensibles libres et par des terminaisons associées à d'autres structures : les corpuscules tactiles qui font de la peau un organe sensoriel : l'organe du tact.

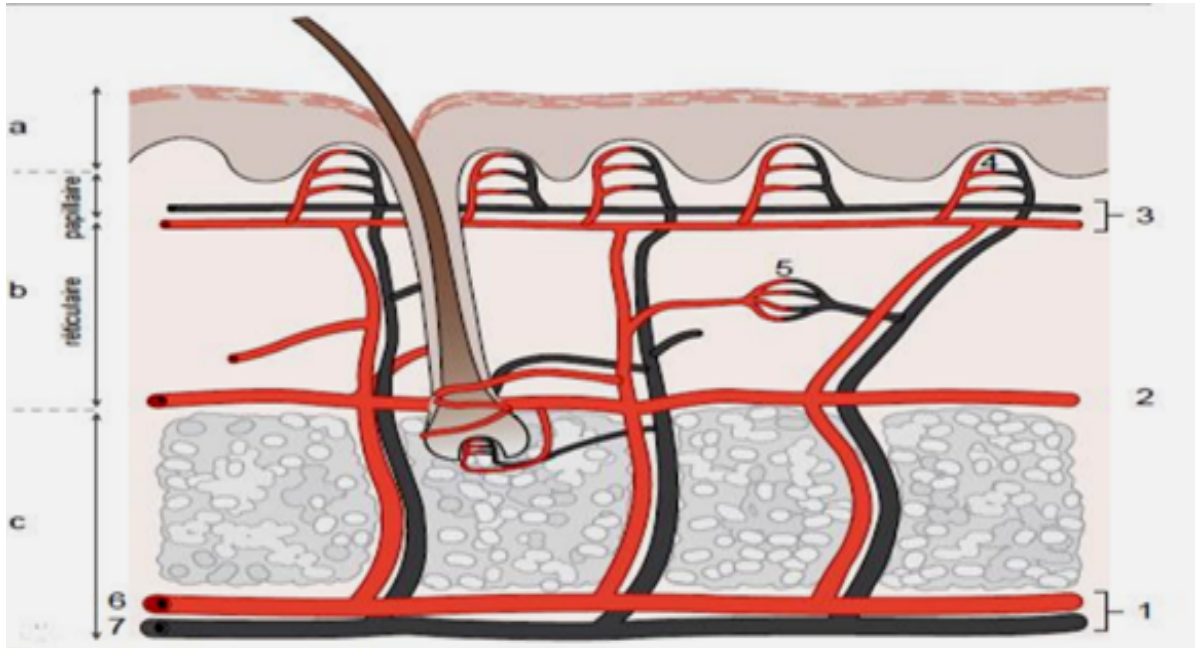


Figure 10 : Schéma de la vascularisation cutanée. ⁽¹³⁾

1. Vaisseaux sous cutanés ; 2. Plexus vasculaire dermique profond ; 3. Plexus vasculaire dermique superficiel ; 4. Anse capillaire ; 5. Glomus de Masson ; 6. Artère ; 7.veine.

a. épiderme ; b. derme ; c. hypoderme.



*PHYSIOLOGIE
DE LA PEAU
NORMALE*

I. RÔLE DE PROTECTION ^(15/16/17/18)

1. Protection mécanique

La couche cornée de l'épiderme, grâce à la présence de kératinocytes et à son niveau d'hydratation, va permettre à la peau d'être solide, résistante et extensible. Le réseau microdépressionnaire de surface, qui constitue les sillons plus ou moins profonds dans l'épiderme et le derme, augmente la surface de la peau et donc sa résistance. Le derme grâce à ces constituants (fibres de collagène et fibres d'élastine), assure élasticité et extensibilité ce qui permet de maintenir la tension de la peau. L'hypoderme joue le rôle d'amortisseur par sa composition en tissu conjonctif, en absorbant l'énergie mécanique sous forme d'énergie de déformation.

2. Protection chimique

La couche cornée a un rôle essentiel dans cette fonction de protection contre les agressions chimiques grâce à son imperméabilité. En effet, les céramides et le ciment intracellulaire présents dans cette couche empêchent les substances chimiques de pénétrer. La kératine est aussi difficilement attaquable par les agents chimiques.

3. Photo-protection ^(16/17)

Plusieurs mécanismes permettent à la peau d'avoir une protection naturelle contre le soleil. La couche cornée va nous protéger du soleil par réflexion, diffraction et absorption des rayonnements lumineux. Elle absorbe jusqu'à 70% des UVB et son épaisseur augmente grâce à l'accélération des mitoses lors des expositions au soleil. Les UVA traversent la couche cornée mais seulement 20 à 30% atteignent le derme grâce à l'absorption par la mélanine. La mélanine a un

rôle important dans la photo6protection. Elle va réfléchir, disperser et absorber les UV (jusqu'à 90%) qui traversent la couche cornée.

4. Protection biologique ^(15 /17/18)

La peau est à la fois une barrière cutanée antimicrobienne et immunitaire. En effet grâce à ses propriétés elle empêche les microorganismes de pénétrer dans les différentes couches de la peau. La présence d'un système immunitaire permet de combattre les éventuels corps étrangers qui seraient arrivé à pénétrer, malgré la première barrière, par des coupures ou lésions de la peau. Les propriétés permettant à la peau de constituer une barrière contre les microorganismes sont :

- ✓ la présence d'une flore résidente qui assure un certain équilibre en éliminant les bactéries indésirables ;
- ✓ Son imperméabilité.

De plus, la peau possède un système immunitaire assez perforant permettant de protéger l'individu des agressions extérieures.

Ce système immunitaire comprend :

- ✓ Les kératinocytes qui déclenchent une réaction inflammatoire en sécrétant des cytokines proinflammatoires et activent les lymphocytes T ;
- ✓ Les cellules de Langerhans ;
- ✓ Les lymphocytes T qui déclenchent la cascade immunologique et gardent en mémoire l'antigène ;

- ✓ Les macrophages qui vont éliminer les corps étrangers qui ont traversé l'épiderme ;
- ✓ Les autres cellules de l'immunité innée (mastocytes et cellules Natural Killer).

II. RÔLE DANS LA THERMORÉGULATION ⁽²¹⁾

La thermorégulation est l'ensemble des mécanismes qui permettent à l'homme de maintenir sa température interne constante (c'est l'homéothermie), voisine de 37°C. Elle est contrôlée par l'hypothalamus qui agit comme un thermostat en régulant la température corporelle par voie nerveuse lors de déséquilibre thermique. La chaleur est produite dans la partie interne de l'organisme, elle est redistribuée aux tissus, notamment la peau, grâce au réseau artériovoineux où elle est éliminée.

1. Lutte contre le froid

L'organisme va essayer de diminuer les pertes de chaleur grâce à la vasoconstriction cutanée artériolaire, aux flux vasculaires et aux échanges avec l'extérieur qui sont réduits. Les échanges thermiques ont lieu avec les vaisseaux plus profonds et la chaleur est conservée. L'hypoderme avec sa composition lipidique est aussi utilisé comme isolant thermique. L'augmentation est obtenue par le frisson thermique (consistant à la contraction de muscles permettant de produire un dégagement de chaleur), par l'exercice musculaire volontaire et par l'horripilation qui permet une élévation thermique en produisant de la chaleur.

2. Lutte contre la chaleur

Pour lutter contre la chaleur l'organisme produit une vasodilatation en amenant le sang vers la surface cutanée et entraînant une diminution de sa

température grâce aux échanges avec l'extérieur, et une sudation qui permettra une évaporation sudorale. L'organisme va aussi ralentir le métabolisme cellulaire afin de permettre d'éliminer de l'énergie thermique.

III. RÔLE MÉTABOLIQUE

1. Synthèse de vitamine D3

C'est au niveau des kératinocytes et sous l'action des UVB que la peau synthétise de la vitamine D3, une vitamine liposoluble aussi appelée cholécalciférol. Elle est synthétisée à partir du 7-déhydrocholestérol qui sous l'action des UVB va subir une isomérisation et donner la provitamine D3. Cette dernière est ensuite transformée en vitamine D3. Elle est transportée jusqu'au foie et aux reins où elle subit d'autres transformations pour obtenir son métabolite actif, la 1,25-dihydroxy-vitamine D3. La synthèse de vitamine D est rapide. Une concentration en mélanine importante (phototype 3 et 4) réduit la production de la vitamine D3.

L'application de filtre solaire réduit aussi la production de vitamine D. la vitamine D3 est nécessaire à l'assimilation du calcium au niveau intestinal et donc à la minéralisation osseuse. ^(15//16//21/23/24)

2. Synthèse de lipides

C'est au niveau de l'hypoderme de la peau que nous retrouvons deux processus sur le stockage et la synthèse de lipides. Les adipocytes présents dans l'hypoderme, au moment de la digestion, vont stocker les lipides sous forme de triglycérides, c'est la lipogenèse. Ces triglycérides pourront être hydrolysés en gras et glycérol puis libérés dans le sang en dehors de la digestion, c'est la lipolyse. ⁽¹⁶⁾

IV- AUTRES RÔLES

1. Absorption

En réalité la peau va avoir aussi une fonction d'absorption. «L'absorption percutanée consiste, pour une molécule, à traverser toutes les couches de la peau pour atteindre les structures sous cutanées (effet local) ou à diffuser jusqu'au derme pour y être résorbée par le système capillaire et atteindre ainsi la circulation générale. » l'absorption cutanée se réalise en deux étapes, la pénétration de la couche cornée puis l'absorption au niveau des couches inférieures. Cette absorption peut être volontaire pour des molécules actives comme les cosmétiques ou certains médicaments ayant une action régionale ou systémique mais elle peut être non souhaitable pour d'autres médicaments utilisés uniquement en action topique ou pour des toxiques de l'environnement^(15/16/17)

2. Hydratation

La peau contient 70% d'eau. Au niveau de l'épiderme, l'eau se trouve majoritairement à l'intérieur des cellules alors qu'au niveau du derme et de l'hypoderme l'eau est surtout extracellulaire. ⁽²⁾

3. Sensoriel

De nombreux récepteurs sont présents au niveau de la peau, notamment ceux du toucher. Le derme et l'épiderme sont très innervés par les terminaisons nerveuses. Ces terminaisons nerveuses vont permettre la perception de la douleur, des sensations tactiles, de pression et de la chaleur. Les cellules de Merkel qui jouent un rôle de mécanorécepteur font partie de ces innervations au niveau de la peau mais leur rôle précis est encore mal connu.^(15/16/18)

4. Maintien de son état

Afin de pouvoir réaliser l'intégralité de ces fonctions citées précédemment, la peau doit être en parfait état. Elle possède donc différents systèmes de régulation qui vont lui permettre de conserver un état optimal. Son hydratation est très importante et est maintenue par une régulation hydrique. Le renouvellement régulier de l'épiderme (tous les 21 jours) lui permet d'éliminer des éléments indésirables et de synthétiser de nouvelles cellules. Elle possède aussi un système de réparation de l'ADN et une capacité de cicatrisation lui permettant de s'auto réparer en cas d'agression de l'extérieur (coupure, blessure) ⁽¹⁷⁾.



PHYSIOPATHOLOGIE



I. STRUCTURE ET FONCTIONS DE L'UNITÉ MICROCIRCULATOIRE

1. Les différents maillons de la microcirculation cutanée ^(36, 41, 46, 43,44).

La peau est un organe de faible épaisseur (1 à 2 mm) constituée principalement de deux couches. La première constitue l'épiderme, qui est une barrière étanche protégeant des agressions physiques ou chimiques. La seconde est le derme, qui contient les vaisseaux sanguins et lymphatiques, les récepteurs et les nerfs sensitifs, les glandes sébacées et sudorales ainsi que les follicules pileux.

Ainsi, l'ensemble des éléments constituant la microcirculation cutanée se situe au niveau du derme, qui est bien vascularisé et bien innervé.

A. Sur le plan vasculaire et lymphatique

La microcirculation cutanée correspond à des centaines de milliers d'unités fonctionnelles microcirculatoires. Chaque unité est constituée d'une artériole afférente dans laquelle circule le sang oxygéné et d'une veinule qui sont reliées par des capillaires (fig. 11).

- Les artérioles

L'artériole assure le débit sanguin afférent. C'est un vaisseau de petit calibre dont la paroi est particulièrement riche en fibres musculaires lisses et en fibres élastiques qui possède la caractéristique de pouvoir varier en diamètre de manière très importante. Elle assure la jonction avec le capillaire et possède un sphincter pré-capillaire, qui a une structure musculaire lui donnant la capacité

d'arrêter l'irrigation d'une zone déterminée. L'artériole terminale a un trajet perpendiculaire à la surface cutanée.

L'artériole représente le point d'impact privilégié de la vasomotricité. Cette vasomotricité admet une composante vasculotrope et neurologique, et pour l'essentiel répond à l'activation de récepteurs α vasoconstricteurs et β vasodilatateurs.

- Les capillaires

L'artériole donne naissance à un nombre variable de capillaires selon le territoire considéré.

Les anses capillaires ont aussi une orientation perpendiculaire à la surface cutanée sauf dans certaines régions. Au lit de l'ongle, elles deviennent de plus en plus horizontales, ce qui les rend plus facilement observables.

Les capillaires sont les éléments qui vont assurer les échanges nutritifs avec les tissus ; ils sont totalement dépourvus de cellules musculaires lisses.

- Les veinules

Le retour veineux est assuré par les veinules post-capillaires. Elles ont un trajet descendant vers le derme profond. Elles rencontrent trois plexus veineux (superficiel, moyen et profond) sur leur trajet. Ces plexus veineux s'étalent parallèlement à la surface cutanée. Ce réseau veinulaire peut être doté d'une plus ou moins grande compliance, parfois source d'une stase sanguine au niveau de ces réseaux dermiques veineux.

- Les anastomoses artério-veineuses

Entre artérioles et veinules, deux systèmes court-circuitent le réseau capillaire. Il s'agit du canal de Suquet et du canal préférentiel. Ce sont des anastomoses artério-veineuses qui réalisent un « shunt artério-veineux ».

Elles peuvent être très nombreuses, jusqu'à 500/cm². Elles sont principalement localisées dans certaines zones cutanées telles que la surface palmaire des mains et des pieds, le lobe de l'oreille. Elles se situent près du plexus profond.

L'anastomose artério-veineuse, de structure plus ou moins complexe, est toujours très contractile et richement innervée par le système nerveux sympathique post-ganglionnaire. Elle concourt à la thermorégulation en alimentant les plexus veinulaires dermiques qui sont de véritables convecteurs thermiques. Le canal préférentiel n'est pas doué de vasomotricité, cependant la partie initiale comporte une tunique musculaire, la méta-artériole. Ce canal existe dans tous les tissus et constitue une réserve de débit nutritionnel dans laquelle viennent puiser les capillaires vrais en cas de demande métabolique accrue.

- Le canal lymphatique

Il assure le drainage des fluides interstitiels excédentaires et des macromolécules. Il a un diamètre dix fois supérieur à celui du capillaire sanguin.

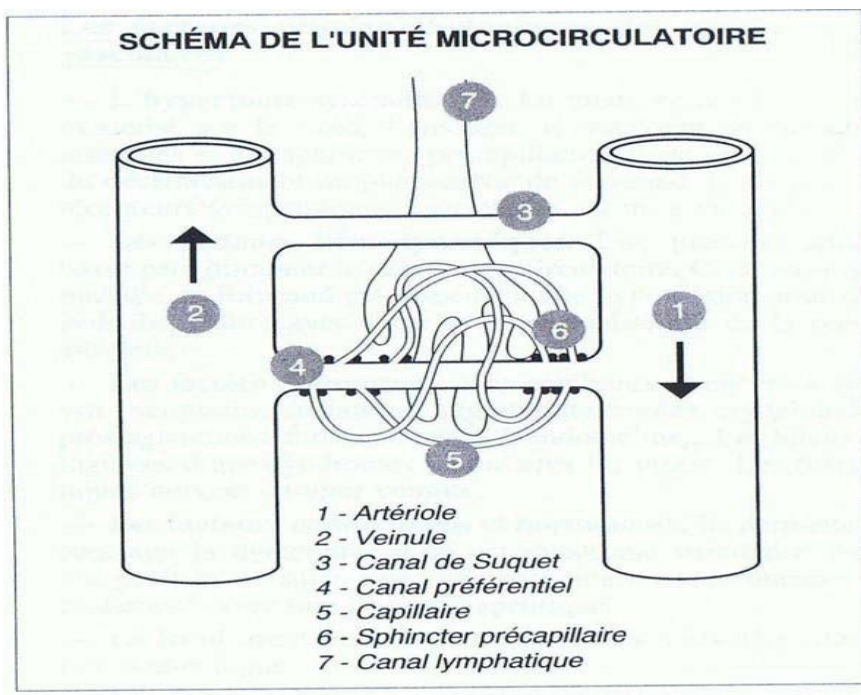


Figure 11 : Schéma de l'unité microcirculatoire. ⁽³⁶⁾

B. Sur le plan de l'innervation

Le contrôle réflexe de la microcirculation cutanée est différent au niveau de la face palmaire des mains, des pieds et du lobe de l'oreille par rapport à l'ensemble des autres téguments de l'organisme. Au niveau de ces extrémités prédomine l'action des nerfs sympathiques vasoconstricteurs.

L'action de ces nerfs est très puissante et la vasoconstriction est telle qu'elle peut pratiquement arrêter le débit sanguin. Il n'existe pas d'innervation vasodilatatrice proprement dite mais une diminution du tonus vasoconstricteur permettant un accroissement du diamètre artériolaire (vasodilatation passive) et ainsi une augmentation très importante du débit sanguin cutané.

A pression artérielle normale, les vaisseaux sont tous «tonus sympathique»: c'est le système sympathique qui est en jeu.

Il existe différents types de récepteurs vasculaires. Parmi ceux-ci, les récepteurs alpha adrénergiques : alpha-1 et alpha-2, dont la stimulation entraîne une vasoconstriction. Ils sont distingués pharmacologiquement selon leur affinité pour diverses agonistes et antagonistes. Les récepteurs alpha-2 prédominent au niveau des territoires distaux.

On trouve également les récepteurs bêta-2 adrénergiques, dont la stimulation entraîne une vasodilatation.

Ces récepteurs vasculaires alpha et bêta sont retrouvés au niveau des membranes post synaptiques où ils sont activés par la noradrénaline. Ils peuvent également être activés par les autres catécholamines circulantes.

Enfin, il y a les récepteurs sérotoninergique, dont l'activation par la sérotonine entraîne une vasoconstriction.

II. LA RÉPARTITION DU FLUX SANGUIN ^(41,42)

La microcirculation cutanée présente la particularité d'être un des points d'impact de la thermorégulation et de l'adaptation aux variations hémodynamiques. En effet, 20% seulement du flux sanguin est destiné à la circulation capillaire nutritionnelle, fraction responsable par ailleurs de la coloration du tégument. Ainsi, 80% du débit cutané empruntent les voies de détournement, c'est-à-dire les anastomoses artério-veineuses. Cette fraction du flux sanguin représente un secteur d'adaptation hémodynamique aux variations tensionnelles ou thermiques de l'organisme. La chaleur du tégument est le reflet direct du débit microcirculatoire total (anastomoses et circulation capillaire).

Exposée au froid, la peau a un débit sanguin pratiquement nul, cela afin de participer au réchauffement du corps. Pour lutter contre l'hyperthermie, son débit peut atteindre près de 50% du débit cardiaque alors que son poids ne représente guère plus de 5% du poids corporel total.

Ces phénomènes liés à la thermorégulation sont très spécifiques de l'homme. Les résultats expérimentaux obtenus sur d'autres mammifères ne doivent être extrapolés à la physiologie humaine qu'avec prudence.

Les circuits empruntés par le sang pour réaliser les échanges thermiques sont résumés dans le tableau 1 suivant :

Pour réaliser les échanges thermiques le sang peut passer :	
<i>Par les capillaires</i>	<i>Par les anastomoses artério-veineuses</i>
Surfaces d'échange très grandes	Surfaces d'échange limitées
Débit limité	Débit important
Circulation dans les trois plexus veineux	Circulation dans le plexus veineux profond

Tableau I : Circuits empruntés par le sang pour réaliser les échanges thermiques

Le rapport surface sur débit n'est pas très favorable au passage par les anastomoses mais cet inconvénient est largement compensé par un débit maximal beaucoup plus important que celui des capillaires.

Les anastomoses artério-veineuses offrent une résistance à l'écoulement sanguin très inférieure à celle des anses capillaires, d'où un passage préférentiel du sang par celles-ci. A leur origine, près de l'artériole, leur paroi est épaisse et très innervée d'où une vasomotricité très efficace.

III. LA RÉGULATION VASOMOTRICE (38, 39, 40,44)

La régulation vasomotrice de ce système est assurée par le système sympathique et les récepteurs qu'il stimule.

Par ailleurs, il est important de souligner le rôle de l'homéostasie vasomotrice qui est assurée par des interactions complexes entre l'endothélium, les muscles lisses ainsi que les nerfs sensitifs et autonomes qui innervent les vaisseaux. Des mécanismes endothélium-dépendants et indépendants sont mis en jeu.

A. Les mécanismes endothélium-dépendants

L'endothélium a la faculté de former et de libérer des facteurs paracrines modulant l'état de contraction-relaxation du muscle lisse vasculaire. Les facteurs relaxants connus actuellement sont l'oxyde nitrique (NO) et la prostacycline. Les agents contractants sont des peptides regroupés sous le nom d'endothélines, l'angiotensine II, le thromboxane A₂, et un radical libre de l'oxygène : l'anion superoxyde.

- Le monoxyde d'azote

Le monoxyde d'azote (NO) est le principal agent de communication d'origine endothéliale relaxant la cellule musculaire lisse. Il inhibe la libération de noradrénaline des terminaisons nerveuses. De plus, il agit de façon synergique avec la prostacycline pour inhiber l'adhésion et l'agrégation plaquettaire, contribuant ainsi à la fonction antithrombotique de l'endothélium.

Il est produit à partir de la L-arginine par l'activité d'une NO synthase (NOS) endothéliale constitutive sensible au calcium et aux phosphorylations. Il existe 3 isoformes de NO synthase. La NOS III est constitutivement exprimée

dans l'endothélium. L'activité de la NOS endothéliale est dépendante des voies de signalisation capables de mobiliser le calcium et d'induire des phosphorylations dans la cellule endothéliale.

Deux grands types de signaux sont capables d'activer la NOS endothéliale : des agents pharmacologiques couplés à la voie des inositol-phosphates ou des tyrosines kinases dans la cellule endothéliale, et la contrainte hémodynamique de cisaillement du sang sur l'endothélium.

Les systèmes peptidergiques possédant des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés à la phospholipase C dans la cellule endothéliale sont capables d'induire une production de NO. C'est le cas de l'acétylcholine et des récepteurs muscariniques, de la bradykinine (récepteurs B2), de l'endothéline (récepteurs ETA et ETB), des purines, de l'angiotensine II, de l'adrénaline (récepteurs α 2-adrénergiques), de l'histamine,... La majorité de ces substances peuvent être directement actives sur la cellule musculaire lisse dont elles provoquent la constriction. Elles sont ambiguës car leur action finale, vasoconstrictrice directe, ou vasorelaxante « endothélium dépendante », est en rapport avec leur biodisponibilité respective dans le compartiment lumière endothélium par rapport au compartiment médial.

Furchgott ⁽⁴⁵⁾, pharmacologue américain, a démontré dans son expérience pharmacologique l' « endothélium-dépendance » de la vasodilatation : en présence d'endothélium, l'acétylcholine était vasodilatatrice d'une artère pré-contractée ; en l'absence d'endothélium, elle devenait vasoconstrictrice.

Les facteurs de croissance de l'endothélium, tels que les FGF (fibroblast growth factors) ou le VEGF (vascular endothelial growth factor), induisent un signal de phosphorylation et de mobilisation du calcium dans la cellule

endothéliale. De ce fait ils sont capables d'activer la sécrétion de NO par l'endothélium.

Le principal facteur hémodynamique d'activation de la NOS III est la contrainte de cisaillement. A viscosité constante, c'est la vitesse du sang qui est le principal déterminant du cisaillement. Plus elle augmente, plus l'endothélium va sécréter de NO. Le second déterminant du cisaillement est la dimension vasculaire. A débit constant, plus le vaisseau est large, moins le cisaillement est fort. L'augmentation de la vitesse accroît la friction, fait sécréter plus de NO, dilate le vaisseau, augmente son rayon et tend à normaliser le cisaillement.

- L'endothéline

L'endothéline 1 (ET-1) est un peptide composé de 21 acides aminés et de deux ponts disulfures intra-caténaux. Dans la famille des endothélines, il a été rapidement démontré que seule l'ET-1 était libérée par l'endothélium vasculaire et qu'il était le plus puissant vasoconstricteur isolé jusqu'à présent. Depuis sa découverte, il a été uniquement identifié au niveau des vaisseaux. La concentration locale d'ET-1 dans la paroi vasculaire est 100 fois supérieure à celle qui est observée dans le plasma.

B. Les mécanismes endothélium-indépendants

La vasorégulation endothélium-indépendante fait intervenir le « calcitonin gene-related peptide » qui est un puissant vasodilatateur endogène, mais également les alpha-récepteurs, le facteur de von Willebrand, la réduction du système fibrinolytique, l'homocystéine, l'agrégation plaquettaire par l'augmentation de synthèse de thromboxane A2 plaquettaire et l'activation des leucocytes.

- Le calcitonin gene-related peptide

Le calcitonin gene-related peptide (CGRP) est un peptide composé de 37 acides aminés, actuellement retrouvé au niveau du système nerveux central et périphérique. Il est présent au niveau des fibres nerveuses périvasculaires, et en particulier des lits vasculaires cérébraux, mésentériques et cutanés.

Ce peptide circulant peut se fixer directement sur les cellules musculaires lisses vasculaires entraînant une vasorelaxation. Il s'agit d'un mécanisme endothélium-indépendant.

Par ailleurs, des travaux expérimentaux utilisant des méthodes d'inhibition compétitive suggèrent que le CGRP se fixe sur un récepteur endothélial, active l'adénylate cyclase et augmente la concentration d'AMP cyclique. Ce mécanisme entraîne la synthèse d'oxyde nitrique (NO), qui diffuse jusqu'à la cellule musculaire lisse et stimule la guanylate cyclase. Cette stimulation entraîne une augmentation des concentrations de GMP cyclique et stimule la vasorelaxation. Il s'agit cette fois d'un mécanisme endothélium-dépendant.

C. Les différents facteurs dont dépend la fonction de cette unité microcirculatoire

La pression artérielle doit être supérieure au tonus artériel, sa diminution en cas de sténose suffit à expliquer la survenue d'un vasospasme.

La vasomotricité artérielle résulte de l'équilibre entre un système vasoconstricteur et un système vasodilatateur dont la complexité est en train d'être progressivement élucidée.

La qualité des tissus environnants, les résistances veineuses d'aval et la viscosité sanguine sont les autres facteurs intervenants dans la physiologie de l'unité microcirculatoire.

IV. L'EXPLICATION DU PHENOMENE (35, 37, 46, 42, 44,45)

Les variations microcirculatoires locales sont responsables de modifications de la coloration et de la température des téguments, à la base même du déterminisme physiopathologique des acrosyndromes vasculaires.

La couleur de la peau est sous la dépendance de la quantité de sang qui passe dans les capillaires (peau blanche : pas de sang ; peau rouge : capillaires dilatés ; peau bleue : veines dilatées). Ainsi, un aspect blanc et froid des extrémités résulte d'une vasoconstriction artérioveinulaire maximale, occlusive, touchant également les shunts artério-veineux, et responsable d'un état de vacuité artériolaire, capillaire et veinulaire (figure 12). Le phénomène de Raynaud en est l'expression clinique.

Les divers aspects de la pathogenèse du phénomène de Raynaud ne sont actuellement pas complètement élucidés. Cependant, de nombreux progrès ont été réalisés dans l'identification des mécanismes impliqués. Trois grands mécanismes physiopathologiques sont susceptibles de conduire à cet acrosyndrome vasculaire : les variations du débit local, les modifications du tonus vasomoteur et les perturbations hémorhéologiques.

A. Les variations locales du débit

La diminution du flux artériel digital est l'élément déterminant de la physiopathologie. La baisse de pression de perfusion peut être secondaire à une hypotension systémique ou être provoquée par une sténose ou une occlusion

artérielle proximale. Le débit artériolaire peut également être diminué au cours des processus emboliques et entraîner un syndrome hypohémique distal.

A contrario, il peut être majoré au cours des processus vasoplégiques et entraîner un syndrome hyperhémique. Ainsi, une pression artérielle basse peut diminuer le débit microcirculatoire. C'est pour cela que la maladie de Raynaud est associée à une hypotension artérielle et peut disparaître avec l'âge et la normalisation de la pression artérielle.

Le rôle déclenchant du froid est démontré par la pléthysmographie qui mesure la pression systolique digitale : le refroidissement des doigts induit, pour une température critique, un effondrement de la pression artérielle digitale.

B. Les modifications du tonus vasomoteur

L'augmentation du tonus vasomoteur peut être congénitale, caractérisant le terrain dit « spastique » (migraine, phénomène de Raynaud, asthme,...) ou acquise à l'occasion d'une intoxication tabagique, d'une prise médicamenteuse (β -bloquant, hydroergotamine, bléomycine...), d'une exposition professionnelle au froid ou aux microtraumatismes, de pathologies neurologiques périphériques (dysrégulations neurovasculaires) ou encore de pathologies systémiques telles que la sclérodermie.

Inversement, il peut s'avérer diminué après sympathectomie, hyperthermie, ischémie ou prise de vasodilatateurs par exemple.

D'une part, il est classique d'évoquer une hyperactivité du système nerveux sympathique qui contrôle la vasoconstriction. D'autre part, le tonus vasomoteur dépend également de la quantité de facteurs contractants et relaxants synthétisés par l'endothélium. Il est alors possible qu'un défaut congénital ou acquis des

cellules endothéliales des artères des patients porteurs d'un phénomène de Raynaud entraîne soit une diminution de synthèse des facteurs relaxants, soit une production et/ou une libération exagérée de facteurs contractants.

Enfin, l'atteinte de la régulation du tonus vasomoteur pourrait être une diminution du réflexe d'axone vasodilatateur, conséquence d'une diminution des fibres nerveuses contenant le CGRP (calcitonine gene related peptide) au niveau de l'épiderme et du derme, la réponse au CGRP restant toutefois correcte.

C. Les perturbations hémorhéologiques

Les conditions hémorhéologiques locales sont déterminantes pour assurer une microcirculation optimale. La viscosité du sang dépend en particulier du taux en éléments figurés sanguins. Toute augmentation des fractions cellulaires (polyglobulie, hyperleucocytose) ou de certains éléments humoraux (fibrinogène, gammopathie, cryoglobulinémie,...) est susceptible par elle-même de diminuer significativement la microcirculation capillaire au profit d'une dérivation vers les shunts artério-veineux.

Le petit diamètre des vaisseaux microcirculatoires majore ce facteur hémorhéologique. Ainsi, toutes les circonstances qui majorent la viscosité, mettront en difficulté le fonctionnement microcirculatoire.

D. La combinaison de plusieurs mécanismes

Le plus souvent, la diminution du flux sanguin est induite par une diminution du calibre de la lumière de l'artère digitale, causée soit par une augmentation isolée du tonus vasomoteur (maladie de Raynaud), soit par une atteinte organique du vaisseau (syndrome de Raynaud). La combinaison de plusieurs mécanismes est habituelle.

Ainsi, au cours de la sclérodémie systémique, maladie rare pour laquelle on retrouve dans 90% des cas un syndrome de Raynaud, les artères digitales sont le siège d'une fibrose intimale et adventitielle, et une augmentation physiologique du tonus vasomoteur peut suffire à provoquer un arrêt de la circulation artérielle dans une artère digitale dont le calibre est déjà diminué.

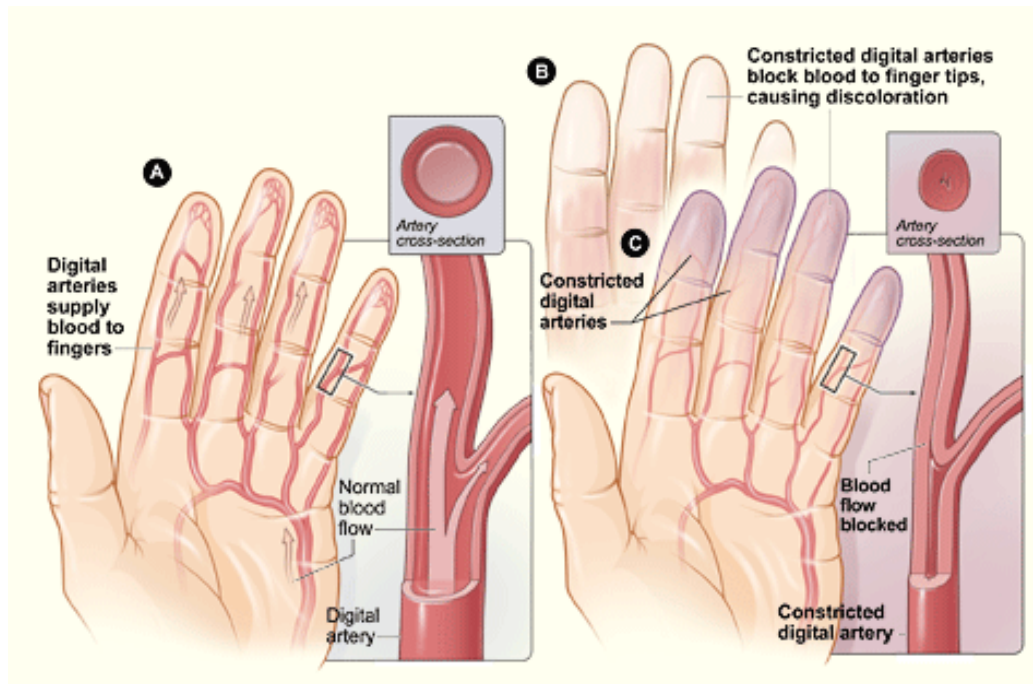


Figure 12 : la main, d'un individu sans vasospasme(A) et d'un individu présentant un vasospasme (B et C) ⁽⁴⁵⁾



*LE PHENOMENE
DE RAYNAUD :
MALADIE OU
SYNDROME*



La prévalence du phénomène de Raynaud est très difficile à établir, très variable selon les séries, selon l'origine ethnique, le climat de la région considérée. La prédominance féminine est constatée dans tous les pays. En France, la prévalence est de l'ordre de 5 % environ : 5,7 % chez la femme et 4,3% chez l'homme ⁽³¹⁾.

La proportion de formes primitives par rapport aux formes secondaires est très difficile à évaluer en raison des biais de recrutement des différentes études sur le sujet. Selon l'étude de Framingham, seulement 12,6 % des phénomènes de Raynaud auraient une valeur syndromique ⁽³⁰⁾.

Une étude rétrospective a été faite dans l'hôpital Nord de Marseille sur neuf ans (1992–2001) des syndromes de Raynaud présentés par des enfants de moins de 17 ans, recrutés dans les services de pédiatrie et de dermatologie.

Tous les patients suspects de syndrome de Raynaud ont été contactés par téléphone pour confirmation du diagnostic et remplissage d'un questionnaire type visant à l'homogénéisation des données.

Celui-ci comportait des rubriques épidémiologiques : Âge de début, caractère saisonnier, lieu d'habitation (rural ou citadin), et les antécédents familiaux ; des rubriques cliniques : description chronologique des changements de couleur des extrémités, le caractère douloureux, la localisation, le caractère uni ou bilatéral, les facteurs déclenchant ; une évaluation de la fréquence des crises et l'état de la maladie sous-jacente ; et des rubriques thérapeutiques en précisant le traitement de la maladie sous-jacente.

Soixante-dix dossiers ont été consultés, 23 seulement ont finalement été retenus.

Les syndromes de Raynaud ont été distingués par la classification suivante^(32,33) : Syndrome de Raynaud primaire : épisodes déclenchés par le froid ou l'émotion, caractère bilatéral, pouls radiaux et cubitaux perçus, absence de gangrène distale, bilan étiologique négatif, recul évolutif suffisant d'au moins deux ans ;

Syndrome de Raynaud secondaire : avec cause retrouvée ; Syndrome de Raynaud suspect d'être secondaire : avec anomalies immunologiques ou capillaroscopiques toutefois insuffisantes pour affirmer un diagnostic précis.

Tous les enfants ont eu une capillaroscopie initiale et 14 patients ont bénéficié d'un deuxième examen à distance. Les aspects capillaroscopiques ont été jugés soit normaux, soit comportant des signes de microangiopathie organique, soit suspects (ni normaux, ni avec anomalies fonctionnelles mais avec critères insuffisants pour une microangiopathie organique)⁽³⁴⁾.

RESULTATS :

Les données d'anamnèse ont permis de retenir le diagnostic définitif de syndrome de Raynaud chez 23 patients dont cinq garçons et 18 filles (sex-ratio : 0,27). Ces enfants ont été recrutés majoritairement par la voie intra-hospitalière (36 %) ou ont été adressés à l'hôpital par un médecin généraliste (30 %), un pédiatre (17 %) ou un dermatologue (13 %). Des antécédents familiaux identiques étaient présents chez les grands-parents dans 42 %, chez les parents dans 33 %, dans la fratrie dans 25 % des cas, avec une très nette prédominance féminine (75 % des cas). Leur cause était rarement précisée mais il s'agissait très probablement de syndromes de Raynaud primaires compte tenu d'un recul évolutif de plus de 20 ans dans la majorité des cas avec absence à l'interrogatoire d'autre signe évocateur de connectivite.

L'âge moyen au moment du diagnostic était de 11 ans avec des extrêmes compris entre cinq et 16 ans. Le début après l'âge de dix ans était retrouvé dans 65 % des cas.

La sémiologie clinique comprenait une forme complète : phase blanche puis bleue puis rouge dans 55 % des cas, une forme associant phase blanche puis bleue dans 23 % des cas et une forme avec phase blanche seule dans 18 % des cas. Une patiente présentait un syndrome de Raynaud « vieilli » avec crise de phase bleue puis rouge (forme cyanique pure) ayant fait suite à un syndrome de Raynaud complet datant de plus de cinq ans.

Le syndrome de Raynaud touchait les doigts dans 64 % des cas, les doigts et les orteils dans 32 % des cas, les doigts, les orteils et le visage chez un patient.

L'atteinte simultanée de deux doigts était le cas de figure le plus fréquent : 32 % des cas, à l'exception des pouces et des auriculaires. Un caractère bilatéral était retrouvé chez 82 % des patients.

Un déclenchement au froid a été retrouvé chez 96 % d'entre eux lors d'une diminution de la température ambiante et chez 68 % après contact avec l'eau froide. Chez 32 % de ces syndromes de Raynaud, l'association froid-émotions a été invoquée ; aucun enfant n'a déclenché de syndrome de Raynaud dans un contexte exclusivement émotionnel. L'habitat rural ou citadin n'a pas influencé la survenue du syndrome de Raynaud.



*DEMARCHE
DIAGNOSTIC*



Lorsqu'un patient consulte pour un éventuel phénomène de Raynaud, le praticien doit garder deux préoccupations à l'esprit :

- Existe-t-il une étiologie à ce phénomène de Raynaud et comment le dépister sans multiplier inutilement les examens complémentaires?
- Le phénomène de Raynaud crée-t-il une gêne fonctionnelle importante.

I. LA CLINIQUE

1. Interrogatoire ^(48, 49, 46,50)

- L'interrogatoire est la partie essentielle du diagnostic du phénomène de Raynaud, il doit être précis, structuré et complet. Le patient doit décrire avec précision la topographie de l'atteinte, ce qui permet d'en déduire dans un premier temps s'il s'agit bien du phénomène de Raynaud ou d'un autre acrosyndrome.

- Il est essentiel de préciser si le phénomène est uni ou bilatéral, touchant un ou plusieurs doigts, stable dans le temps ou d'expression progressive. Dans le cas de la maladie de Raynaud, l'expression est le plus souvent symétrique et touche en priorité les 3 doigts médians des deux mains. En cas d'atteinte du 5ème doigt, elle est souvent associée à une atteinte des 3 doigts médians, le pouce est habituellement respecté. Cependant, dans 25% des cas, l'ensemble des doigts de la main est concerné. Son évolution est stable au cours du temps.

Toute autre expression topographique du phénomène de Raynaud exclut a priori une forme primaire. Les caractéristiques du syndrome de Raynaud sont l'atteinte asymétrique ou une topographie digitale atypique, telle que l'atteinte exclusive des 2 derniers doigts de la main ou des 3 premiers qui oriente plutôt vers une pathologie neurologique ou vasculaire.

Cette description, associée à l'interrogatoire précis à la recherche d'une étiologie, va permettre de différencier la maladie du syndrome de Raynaud.

- Une anamnèse familiale (la présence de PR, ou maladie de système dans la famille) ;
- La prise de médicaments ou de toxiques ;
- Activité sportive et le mode de vie (le retentissement sur l'activité scolaire et sociale) ;
- La croissance staturo pondérale ;
- L'association à d'autres manifestations cliniques cutanée, muqueuse, musculaire, digestive, anomalies constitutionnelles ;
- L'interrogatoire permet de préciser l'expression clinique du phénomène:

Le déroulement de la crise ^(46, 51, 52,53)

La crise peut se dérouler selon trois phases, la phase syncopale, la phase d'asphyxie puis la phase hyperhémique. Elle se traduit essentiellement par des changements de couleur typiquement tricolores : blanc, puis bleu, et enfin rouge.

Les territoires concernés sont les doigts, parfois les orteils, plus rarement le nez, les oreilles, les lèvres ou la langue.

Dès que les conditions de déclenchement existent, telles que le froid, l'émotion ou l'humidité, la phase syncopale apparaît de façon brutale. Les téguments sont blancs, froids et insensibles. La décoloration est brutale, les téguments sont dits « blancs cadavériques ».

Pour les doigts, la décoloration part de l'extrémité vers la paume de la main mais ne l'atteint que rarement (fig. 13), cette phase est ainsi caractérisée par l'aspect exsangue du territoire intéressé. Elle entraîne une perte totale de la sensibilité. Les patients se plaignent de doigts gourds ou morts. Elle dure de quelques minutes à quelques heures et dépend essentiellement de la durée de l'exposition au froid. L'apparition de douleurs plus ou moins vives signe l'installation de la deuxième phase. Il apparaît des phénomènes dysesthésiques qui se présentent sous forme de paresthésies à type de fourmillements, de picotements et de douleurs pulsatiles des extrémités concernées. Les téguments se caractérisent par leur couleur cyanique (bleu violacé). Ces signes apparaissent dans le même territoire que celui de la phase syncopale (fig. 14) Cette phase cyanique douloureuse dure en moyenne entre 15 à 30 minutes.

La crise peut se terminer par une phase d'hyperhémie, les téguments concernés prennent une couleur rouge vif. Au cours de cette phase, qui peut être douloureuse, existe une sensation de chaleur et de cuisson intense. Elle est d'autant plus importante et prolongée que les deux périodes précédentes auront été longues.

La sensibilité, la mobilité et la coloration des doigts redeviennent normales, souvent de façon très progressive. La durée du phénomène de Raynaud est variable selon les conditions climatiques, la persistance de l'exposition au froid ou éventuellement en cas de réchauffement artificiel des mains. La durée de la crise ne dépasse pas une heure si le sujet peut se soustraire au froid.

Les formes incomplètes sont les plus fréquentes. Cette succession classique de trois phases n'est alors pas respectée et une pâleur peut être suivie d'un érythème ou d'une cyanose seule.

2. l'examen clinique (52, 55, 46, 56,47)

Il est primordial et incontournable car à lui seul il permet d'orienter vers un diagnostic de forme primaire ou secondaire et ainsi de conduire à la prescription d'examens complémentaires réfléchis et parfaitement ciblés.

L'examen clinique permet ainsi de confirmer le diagnostic supposé grâce à l'interrogatoire (voir données déroulement de la crise)

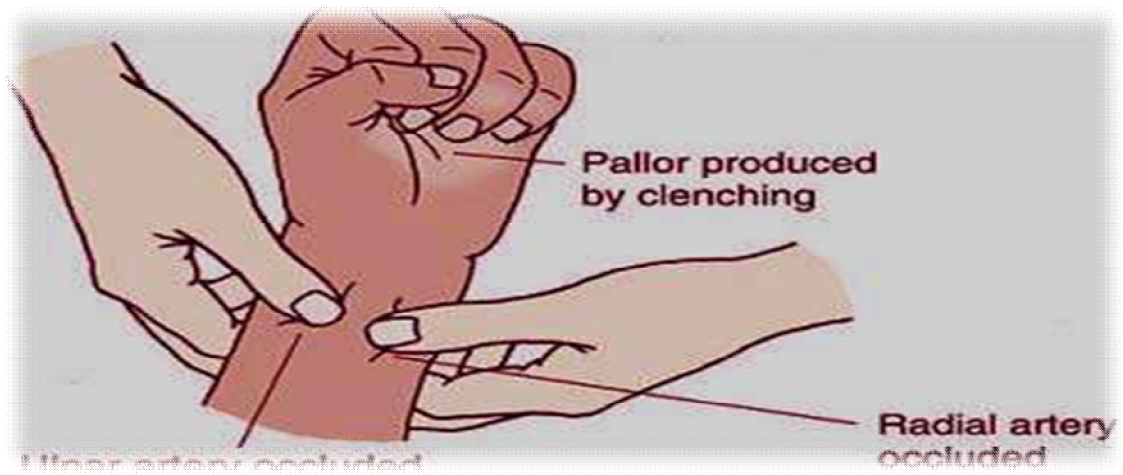
a) L'examen clinique vasculaire

Il consiste essentiellement en une prise de pression artérielle aux deux bras, une palpation des pouls et un test d'Allen, afin de rechercher un hypo débit distal.

Test d'ALLEN

Le test d'Allen est une manœuvre très intéressante. Le médecin comprime simultanément les artères radiale et cubitale en demandant au patient d'assurer conjointement des mouvements de flexion-extension de la main jusqu'à obtention d'une vidange totale du réseau vasculaire sous cutané de la main.

Celle-ci prend alors un aspect exsangue. A l'interruption des mouvements de flexion-extension, le patient garde les doigts en position décontractée à demi fléchis. La compression de l'artère radiale est alors levée. La recoloration de la main par le territoire radial s'effectue. La manœuvre est répétée pour l'artère cubitale. La réponse normale correspond à une recoloration homogène, rapide (moins de 5 secondes) après le relâchement artériel. Pour le cas d'une personne atteinte d'un vasospasme, la recoloration est homogène mais lente.



b) L'examen des mains

Il s'attache tout particulièrement à la recherche d'anomalies, si discrètes soient-elles, qui pourraient orienter vers une sclérodermie. Une infiltration cutanée limitée aux doigts, des télangiectasies de la main, mais aussi du visage ou des lèvres, des cicatrices rétractées des pulpes digitales, des calcifications sous-cutanées palpables, des mégas capillaires visibles à l'œil nu sont autant de signes qui plaident en faveur d'une sclérodermie. La présence de nécrose digitale témoigne toujours d'un phénomène de Raynaud secondaire sans préjuger de sa cause.



Figure 13 : la phase syncopale ⁽⁵⁴⁾



Figure 14 : la phase d'asphyxie ⁽⁵⁴⁾

c) L'examen neurologique

Il permet de rechercher d'anomalies pouvant orienter vers une maladie de système.

d) L'examen général

Il consiste à rechercher une pathologie générale pouvant favoriser la survenue d'un phénomène de Raynaud telle qu'une hypothyroïdie, une hémopathie, une sclérodermie ou une autre maladie systémique ou une maladie génétique. Ainsi l'interrogatoire est l'élément fondamental de la démarche diagnostique. Associé à un examen clinique complet, il permet de se passer dans certains cas d'explorations complémentaires.

II. LA PARACLINIQUE

Souvent, les problèmes posés par l'enquête étiologique ne peuvent pas être résolus dès l'étape clinique, et des examens complémentaires sont nécessaires.

En cas de suspicion de phénomène de Raynaud secondaire, la clinique aura recours à des examens complémentaires, également lors de tout phénomène de Raynaud récent ou invalidant.

Lorsque la maladie de Raynaud est envisagée, un bilan minimal peut être réalisé par crainte d'ignorer une collagénose. Le bilan minimal se compose de la capillaroscopie et de la recherche de facteurs antinucléaires.

1) La capillaroscopie ^(57, 47,58)

La capillaroscopie unguéale permet de visualiser directement, de façon non sanglante, la microcirculation cutanée au niveau du lit unguéal. Le territoire cutané de la base de l'ongle est un site d'observation privilégié. A ce niveau, les

capillaires habituellement perpendiculaires à l'épithélium cutané sont horizontaux et deviennent ainsi visibles sur toute leur étendue.

Le capillaroscope ne visualise pas la paroi du capillaire, mais les érythrocytes qui en moulent la lumière. Ce sont donc les capillaires fonctionnels au moment de l'examen qui sont visibles. Ils prennent l'aspect de boucles en épingles à cheveux de 6 à 15 μm de diamètre, plus ou moins rectilignes et parallèles entre elles, alignées en plusieurs rangées (2 à 3) et orientées vers l'extrémité du doigt.

Cet examen est réalisé à l'aide d'un microscope optique à grossissement variable (15 à 100fois) (fig.15). Il se fait par simple transillumination de l'épithélium cutané fortement éclairé par une lumière froide et rendu transparent par l'adjonction d'une goutte d'huile sur le territoire examiné. Une mine quadrillée intégrée à l'optique du microscope permet de compter les capillaires. Un dispositif photographique assure le recueil de documents objectifs.



Figure 15 : capillaroscopie unguéale.

Une capillaroscopie normale (fig.16) est un argument supplémentaire en faveur de la maladie de Raynaud. Elle correspond à des anses capillaires fines associées à une pâleur de la teinte de fond. La teinte de fond traduit la vitalité tissulaire.

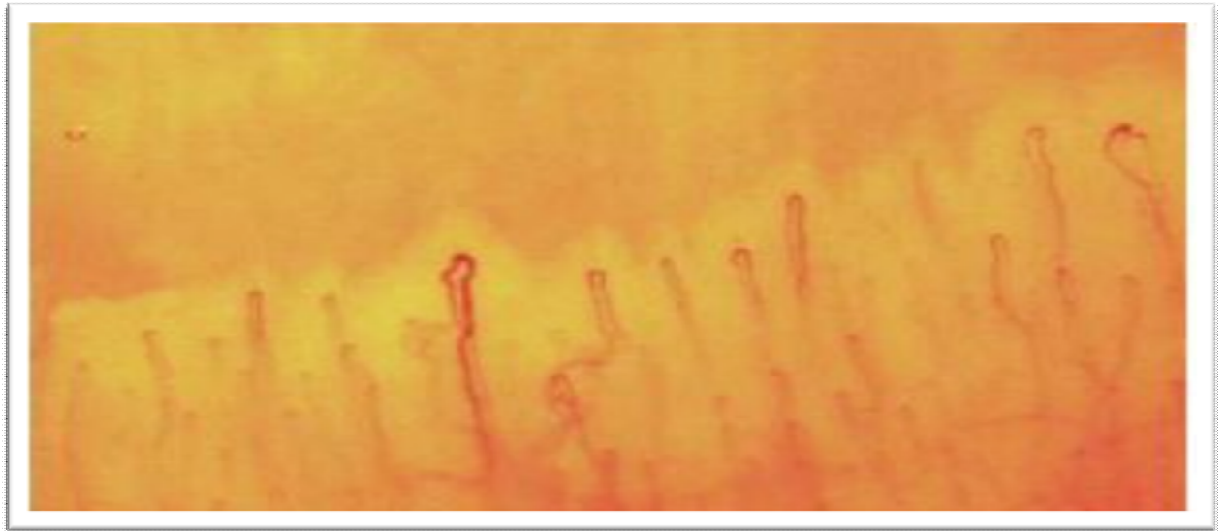


Figure 16 : Capillaroscopie normale au faible grossissement ⁽⁵⁸⁾.

L'utilité principale de la capillaroscopie est le dépistage de la microangiopathie sclérodermique, dont le critère majeur est représenté par le mégacapillaire (fig.17).

Il peut atteindre plus de 50 μm de diamètre, soit 5 fois le calibre normal ; cela va de pair avec une diminution hétérogène de la densité capillaire et une désorganisation de l'arrangement des boucles.

Cet aspect est sensible et précoce, fournissant actuellement le meilleur élément du dépistage des phénomènes de Raynaud à risque d'évolution en sclérodermie généralisée qui reste l'arrière-pensée la plus souvent redoutée.



Figure 17 : Désorganisation au lit unguéal et mégacapillaires caractéristiques de la sclérodémie, capillaroscopie au fort grossissement ⁽⁵⁸⁾.

Les critères mineurs de microangiopathie sont : la réduction du nombre des anses (inférieur à 8 au mm), la dystrophie ramifiée réalisant des images en feuilles de fougère, la désorganisation du lit capillaire et la présence de plages désertes, ainsi que les hémorragies péri-capillaires à proximité du sommet des anses.

Une capillaroscopie anormale avec plus d'un critère mineur de microangiopathie, mais sans mégacapillaires, témoigne habituellement d'un phénomène de Raynaud secondaire mais ne permet pas de trancher d'emblée.

Cependant, un épithélium cutané épais et opaque, fréquent chez les travailleurs manuels, ou un épithélium très pigmenté chez des sujets de race noire, limite la pénétration du faisceau lumineux, pouvant empêcher la visualisation des anses et rendre l'examen difficile, voire impossible. De même,

des soins récents de manucure peuvent créer de fausses images pathologiques (hémorragies).

Devant tout phénomène de Raynaud bilatéral avec des crises fréquentes hivernales depuis au moins 2 années consécutives, il peut être nécessaire de réaliser une capillaroscopie.

2) Le bilan immunologique ^(49, 55,46)

Le dosage des anticorps antinucléaires (AAN) est important pour le diagnostic (fig.18). En effet, lorsque le titre est élevé il oriente d'emblée vers une affection dysimmunitaire telle que la connectivité.

15 à 20% des patients ayant un taux anormal d'AAN, une capillaroscopie positive ou l'association des deux, mais n'entrant pas dans les critères de connectivite, présenteront une connectivite dans les 2 ans.

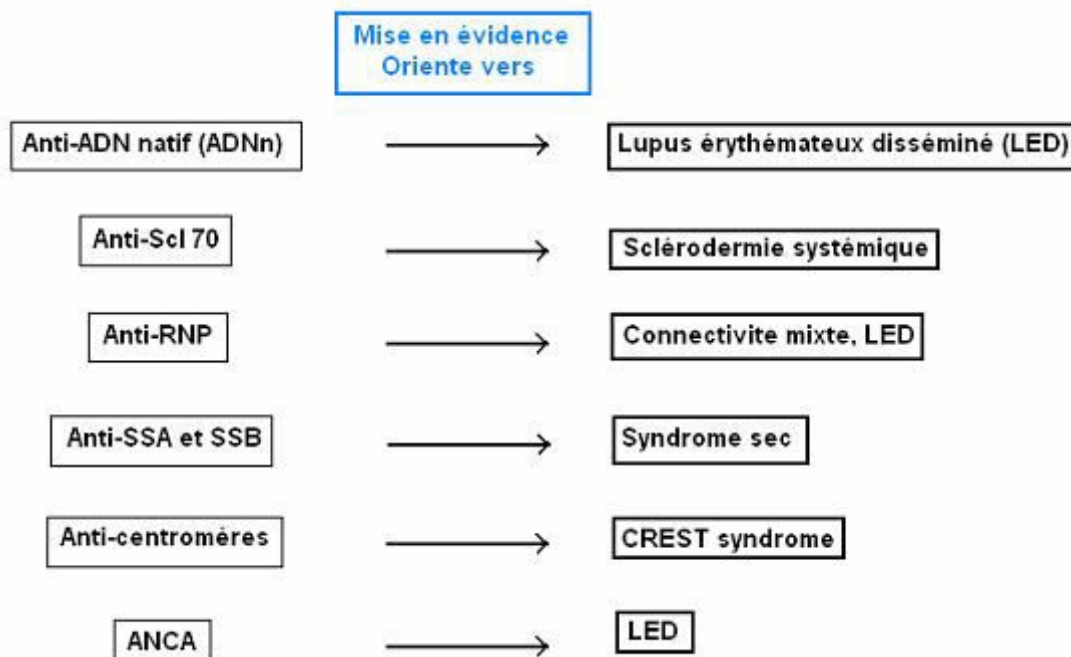


Figure 18 : les différents types d'anticorps qui peuvent être recherchés.

3) Les autres examens complémentaires ^(49, 53,59)

Les autres examens complémentaires seront demandés en fonction des données de l'interrogatoire et de l'examen clinique

- La radiographie des deux mains sur la même plaque

Permet de déceler des anomalies précoces et fréquentes au cours de la sclérodermie telle que l'acro-ostéolyse, qui correspond à la destruction progressive de l'os localisée aux extrémités et la calcinose sous-cutanée ou anomalies du stade Stein broker dans l'arthrite juvénile idiopathique

- La radiographie des poumons de face

Peut révéler une fibrose des bases fréquente au cours de la sclérodermie ou syndrome d'interstitiel dans le cadre de connectivite mixte

- Le bilan biologique

VS, fonction rénale, protéinurie (maladie de système) Enzymes musculaires : CPK, LDH, aldolases (dermatomyosite juvénile)

- Le bilan cardiaque

ECG, ECHOCARDIO (maladie de système, connectivite mixte)

- Le bilan thoracique

Scanner thoracique, EFR à la recherche de syndrome d'interstitiel en cas de sclérodermie ou connectivite mixte

- Le bilan digestif

Manométrie œsophagienne, fibroscopie œsogastrique et recherche de syndrome de malabsorption en cas de sclérodermie ou dermatomyosite.

- L'étude histologique

La biopsie cutanée et musculaire en cas de suspicion de connectivite
Lorsque, malgré ces examens, le diagnostic étiologique demeure en suspens (10% des cas), une surveillance régulière s'impose, principalement dans la crainte qu'un phénomène de Raynaud suspect d'être secondaire. S'il reste négatif après deux ans de surveillance, on peut considérer qu'il s'agit de la maladie de Raynaud.

Les patients dont le bilan a montré une anomalie même minime, seront soumis à une surveillance clinique et biologique régulière.

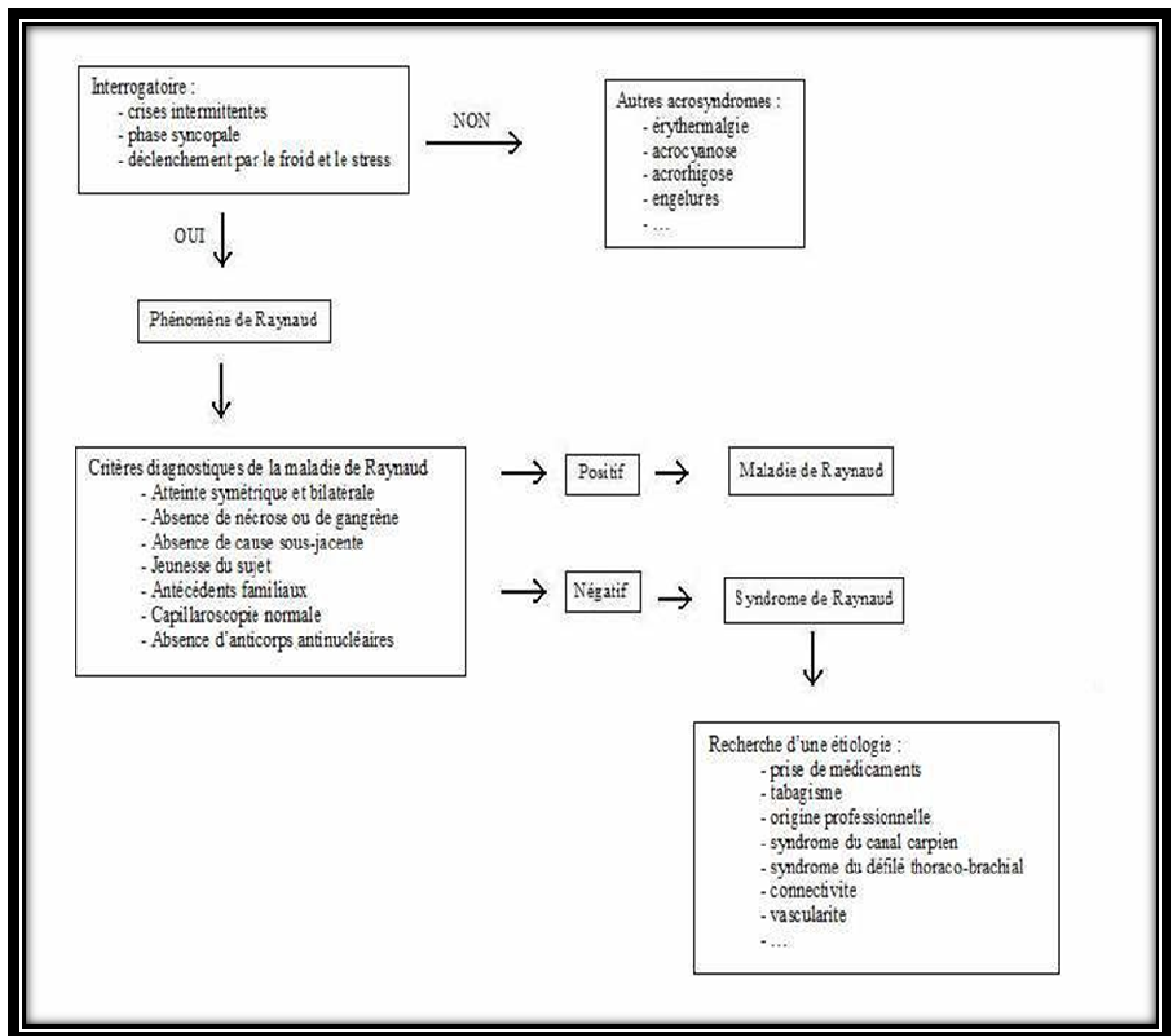


Figure 19 : Démarche à suivre permettant la confirmation du phénomène de Raynaud, ainsi que la distinction entre maladie et syndrome de Raynaud.



*LES PRINCIPALE
ETIOLOGIES*



I. LES ANOMALIES DE LA NEUROREGULATION ^(60.61.62.63)

Le système nerveux sympathique a un rôle clé dans les phénomènes de thermorégulation. Les terminaisons nerveuses du système nerveux autonome pourraient contribuer de manière importante à la pathogenèse du phénomène de Raynaud par le biais de mécanismes aussi bien centraux que périphériques.

1. L'hyperactivité du système sympathique

La vascularisation cutanée des mains et des pieds est riche en anastomoses artério-veineuses innervées par les fibres post-ganglionnaires du système sympathique. Ces shunts sont essentiels dans le contrôle de la température corporelle. La vasoconstriction de shunts lors de l'exposition au froid est réalisée par des influx sympathiques et facilitée par le centre vasomoteur médullaire sous l'influence des centres thermorégulateurs, notamment hypothalamiques. Maurice Raynaud définit la théorie d'une hyper-activation du système sympathique. Cependant, plusieurs études viennent contester cette théorie. De plus l'absence d'amélioration, voire l'aggravation de l'acrosyndrome après sympathectomie, plaide en défaveur de celle-ci.

2. L'anomalie locale des récepteurs vasculaires

a- Les récepteurs alpha-adrénergiques

L'étude des artères proximales et distales des mains et des pieds par l'examen précoce des pièces d'amputation (dans la première heure), démontre la présence de récepteurs alpha-1 et alpha-2 adrénergiques. Les récepteurs α_2 prédominent au niveau des territoires distaux. Des études in vivo chez l'homme ont également démontré leur présence au niveau des doigts. Un refroidissement modéré accroît la réponse vasoconstrictrice des récepteurs α_2 à la noradrénaline,

alors que celle des récepteurs α_1 n'est pas affectée. Chez des volontaires sains, la vasoconstriction induite par le froid a été abolie par l'administration d'un antagoniste des récepteurs α_2 , la yohimbine. En revanche, l'administration de prazosine, antagoniste α_1 , n'a pas entraîné de modifications.

L'effet potentialisateur du froid sur les récepteurs α_2 adrénergiques entraîne une vasoconstriction soutenue malgré le fait que le froid diminue la libération de noradrénaline des terminaisons nerveuses sympathiques et déprime la réponse contractile du muscle lisse vasculaire. Dans le même temps, la captation de noradrénaline par les terminaisons nerveuses est diminuée. Sa dégradation par la monoamine oxydase (MAO) présente dans les neurones et par la catéchol-O méthyl-transférase (COMT) présente au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires et des cellules endothéliales est diminuée.

Une altération congénitale ou acquise de l'expression relative des récepteurs α_1 et α_2 au niveau des artères digitales et des artérioles pourrait expliquer l'hypersensibilité au froid constatée au cours du phénomène de Raynaud.

Une sensibilité accrue ou une augmentation du nombre des récepteurs α_2 a été suggérée. Le recours à des études d'affinité et de « binding » a permis de démontrer une augmentation des récepteurs α_2 au niveau des plaquettes de patients ayant un phénomène de Raynaud primitif comparés à des sujets témoins. L'hypothèse d'une fonction subnormale des récepteurs α_1 entraînant une dominance α_2 a également été proposée. Ainsi, la sensibilité accrue au froid pourrait refléter la diminution de la réponse des récepteurs α_1 , facilitant l'expression de la réponse α_2 vasoconstrictrice.

b- Les récepteurs bêta-2 adrénergiques

Certains auteurs ont suggéré une augmentation de l'activation des récepteurs bêta-2 au niveau des terminaisons nerveuses sympathiques en réponse au froid, entraînant une libération accrue de noradrénaline. L'activation de ces récepteurs par un agoniste adrénergique a déclenché des crises vasospastiques typiques. De bons résultats ont été obtenus avec de faibles doses de bêtabloquants, ce qui est en contradiction avec l'expérience clinique habituelle que l'on peut avoir avec cette classe thérapeutique dans le phénomène de Raynaud. Cela explique que cette action se situe au niveau des récepteurs bêta-2 des terminaisons nerveuses sympathiques et non au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires. Au niveau de ces cellules, la stimulation de ces récepteurs entraîne une relaxation, d'où la contre-indication des bêtabloquants.

c- Les récepteurs sérotoninergiques

Les concentrations plasmatique et plaquettaire de sérotonine sont augmentées dans les phénomènes de Raynaud primaire et secondaire. Chez les patients porteurs d'un phénomène primaire, l'activation des récepteurs 5-HT₂ par la sérotonine au niveau du muscle lisse des vaisseaux digitaux entraîne une vasoconstriction accrue. La kétansérine, antagoniste des récepteurs 5-HT₂, permet de lever le vasospasme digital induit par l'administration de sérotonine.

Néanmoins, l'administration de kétansérine ne prévient pas la survenue d'un vasospasme induit par l'administration de sérotonine. Ceci confirme le rôle primordial joué par les récepteurs alpha-2 dans la genèse des mécanismes vasoconstricteurs induits par le froid. Le rôle de la sérotonine pourrait alors se limiter au maintien du vasospasme, par l'intermédiaire d'une agrégation

plaquettaire locale et d'une libération de sérotonine dues à l'ischémie endothéliale.

3. L'anomalie locale par intervention de médiateurs circulants

Dans un groupe de femmes souffrant d'un phénomène de Raynaud primaire, la concentration plasmatique basale d'endothéline-1 était augmentée comparée à un groupe contrôle apparié pour l'âge ⁽⁶¹⁾ De plus, ces concentrations augmentaient lors d'un test au froid.

Depuis 1990, de nombreuses études ont, dans leur grande majorité, confirmé ces premières observations, bien qu'il existe quelques études contradictoires qui retrouvent soit une élévation de la concentration d'ET-1 isolée dans les phénomènes de Raynaud secondaires à une sclérodermie, soit l'absence d'élévation de cette concentration plasmatique. La difficulté principale dans l'interprétation des résultats réside dans le fait que plus de 80% de l'ET-1 est sécrété à la partie basale de la cellule endothéliale et qu'elle se lie directement aux récepteurs spécifiques localisés au niveau de la couche cellulaire musculaire lisse sous-jacente sans passer dans la circulation sanguine.

De nombreux agents vasodilatateurs sont relâchés par les fibres nerveuses afférentes, tels que les Calcitonin Gene-Related Peptides (CGRP), la substance P, ou la neurokinine A.

Des études ont été réalisées chez des patients souffrant d'une maladie de Raynaud et souffrant d'un phénomène de Raynaud secondaire à une sclérodermie. De manière intéressante, il a été démontré par immunohistochimie quantitative au niveau de biopsies de peau, une réduction importante de la concentration de CGRP au niveau des terminaisons nerveuses de ces deux

groupes. En revanche, la vasodilatation induite par l'administration de CGRP était comparable à celle 23 observée chez les sujets sains. Il existerait donc un déficit quantitatif et non qualitatif en CGRP chez les patients porteurs d'un phénomène de Raynaud.

Partant de cette observation, la perfusion de CGRP par voie intraveineuse a montré une augmentation du flux sanguin chez des patients présentant un phénomène de Raynaud sévère, conduisant à proposer avec succès l'administration de cures de 5 jours de CGRP par voie intraveineuse.

4. Le contexte émotionnel

Par ailleurs, un fait bien établi dans la survenue d'un phénomène de Raynaud est le contexte émotionnel. Un stimulus neurologique central pourrait se surajouter à l'élément périphérique. En réponse à un signal d'alerte, sonore par exemple, la vasoconstriction périphérique réflexe était modifiée chez les patients présentant un phénomène de Raynaud primaire. Il se produit une vasoconstriction périphérique de plus longue durée, vraisemblablement en relation avec la libération de médiateurs vasoconstricteurs (endothéline-1, par exemple).

II. LES ANOMALIES DE LA MICROCIRCULATION

1. Les anomalies vasculaires

Dans le phénomène de Raynaud secondaire, on note des anomalies vasculaires d'ordre structural, au niveau micro vasculaire, notamment au niveau des artères digitales. Dans une telle situation, le flux vasculaire est perturbé même à température ambiante, mais peut être aggravé lors de l'exposition au froid, et mener alors à des lésions tissulaires irréversibles. Ce type d'atteintes est lié à des phénomènes endothéliaux (apoptose, expression augmentée de molécules d'adhésion), ainsi qu'à la mise en circulation de cytokines et de facteurs de croissance.

Le phénomène de Raynaud primaire se caractérise par des anomalies fonctionnelles. Une grande partie du problème semble se dérouler au niveau de l'endothélium, structure qui produit et qui réagit à de nombreuses substances vasoactives, tant vasoconstrictrices que vasodilatatrices. Une atteinte endothéliale pourrait ainsi mener à une diminution ou une augmentation de la production de ces médiateurs, et avoir un rôle dans la pathogenèse du phénomène de Raynaud primaire.

Ainsi, une vasoconstriction augmentée pourrait être liée à la production exagérée de substances vasoconstrictrices, telle que l'endothéline-1. Outre ses propriétés vasoconstrictrices, l'ET-1 a démontré un effet mitogène sur les cellules musculaires lisses vasculaires et un effet stimulateur sur la production de collagène par les fibroblastes.

Ce puissant vasoconstricteur pourrait être le médiateur local du vasospasme, potentialisant la réponse sympathique physiologique à l'exposition au froid, ou simplement n'être qu'un marqueur de lésions endothéliales induites par l'hypoxie.

Deux études plaident en faveur de cette seconde hypothèse ⁽⁶¹⁾ Une étude trouve une corrélation étroite entre la concentration du facteur de von Willebrand, marqueur de lésions endothéliales, et l'ET-1 plasmatique chez des patients souffrant d'un phénomène de Raynaud primaire. L'autre étude, chez 21 patients porteurs d'une connectivite mixte, démontrait une forte corrélation positive entre la concentration d'anticorps anticellules endothéliales, qui représenteraient pour l'auteur de bons marqueurs de lésions endothéliales, et la concentration plasmatique d'ET-1.

Il semble aussi que la capacité de neutralisation des radicaux libres produits et libérés lors de la crise soit dépassée chez les patients atteints de phénomène de Raynaud, ce qui favoriserait et entretiendrait l'altération des cellules endothéliales.

III. LES ANOMALIES INTRAVASCULAIRES

De nombreux facteurs circulants sont impliqués dans le phénomène de Raynaud, et surtout dans le syndrome de Raynaud. Ils comprennent notamment l'activation plaquettaire via la production de thromboxane, puissant vasoconstricteur. Il y a également les altérations de la fibrinolyse.

L'endothélium est une source importante de production et de libération de t-PA (tissue Plasminogen Activator) « l'activateur du plasminogène » qui entraîne une cascade de réaction : la fibrinolyse (figure 20). Ces altérations prédisposeraient au dépôt de fibrine et aboutiraient à des phénomènes d'obstruction vasculaire.

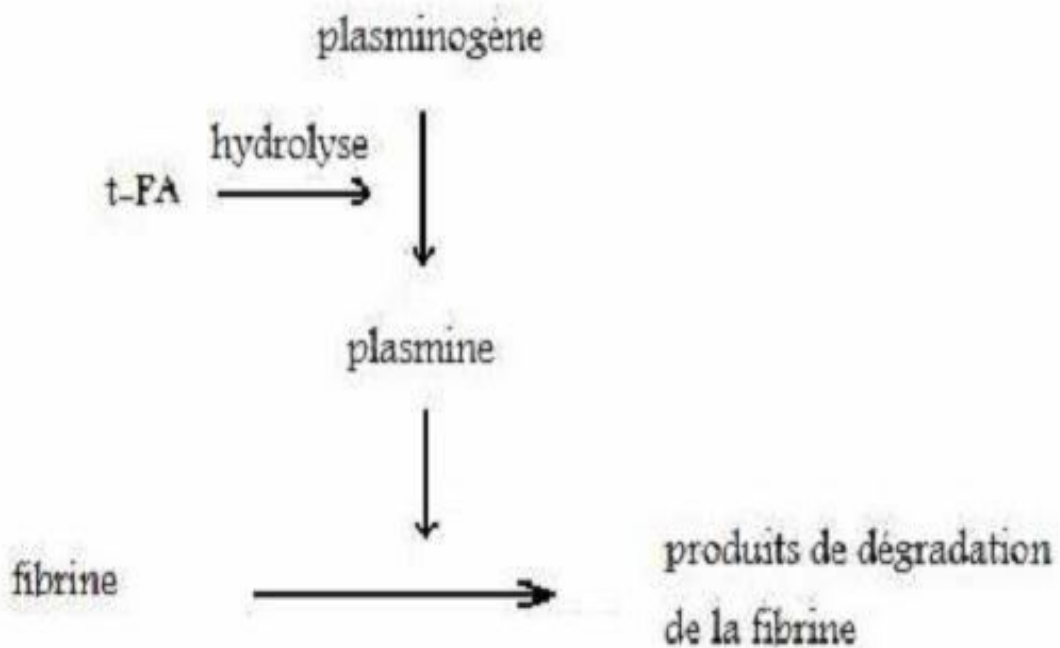


Figure 20 : la fibrinolyse.

Dans une étude, il a été démontré seulement pour le phénomène de Raynaud secondaire, une diminution de l'activateur du plasminogène et donc de la fibrinolyse, une augmentation du fibrinogène non dégradé ainsi qu'une augmentation du facteur VIII de von Willebrand. Ceci est en relation avec une altération de l'endothélium due à une condition sous-jacente.

La diminution de la fibrinolyse n'est pas directement rapprochée au vasospasme car elle n'est pas corrélée avec la gravité des symptômes. La cause ou la conséquence d'une activité fibrinolytique réduite vont probablement aggraver une condition dans laquelle le flux sanguin a déjà été diminué. Par ailleurs, lorsque l'activité pro-coagulante du sang est activée et la fibrinolyse est réduite, cela favorise la formation de microthrombi intravasculaires, mais également la libération de facteurs chimiotactiques et de facteurs d'adhésion qui activent la cascade inflammatoire.

D'autres éléments figurés du sang, les leucocytes ou les érythrocytes, pourraient aussi jouer un rôle, participant au stress oxydatif pour les premiers, et au ralentissement du flux vasculaire sur déformabilité réduite pour les seconds. Ainsi, différents mécanismes physiopathologiques sont impliqués dans le vasospasme (fig.21).

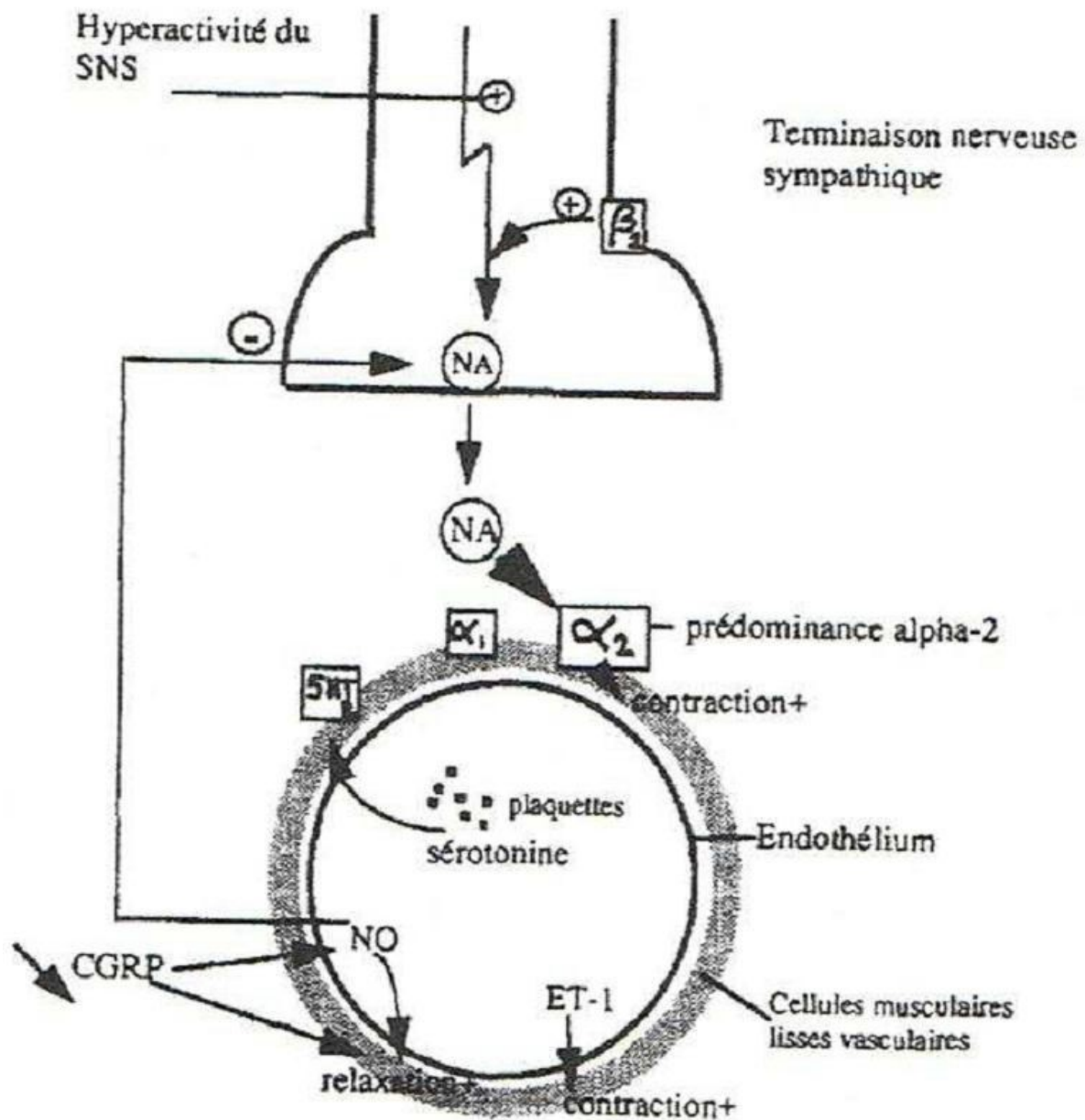


Figure 21 : Schéma récapitulatif des différents mécanismes physiopathologiques impliqués dans le vasospasme ⁽⁴⁾

SNS : système nerveux sympathique ; NA : noradrénaline ; ET-1 : endothéline-1 ; NO : oxyde nitrique ; CGRP : calcitonin gene related peptide

IV. LE FROID ^(64, 65,66)

Le froid est un des facteurs majeurs pouvant déclencher le phénomène de Raynaud (fig.22) Pendant un refroidissement local ou total, le flux sanguin vers la peau est réduit. Le corps réagit au froid en « protégeant ses organes vitaux au chaud » et limite le flux sanguin au niveau des mains, des pieds, des orteils, des oreilles,... Il le fait naturellement en réponse à une longue période de froid. D'une part, les neurones sympathiques adrénérgiques vasoconstricteurs contrôlés par des barorécepteurs, sont stimulés par l'exposition au froid. Le flux sanguin est ainsi réduit par une augmentation du tonus sympathique.

Une étude a permis d'observer que la réponse contractile exagérée lors de l'exposition aux agonistes α_2 -adrénérgiques et au froid chez les patients avec phénomène de Raynaud (en comparaison avec des sujets sains) est associée à une activité augmentée de la tyrosine kinase (PTK). Cette vasoconstriction pourrait être renversée par utilisation de genistéine, un inhibiteur de la PTK. La tyrosine kinase est un des facteurs de la cascade biochimique intracellulaire réglant le niveau de contraction de la cellule musculaire lisse.

D'autre part, l'exposition au froid peut causer des dégâts tissulaires majeurs, ceci par un effet direct du froid sur les vaisseaux sanguins cutanés.

Un mécanisme indirect intervient également. Il y a réduction du flux sanguin capillaire par hyperviscosité sanguine, ce qui entraîne une stase et par la suite une coagulation. Il s'ensuit une activation et une agrégation plaquettaire favorisant l'apparition des lésions endothéliales vasculaires.

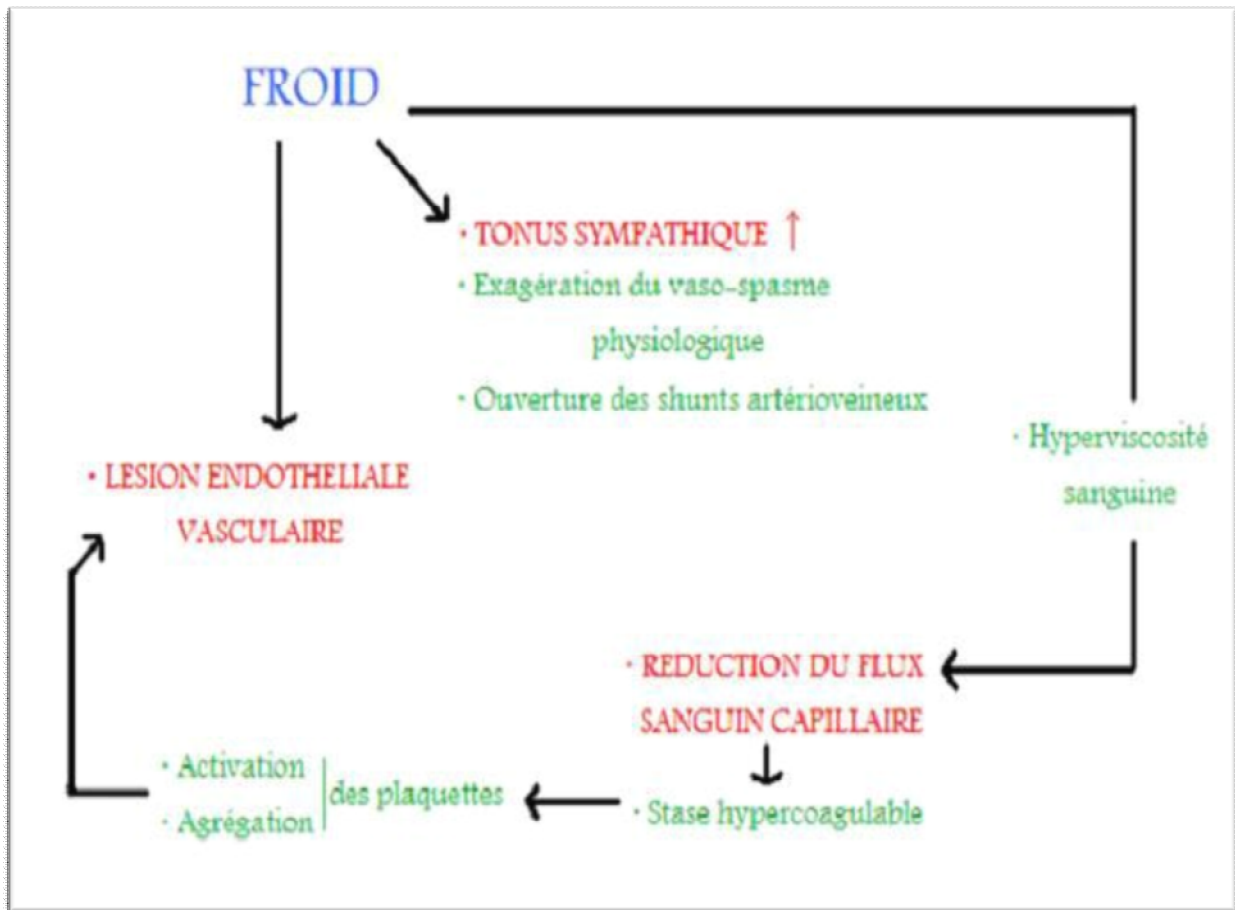


Figure 22 : La physiopathologie du phénomène de Raynaud lors d'une exposition au froid.

V. LES FACTEURS GENETIQUES

1. Etude d'hérédité

L'étape ultérieure de cette étude d'hérédité consiste à déterminer le type de transmission de la pathologie en question. Les rares études de la littérature ayant exploré des grandes familles font état de syndromes transmis selon un mode autosomique dominant, associant plusieurs expressions cliniques du vasospasme, dont le phénomène de Raynaud ^(67,68,69) Dans une étude faite par M Pistorius, B. Planchon, J Schott, H. Lemarec incluant quelques pedigrees avait montré que dans certaines familles privilégiées existe la possibilité d'une transmission de la maladie de Raynaud sur un tel mode autosomique dominant dont l'expression est fortement influencée par le sexe (fig. 1).

Dans d'autres familles cependant, une transmission mendélienne est moins probable et l'affection pourrait être hétérogène sur un plan génétique (hétérogénéité génétique) ; ceci complique notablement l'étude du facteur génétique car le mode de transmission suspecté dicte étroitement la stratégie de recherche en biologie moléculaire. D'autres études préalables, effectuées à grande échelle, sont donc nécessaires pour préciser le mode de transmission familiale de la maladie de Raynaud. ⁽⁷⁰⁾

Les antécédents familiaux de maladie de Raynaud sont en effet plus fréquents chez les patients par rapport à une population témoin ⁽⁷¹⁾ ; près d'un quart des patients ayant un phénomène de Raynaud primaire ont des antécédents familiaux analogues chez les apparentés du premier degré ⁽⁷²⁾. D'autres auteurs confirment cet excès d'antécédents familiaux : 45,3 % chez les patients atteints d'un phénomène de Raynaud vs 3,1 % chez les témoins ⁽⁷³⁾, 32 % chez les

patients vs 7 % dans une population générale comparable ⁽⁷⁴⁾ Une agrégation familiale est donc nettement mise en évidence, sans apporter la preuve cependant d'une transmission génétique (il peut s'agir de l'intervention de facteurs d'environnement...).

2. Approches de biologie moléculaire. ^(75, 76, 77, 78,79)

Diverses stratégies sont disponibles en matière de génétique moléculaire, mais globalement les méthodes se divisent en méthodes directes ou indirectes.

Les méthodes directes peuvent être appliquées lorsque le mécanisme physiopathologique d'une maladie est connu ; un rôle direct d'une protéine pathologique est évoqué et le séquençage du gène aboutit à l'identification d'une mutation (exemple des hémoglobinopathies héréditaires).

Ces méthodes ne peuvent être extrapolées à la maladie de Raynaud car le mécanisme moléculaire semble complexe et les pistes physiopathologiques multiples. Le spasme pathologique résulte en effet d'un déséquilibre incomplètement élucidé entre les facteurs vasodilatateurs et vasoconstricteurs; au sein de chacun des deux groupes, les protagonistes sont nombreux et diverses anomalies ont été évoquées ; celles-ci peuvent concerner directement les phénomènes de régulation ou leur compensation, locale ou générale. Elles peuvent concerner les peptides ou leurs récepteurs (niveau d'expression, mutation).

Le problème, en présence d'un défaut moléculaire identifié, est donc de savoir s'il s'agit d'un défaut primaire ou d'une anomalie secondaire. Malgré le fait que la physiopathologie de la maladie de Raynaud n'est pas élucidée à l'heure actuelle, divers dysfonctionnements biochimiques ont été évoqués ; un

déficit du relargage du CGRP par les terminaisons nerveuses digitales pourrait représenter un défaut primaire (dysfonctionnement primaire du nerf vasomoteur)⁽⁷⁵⁾ Ont également été évoquées : une dysfonction des récepteurs vasculaires α_2 adrénergiques, des récepteurs de l'acétylcholine, des récepteurs de la sérotonine, de petites protéines G intervenant dans la transduction intracellulaire du signal ou encore une dysfonction endothéliale impliquant la production de NO, voire des anomalies du contrôle central de la thermorégulation.

Les stigmates biologiques d'un dysfonctionnement sérotoninergique ont en effet été identifiés sur une série de 12 patients atteints d'un syndrome vasospastique associant phénomène de Raynaud et rétinopathie vasculaire, par rapport aux sujets témoins^(80,81).

L'endothéline I représente un gène candidat potentiel, compte tenu de son implication dans le vasospasme et l'hypothèse d'une hyperproduction d'endothéline I par les fibroblastes au cours du phénomène de Raynaud a été soutenue⁽⁸²⁾. Des variants moléculaires (polymorphismes) de gènes codant pour des enzymes clés ont été également recherchés (NO synthase endothéliale, PKRG, Endothéline 1...), sans que l'on ait pu mettre en évidence une différence significative entre les patients et les témoins⁽⁷³⁾.

Le vasospasme dépend également d'une cascade d'activation neutrophilique et plaquettaire qui crée une dysfonction endothéliale par le biais de médiateurs inflammatoires ; de telles anomalies ont pu être mises en évidence au cours des phénomènes de Raynaud sévères^(83,84).

Cependant, compte tenu de la complexité du mécanisme physiopathologique, d'autres moyens permettant d'identifier des gènes candidats potentiels sont nécessaires. Les méthodes indirectes de génétique moléculaire prennent ici tout leur intérêt.

Ces *méthodes indirectes* sont appliquées lorsque le mécanisme physiopathologique d'une maladie n'est pas élucidé comme tel est le cas pour la maladie de Raynaud. Elles ont pour but d'identifier un locus potentiellement lié à la maladie (ce qui permettra d'y séquencer ultérieurement des gènes d'intérêt, dits gènes candidats). Une première possibilité est d'observer si le phénomène de Raynaud coségrège avec une maladie dont le mécanisme et/ou le gène et/ou le locus est identifié. À titre d'exemple, les enfants atteints d'un syndrome de délétion en 22 q 11 présentent parmi les signes une instabilité vasomotrice marquée avec phénomène de Raynaud⁽⁸⁵⁾ Il est donc licite de rechercher, dans le segment chromosomique concerné, s'il existe un gène potentiellement responsable d'un vasospasme pathologique.

En 1998, l'étude d'une grande famille hollandaise (289 membres) atteinte d'un syndrome transmis sur un mode autosomique dominant, associant migraine, rétinopathie vasculaire et phénomène de Raynaud, a permis de cibler une région d'intérêt située sur le bras court du chromosome 3⁽⁶⁸⁾ (fig. 23). En 2001, l'étude génétique de deux familles supplémentaires atteintes d'un syndrome analogue (avec microangiopathie cérébrale et/ou rénale pour certains patients) a ciblé la même région du génome⁽⁶⁹⁾ La détermination du plus petit intervalle de liaison commun entre ces familles a permis en définitive de retenir une région d'intérêt de 3 centimorgans située sur le bras court du chromosome 3(en 3p21).

Ces résultats suscitent deux hypothèses très différentes :

S'agit-il de la mise en évidence d'une mutation génétique à l'origine d'un syndrome privilégié ou d'un locus commun aux diverses pathologies du vasospasme ? Un tel locus pourrait correspondre à un gène de susceptibilité commun, dont l'expression serait modulée par des gènes mineurs, conduisant au développement d'une migraine, d'un phénomène de Raynaud ou d'un angor spastique.

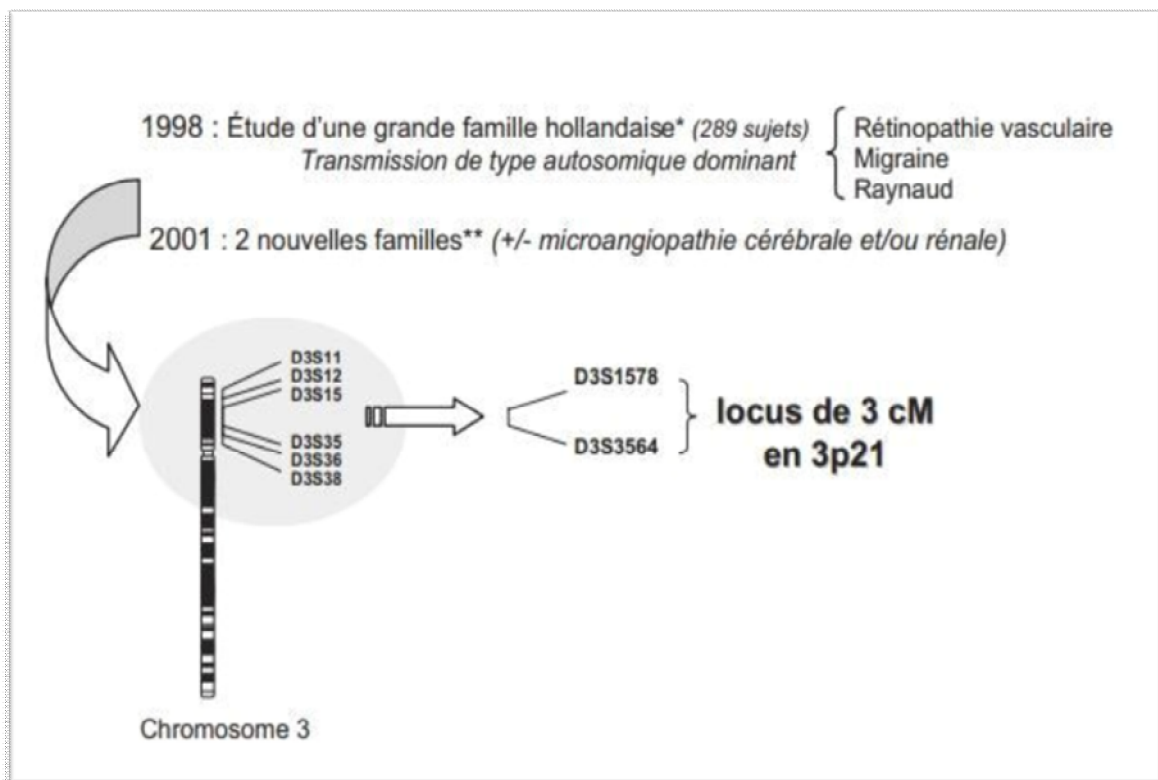


Figure 23 : Analyse de liaison appliquée à trois grandes familles atteintes d'un syndrome autosomique dominant associant le phénomène de Raynaud, migraine, et rétinopathie vasculaire, les marqueurs génétiques du chromosome 3 sont représentés selon la nomenclature (D3S n°), les marqueurs D3S 1578 et 3564 bornent le plus petit intervalle de liaison commun entre les trois familles.

VI. PHENOMENE DE RAYNAUD SECONDAIRES ⁽¹⁰⁸⁾

Chez l'enfant, les étiologies de Phénomène de Raynaud secondaires sont:

- Le plus fréquemment, un lupus systémique et des connectivites mixtes, une dermatomyosite. Le PR est très fréquent dans la sclérodermie systémique, qui est cependant elle-même exceptionnelle chez l'enfant. Dans une série récente de 120 enfants ayant des anticorps antiphospholipides, 6 % avaient un PR
- Exceptionnellement, une cryoglobulinémie ou des pathologies locales vasculaires;
- Des causes médicamenteuses: ritaline, estrogènes, bêta-bloquants, ciclosporine;
- Un amaigrissement rapide (anorexie psychogène);
- Quelques causes génétiques rares sont à rechercher plus spécifiquement

En cas d'anomalies constitutionnelles associées:

– le syndrome d'Aicardi-Goutières, se manifestant par une encéphalopathie précoce avec spasticité, microcéphalie progressive et calcifications des noyaux gris centraux. Cette atteinte est parfois associée à une fièvre et une hépatosplénomégalie et une atteinte auto-immune (cytopénie, lupus) et des pseudo-engelures ou un PR. L'augmentation de l'interféron- α dans le LCR est très évocatrice du diagnostic qui sera confirmé par une étude génétique (mutations homozygotes ou hétérozygotes composites de TREX 1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C et SAMDH1);

– La spondylenchondrodysplasie (SPENCD), liée à une mutation du gène codant pour l'enzyme TRAP (Tartraseresistant acid phosphatase), se manifestant par un retard statural lié à une dysplasie osseuse, parfois associée à une atteinte neurologique (diplégie spastique, retard de développement, calcifications des noyaux gris centraux) et une auto-immunité ;

– Le syndrome HANAC (Hereditary Angiopathy with Nephropathy, Aneurysms, and muscle Cramps), secondaire à des anomalies du collagène de type IV peut également s'associer à un PR.



*DIANGNOSTIC
DIFFERENTIEL*



L'apparition de troubles trophiques à type d'ulcérations pulpaire voire de gangrènes, et des dystrophies unguéales, l'asymétrie de l'atteinte ; l'âge de début plus tardif et l'atteinte d'autres territoires (nez, oreilles, langue, menton) orientent déjà vers un phénomène de Raynaud secondaire.

L'acrocyanose souvent confondue avec le phénomène de Raynaud notamment dans sa phase bleue ; pourtant l'acrocyanose est un acrosyndrome permanent, touchant souvent les quatre extrémités, se caractérisant par un aspect cyanique, bleu des doigts, aggravé par le refroidissement, tandis qu'au toucher les mains sont froides et volontiers humides. Fait essentiel, cette acrocyanose n'est jamais douloureuse.

Les principaux diagnostics différentiels : ⁽¹⁰⁶⁾

Acrocyanose :

Cyanose permanente, froide, indolore des extrémités, majorée au froid, souvent associée à une hyperhidrose. Il s'agit d'un trouble fonctionnel lié à une hypotonie avec stase capillaro-veinulaire

Érythermalgie :

Acrosyndrome paroxystique déclenché par la chaleur et l'effort (accès de vasodilatation). Les extrémités sont rouges, chaudes, douloureuses. Idiopathique ou secondaire à un syndrome myéloprolifératif, à un médicament vasodilatateur

Engelures (hypersensibilité au froid) :

Par temps froid et humide, terrain familial et féminin, évolution de quelques semaines avec poussées successives de papules violacées plus ou moins œdémateuses, douloureuses ou prurigineuses, siégeant surtout à la face dorsale des doigts et orteils.



COMPLICATIONS



1-LES COMPLICATIONS MINEURES ⁽¹⁰⁷⁾

A court terme, lorsqu'une crise survient, il se peut que les doigts soient en quelques sortes paralysés car sans sang pour irriguer les muscles et les tissus, la mobilité devient très limitée. Cependant ce phénomène est sans gravité car il se résout de lui-même quand les mains ou les pieds se réchauffent, même s'il se peut que cela prenne beaucoup de temps, jusqu'à plusieurs heures.

Cela dit, que ce soit le syndrome ou la maladie, ce problème d'irrigation dans les mains peut avoir des conséquences à long terme sur les doigts, notamment sur leur forme. En effet, ces troubles réguliers créent une variation qui à la longue devient gênante pour les doigts, ils auront donc tendance à se déformer avec le temps.

2-LES COMPLICATIONS PLUS GRAVES ⁽¹⁰⁷⁾

Les complications plus graves ne surviennent que très rarement. Pour commencer, dans la plupart des cas, elles ne concernent que les personnes atteintes de la deuxième forme, soit le syndrome de Raynaud. Il faut savoir que cette deuxième forme est beaucoup moins fréquente que la première puisqu'elle ne concerne qu'entre 10 et 20% des cas.

Dans ce cas de figure, il est possible que le trouble de la circulation entraîne la formation d'ulcères sur les doigts, c'est à dire que les tissus se dégradent et que des plaies ouvertes dans la peau apparaissent. C'est très souvent quand la personne est atteinte de sclérodermie que ce type de complication survient. Il arrive aussi dans des cas très rares que les tissus se nécrosent, c'est à dire qu'ils meurent nécessitant jusqu'à une amputation. On appelle également cela la gangrène. Encore une fois, cela arrive lorsque la personne est atteinte d'une maladie plus grave comme la sclérodermie.



TRAITEMENTS



Il est important de bien faire le diagnostic entre syndrome et maladie de Raynaud pour la prise en charge médicamenteuse, car celle-ci est différente selon les deux cas.

En ce qui concerne le syndrome, si l'étiologie est accessible, la personne peut en guérir. La prise en charge consiste en la suppression de la cause responsable des symptômes. La prescription de médicaments n'est pas forcément nécessaire et dépend de l'atteinte portée sur le patient.

Pour la maladie, il n'y a pas de thérapeutique permettant sa guérison complète. Les traitements proposés permettent simplement de diminuer la fréquence, la sévérité et la durée des crises, et de faire en sorte que le malade soit le moins gêné possible.

I. LA PREVENTION DU PHENOMENE DE RAYNAUD PAR UNE HYGIENE DE VIE ADAPTEE (86, 87, 88,89)

Le premier conseil à proposer au patient est une hygiène de vie adaptée, quel que soit le type de phénomène de Raynaud, primaire ou secondaire.

La protection contre le froid et l'humidité, non seulement des extrémités mais aussi de l'ensemble du corps est le conseil essentiel. Il est recommandé de porter plusieurs couches de vêtements adaptés à la saison et à l'activité. La première couche doit garder le corps au sec et permettre d'évacuer la transpiration. Le coton doit être évité car il ne sèche pas assez vite. La couche intermédiaire conserve la chaleur dégagée, il faut porter de la laine polaire ou un pull avec au moins 60% de laine. La dernière couche doit protéger des intempéries grâce au coupe-vent, manteau, ...

Il est essentiel que la tête et le cou soient bien au chaud par le port de bonnet, écharpes, ... car plus de la moitié de la chaleur du corps est perdue par la tête. Pour la protection des mains, il faut prévoir des gants, moufles ou mitaines en plus d'un sous-gant en soie ou en laine polaire, car il est important d'associer plusieurs couches. De plus, les gants doivent être suffisamment longs afin de protéger les poignets. Il faut conseiller l'utilisation de chaufferettes ou chauffe-mains, qui sont des pochettes en plastique d'acétate de sodium libérant à volonté une chaleur de 50° par réaction de cristallisation. Elles se glissent dans les poches, à l'intérieur des gants et même dans les chaussettes, ce qui permet de réduire les crises et leur intensité. Pour tout cela, les patients peuvent s'équiper dans des magasins de sport au rayon montagne.

Par ailleurs, il faut éviter tout contact avec les objets froids et tout changement brusque de température. Il est strictement interdit pour une personne atteinte de plonger brutalement dans une eau froide inférieure à 15-16°C. Ainsi, pour mettre les mains dans l'eau froide, il est recommandé de porter des gants. Ces mesures comprennent également l'éviction totale des médicaments et substances vasoconstrictrices qui aggravent l'acrocyndrome, tels que les dérivés de l'ergot de seigle, les β -bloquants, la caféine ou les vasoconstricteurs nasaux. Un sevrage du tabac est proposé et fortement conseillé en cas de maladie de Buerger.

D'autre part, il est important de se protéger contre les traumatismes locaux, l'irrigation cutanée étant déficiente, la cicatrisation des plaies est limitée. C'est pourquoi lors de l'exécution de certains travaux, il faut conseiller le port de gants et hydrater régulièrement les mains afin de prévenir certaines blessures.

Ainsi ces mesures non médicamenteuses résument le traitement lorsqu'il s'agit d'un phénomène de Raynaud peu gênant pour le malade, n'apparaissant que durant la mauvaise saison et sans retentissement professionnel.

Ce n'est qu'en cas d'échec de ces mesures qu'un traitement médicamenteux vasodilatateur peut être proposé.

II. LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX

En cas de gêne fonctionnelle se caractérisant au moins par une crise journalière l'hiver, un traitement médicamenteux mérite d'être associé aux conseils d'hygiène de vie. Les plus utilisés dans cette indication sont les vasodilatateurs artériels et la nifédipine.

Les objectifs thérapeutiques sont la vasodilatation, la réduction de la vasoconstriction, la protection de l'endothélium et la lutte contre la thrombose.

A. Les médicaments vasoactifs à faible niveau de preuve d'action

(91, 88, 93, 94, 95,96)

1-Les inhibiteurs calciques (91, 87, 97, 88, 94, 99,102)

Les inhibiteurs calciques présentent une action au niveau des vaisseaux, ce sont des vasodilatateurs des artères et des artérioles périphériques qui agissent principalement sur les petites artérioles précapillaires. Ils diminuent les résistances périphériques et augmentent le débit sanguin.

Outre leur action sur le vasospasme, ils limitent la production d'anions superoxydes par les monocytes et la progression des lésions endothéliales dans la sclérodermie.

Une méta-analyse rassemblant 17 essais a retrouvé une diminution de la sévérité des épisodes de 33% et du nombre d'épisodes de 5 à 2,8 par semaine⁽³¹⁾. Ces inhibiteurs calciques sont souvent plus efficaces dans le phénomène de Raynaud primaire, peut-être parce que les lésions vasculaires sont moins importantes.

La nicardipine (dihydropyridine) est également prescrite, ainsi que le diltiazem (benzothiazépine) en raison d'une meilleure tolérance pour ce dernier, même si il semble moins efficace que la nifédipine.

Cependant, une étude sur 130 patients tout âge confondu traités par nifédipine 30mg deux fois par jour et 0,5mg/kg/j chez l'enfant pendant un an a montré une diminution de 66% des épisodes avec 15% d'interruptions pour effets secondaires⁽³⁰⁾. En effet, les inhibiteurs calciques donnent lieu à des effets secondaires bénins mais fréquents tels que céphalées, flushs du visage, œdème des chevilles, hypotension orthostatique, ce qui influence l'observance du traitement. Le médicament doit ainsi être prescrit à doses progressives sur trois semaines étant donné le risque d'hypotension, et cela permet une meilleure tolérance. De plus, il a été prouvé que les effets directs consécutifs à la dilatation des vaisseaux tels que les céphalées, dépendent non seulement de la concentration plasmatique mais aussi de la vitesse d'augmentation de cette concentration.

L'administration ne s'effectue qu'en période hivernale ou froide, après avoir vérifié que le patient ne présente pas de bloc auriculoventriculaire

2. Les vasodilatateurs artériels

Les vasodilatateurs artériels périphériques font partie d'une classe pharmaco-thérapeutique qui comprend de nombreuses spécialités rassemblées sous les termes de vasodilatateurs et antiischémiques.

Ce sont des médicaments qui ont l'AMM dans l'amélioration du phénomène de Raynaud ou comme traitement d'appoint du syndrome. Ils peuvent être administrés en première intention. Ils sont souvent prescrits malgré leur efficacité inconstante.

En effet, elle est variable selon les individus et il est habituel de rechercher par tâtonnement le produit qui soulage le mieux le patient et qui est le mieux toléré. L'avantage est que leur usage est simple et leur tolérance satisfaisante.

Les mécanismes d'action de ces différentes molécules sont cités ci-dessous:

Dihydroergocryptine+caféine :

Il s'agit d'un dérivé hydrogéné de l'ergot de seigle, dépourvu de l'effet vasoconstricteur des alcaloïdes naturels, ayant une action antagoniste au niveau des récepteurs artériolaires α -sympathiques.

Expérimentalement, l'administration orale de dihydroergocryptine et de caféine accroît la circulation sanguine dans les capillaires.

In vitro, dans des conditions reproduisant les effets de l'ischémie, cette association augmente la déformabilité des hématies à des concentrations compatibles avec celles utilisées en thérapeutique humaine.

Naftidrofuryl :

Cette molécule présente une activité 5-HT₂ bloquante s'opposant aux effets vasoconstricteurs et proagrégants de la sérotonine.

Elle est dotée de propriétés rhéologiques et endothéliales par :

- inhibition de l'agrégation plaquettaire,
- amélioration de la viscosité sanguine et de la déformabilité des hématies,
- réduction de l'agrégabilité érythrocytaire.

Elle protège l'endothélium vasculaire en piégeant les radicaux libres superoxydes et hydroxyles et en inhibant la production de TNF par les macrophages et les monocytes. Le TNF (tumor necrosis factor) est une cytokine impliquée dans l'inflammation. Elle possède également une activité antithrombotique expérimentale observée sur des modèles animaux ayant des lésions endothéliales.

Buflomédil :

L'activité vasculaire du buflomédil est liée à deux composantes pharmacologiques : un effet α_1 - et α_2 -adréno-lytique et une action directe sur les structures myocytaires microcirculatoires.

Par son action adrénolytique α non spécifique, le buflomédil s'oppose localement aux effets vasoconstricteurs de l'adrénaline, du stress et du froid. Cette action se retrouve essentiellement au niveau des artères riches en récepteurs alpha telles que les artères périphériques musculaires du circuit de distribution.

Par son action spécifique microcirculatoire liée à un effet sur les mouvements calciques au niveau des myocytes périvasculaires, le buflomédil ouvre les sphincters précapillaires spasmés et restaure donc une microcirculation musculocutanée fonctionnelle.

Il présente également une action sur l'inhibition de l'agrégation plaquettaire³

3. La trinitrine percutanée

L'efficacité des dérivés nitrés en transcutané n'est démontrée que sur peu d'études Cette préparation s'applique sur les pulpes digitales 2 ou 3 fois par jour. Par sa puissante activité vasodilatatrice, la trinitrine constitue un moyen complémentaire pour limiter les conséquences d'une période de froid intense.

Son efficacité reste toutefois controversée. Elle expose à d'importants effets indésirables (céphalées, flush facial, vertiges), liés au passage systémique de la molécule.

Ces effets sont également présents pour les patches transdermiques. En ce qui concerne les formes orales, elles n'ont pas fait la preuve de leur efficacité.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs de la thromboxane synthétase et autres inhibiteurs des phosphodiesterase ont une efficacité variable et ne sont pas à considérer en première intention ⁽⁹⁰⁾

4. Un α -bloquant : la prazosine ^(91, 87, 94,100)

La prazosine (Minipress®), inhibiteur des récepteurs α 1-adrénergiques connu comme antihypertenseur, a montré des résultats concluants dans le traitement symptomatique du phénomène de Raynaud.

Cependant, cette molécule présente des effets indésirables dominés par l'hypotension orthostatique. C'est pourquoi il est nécessaire de l'administrer à une posologie faible(0.01-0.05mg/kg),et toujours très progressivement croissante.

La PGE1 et la PGI2 (prostacycline) sont les deux prostaglandines ayant des effets vasodilatateurs et antiagrégants, avec une action plus puissante pour la PGI2. La PGE1 n'est pas disponible en France pour l'indication du phénomène de Raynaud, c'est pourquoi seule la PGI2 sera abordée dans ce travail.

La prostacycline présente différents effets biologiques :

- Elle inhibe l'activation plaquettaire, en particulier l'agrégation et l'adhésion des plaquettes à la paroi vasculaire, cet effet est dose-dépendant ;
- Elle entraîne une vasodilatation par un effet relaxant direct sur la fibre musculaire lisse ;
- Elle antagonise le vasospasme induit par les vasoconstricteurs endogènes par redistribution du flux sanguin ;
- Elle limite la libération de facteurs cytotoxiques et la formation de thrombus et diminue la fragilité vasculaire par inhibition de l'activation leucocytaire.

La durée de vie de la PGI2 synthétisée par l'endothélium vasculaire est très courte, environ 3 minutes. Une PGI2 de synthèse à demi-vie longue d'environ 30 minutes existe, il s'agit de l'iloprost, dont l'utilisation s'effectue par perfusion intra-veineuse continue. C'est actuellement la seule molécule issue des prostaglandines qui soit disponible pour le traitement de l'ischémie sévère.

<i>Vasodilatateur artériel</i>
<p>Buflomédil</p> <ul style="list-style-type: none"> - Epilepsie <p>Naftidrofuryl</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hyperoxalurie connue - Antécédents de lithiase rénale calcique récidivante
<i>Inhibiteur calcique</i>
<p>Nifédipine</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infarctus du myocarde datant de moins d'un mois - Angor instable
<i>Alpha-bloquant</i>
<p>Prazosine</p> <ul style="list-style-type: none"> - Œdème pulmonaire lié à une sténose aortique ou mitrale - Insuffisance cardiaque droite liée à une embolie pulmonaire ou à un épanchement péricardique - Insuffisance cardiaque à débit élevé - Age moins de 12 ans
<i>Prostaglandine</i>
<p>Iloprost</p> <ul style="list-style-type: none"> - Affections où le risque hémorragique peut être accru à cause des effets de l'iloprost sur les plaquettes (ulcère gastrique ou duodéal en évolution, traumatisme, hémorragie intracrânienne), insuffisance cardiaque aiguë ou chronique (classification NYHA II ou IV), troubles du rythme, suspicion d'œdème pulmonaire

Tableau II : Les contre-indications absolues des principaux traitements du phénomène de Raynaud ⁽⁹⁴⁻¹⁰⁰⁾

III. LE TRAITEMENT DU SYNDROME DE RAYNAUD

Le traitement du syndrome de Raynaud dépend de l'étiologie. Dans les formes les plus sévères de phénomène de Raynaud le plus souvent secondaires à une connectivité notamment en présence des lésions ischémiques et nécroses cutanées, l'utilisation par voie intraveineuse de prostaglandine E1 ou de carboprostacycline à la dose de (1 à 2 ng/kg/min 6h/j) peut être considérée^(109,110). La prévention et le traitement des ulcères digitaux complication assez fréquente du syndrome de Raynaud secondaire essentiellement à la sclérodermie systémique. Le traitement par bosentan (antagoniste du récepteur de l'endothéline), qui prévient la survenue d'ulcères digitaux au cours de la sclérodermie systémique⁽¹¹¹⁾, peut être proposé chez l'enfant dans des centres spécialisés. Il n'est pas indiqué à titre curatif.



EVOLUTION



Elle dépend étroitement de la cause du PR. La maladie de Raynaud a un excellent pronostic, ne requiert que peu ou pas de traitement, ne provoque pas de troubles trophiques ⁽¹⁰¹⁾.

Un phénomène de Raynaud en apparence isolé mais associé à des anomalies immunologiques ou à des anomalies capillaroscopiques peut évoluer, dans un pourcentage notable de cas vers une maladie auto immune. La surveillance de phénomènes de Raynaud dont l'enquête étiologique était initialement négative reste nécessaire. Dans une étude sur 244 patients classés syndrome de Raynaud primaire, 23/244 (presque 10%) ont été secondairement classés en syndrome de Raynaud secondaire, après un suivi de plus de 10 ans.

L'incidence annuelle de transition vers un syndrome de Raynaud secondaire était de 1% ⁽¹⁰²⁾.

À l'opposé, les Phénomène de Raynaud secondaires provoquent volontiers des troubles trophiques à type de nécroses cutanées et ulcérations digitales qui aboutissent parfois à des amputations des membres menaçant ainsi le pronostic fonctionnel de l'enfant. Il s'y ajoute le pronostic de la maladie sous-jacente. Les traitements tenteront de s'adapter à ce pronostic variable ⁽¹⁰¹⁾.



CONCLUSION



La recherche au sujet du phénomène de Raynaud a débuté il y a plus d'un siècle avec Maurice Raynaud. Depuis, de nombreux points ont été éclaircis, surtout au niveau de la physiopathologie. Le phénomène de Raynaud se définit aujourd'hui comme un acrosyndrome vasculaire dystonique pour lequel il faut différencier la maladie, où il n'y a aucune étiologie, du syndrome où l'étiologie est à rechercher.

Le syndrome de Raynaud se définit comme un trouble vasomoteur paroxystique des extrémités, il peut être primitif (maladie de Raynaud) ou secondaire.

Le diagnostic du syndrome de Raynaud est exclusivement clinique. La forme complète se traduit par des changements tricolores des extrémités : phase blanche (syncopale) puis phase bleue (asphyxique) et enfin phase rouge hyperhémique.

La conduite à tenir devant un syndrome de Raynaud pédiatrique n'est pas standardisée ; elle doit comporter un interrogatoire précis et un examen clinique complet orientés vers une maladie sous-jacente. Les examens paracliniques minimaux incluent un bilan inflammatoire et une recherche d'anticorps antinucléaires en plus des radiographies des mains et des poumons et enfin la capillaroscopie.



RESUME



RESUME

Titre: Le Syndrome de Raynaud chez l'enfant.

Auteur: BOUAOUAD Siham

Mots clés: Syndrome de Raynaud, Etiopatogénie, Diagnostic, Traitement

Le syndrome de Raynaud est un trouble vasomoteur paroxystique des extrémités, il peut être primitif ou secondaire.

Le diagnostic est souvent facile et repose sur l'analyse clinique. Il est caractérisé par une décoloration des doigts provoquée par le froid, évoluant typiquement par accès triphasiques: pâleur, cyanose, hyperhémie

Le diagnostic étiologique repose sur une anamnèse et un examen clinique rigoureux, l'analyse de la NFS, la recherche d'un syndrome inflammatoire, d'anticorps anti-nucléaires, antiphospholipides, et la capillaroscopie.

L'Etiopatogénie est très variable, il s'agit le plus souvent :

Des anomalies de la neurorégulation et microcirculation, anomalies locale des récepteurs vasculaires, le froid et des facteurs génétiques.

La prise en charge du Phénomène de Raynaud repose sur:

- Une prise en charge symptomatique comportant essentiellement des mesures physiques (gants, chaufferettes, anticalciques, patch trinitrine).
- Le traitement de la maladie de fond dans le PR secondaire.
- La prévention et le traitement des ulcères digitaux, présents essentiellement dans la sclérodermie systémique.

En général le pronostic de la maladie de Raynaud est excellent à l'opposé du syndrome de Raynaud secondaire qui peut se compliquer de troubles trophiques, il s'y ajoute le pronostic de la maladie sous-jacente.

ABSTRACT

Title: Raynaud's syndrome in children

Author: BOUAOUAD Siham

Key words: Raynaud's syndrome, Etiology, Diagnosis, Treatment

Raynaud's syndrome is a disorder paroxysmal vasomotor end, it may be primary or secondary

Diagnosis is often easy and based on clinical analysis. It is characterized by finger discoloration caused by cold, typically evolving by three-phase access: pallor, cyanosis, hyperaemia

Etiologic diagnosis is based on a history and rigorous clinical examination, NFS analysis, inflammatory syndrome, anti-nuclear antibody, antiphospholipid, and capillaroscopy.

Etiopatogeny is very variable, it is most often:

Anomaly of neuroregulation and microcirculation, local vascular receptor anomaly, cold and genetic factors.

The management of the Raynaud's phenomenon is based on:

- Symptomatic management consisting mainly of physical measures (gloves, heaters, anti-calcium, trinitrin patch).
- Prevention and treatment of digital ulcers, present mainly in systemic scleroderma.

In general, the prognosis of Raynaud's disease is excellent, as opposed to secondary Raynaud's syndrome, which can be complicated by trophic disorders, and the prognosis of the underlying disease.

الملخص

العنوان : متلازمة رينود عند الطفل.

الكاتبة : سهام بوعواد

الكلمات الأساسية : متلازمة رينود، المسببات، التشخيص والعلاج..

متلازمة رينود هو اضطراب حركي انتيابي للأطراف، قد يكون أوليا أو ثانويا التشخيص غالبا ما يكون سهلا ويستند إلى التحليل السريري يتميز بتغير لون الأصابع الناجم عن البرد على ثلاث مراحل: لون شاحب ثم ازرق ثم شديد الحمرة يستند التشخيص المسبب على فحص سريري دقيق؛ تحاليل الدم، البحث عن متلازمة التهابية ، الأجسام المضادة، المضادات النووية مضاد الفوسفوليبيد الفحص المجهرى للشعيرات أسباب المرض مختلفة، تشكل في غالب الأحيان :

• اعتلال التنظيم العصبي و الدورة الدموية الدقيقة;

• تشوهات موضعية على مستوى المستقبلات العصبية;

• عامل البرد ثم الوراثة;

التدابير اللازمة لعلاج متلازمة رينود و تتمثل في:

• تجنب ظهور الأعراض السريرية و ذلك في أخذ الاحتياطات (ارتداء قفازات،

سخانات، مضاد الكالسيوم، الترينترين الأصق)

• علاج المرض المسبب لمتلازمة رينود الثانوي

• وقاية و علاج التقرحات الجلدية خصوصا في حالة التصلب الجلدي.

بشكل عام، التطور ممتاز لمتلازمة رينود الأولي عكس متلازمة رينود الثانوية الذي بالإضافة إلى مضاعفات المسبب الرئيسي لهذا الأخير نجد الاضطرابات في تغذية الأنسجة و الأعضاء.



*BIBLIOGRAPHIE
ET WEBOGRAPHIE*



- [1] Luton K, Garcia C, Poletti E, Koester G. Nicolau Syndrome: three cases and review. *Int J Dermatol* 2006; 45:1326–8.
- [2] WongPW, Dillard TA, KroenkeK. Multiple organ toxicity from addition of erythromycin to long-term lovastatin therapy. *South Med J* 1998;91:202–5.
- [3] Gould JW, Helms SE, Schulz SM, Stevens SR. Relapsing livedo reticularis in the setting of chronic pancreatitis. *JAmAcad Dermatol* 1998;39:1035–6.
- [4] Maroon M. Polycythemia rubra vera presenting reticularis. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:264–5.
- [5] Itin PH,Winkelmann RK. Cutaneous manifestations in patients with essential thrombocythemia. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:59–63.
- [6] Hachulla E, Rose C, Trillot N, Caulier-Leleu MT, Pasturel-Michon U. Devant quelles manifestations vasculaires rechercher un syndrome myéloprolifératif ? *J Mal Vasc* 2000;25:382–7
- [7] Histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes *Ann Dermato Venereol* 2005; 132: 8S5-48
- [8] http://campus.cerimes.fr/histologie-et-embryologiemedicales/enseignement/embryo_14/site/html/cours.pdf

- [9] http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:yHZCWio3gJ4J:pcem2amiens.free.fr/Cours/Histologie%2520%2520Embryologie%2520%2520Cytogenetique/Embryologie/chp2_D%25C3%25A9veloppement%2520de%2520la%2520peau,%2520la%2520glande%2520mammaire%2520et%2520les%2520dents.doc+%&cd=4&hl=fr&ct=clnk&client=firefox-b-ab
- [10] Méliopoulos A, Levacher C, Robert L, Ballotti R. La peau : structure et physiologie. Paris, France: Éd. Tec & Doc : Lavoisier, DL 2012; 2012. 272 p.
- [11] http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:5_O4PXd21kEJ:lyonsud.univlyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw%3FID_FICHIER%3D1320402908117+%&cd=1&hl=fr&ct=clnk&client=firefox-b-ab
- [12] campus.cerimes.fr/histologie-et-embryologiemedicales/enseignement/histologie11/site/html/cours.pdf
- [13] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/peau.html> “peau et phanères,” Histol. chapitre 5
- [14] B. Dréno *Annales de dermatologie* (2009) 136, supplément 6, S247-S25.
- [15] Hernandez M, Mercier-Fresnel M-M. *Le nouveau précis d'esthétique cosmétique : préparation aux examens d'état*. Paris: Vigot; 2006. 389 p.

- [16] Peyrefitte G, Camponovo J. Esthétique-cosmétique. Tome 1 : biologie générale et cutanée - BTS esthétique-cosmétique. Paris, France: Elsevier-Masson; 2008. 352 p.
- [17] Méliopoulos A, Levacher C, Robert L, Ballotti R. La peau : structure et physiologie. Paris, France: Éd. Tec & Doc : Lavoisier, DL 2012; 2012. 272 p.
- [18] Dréno B. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. Ann Dermatol Vénéréologie. oct 2009;136, Supplément 6:S247-S251.
- [19] Lacour JP, Béani JC. Photoprotection naturelle, photoprotection externe (topique et vestimentaire). Ann Dermatol Vénéréologie. mai 2007;134(5, Part 2):18-24.
- [20] . Meunier L. Photoprotection (interne et externe). EMC - Dermatol. janv 2008;[98-944-A-10]:1-14.
- [21] Thermorégulation. Ann Dermatol Vénéréologie. nov 2005;132(11, Part 2):59-60.
- [22] Battistella M, Baspeyras M, Dahan S, Dega H. Prise en charge du vieillissement cutané : les cellules souches comme avancée majeure en dermo-cosmétique. Ann Dermatol Vénéréologie. 26 mars 2013;140(2HS):25-28.

- [23] Leccia M-T. Peau, soleil et vitamine D : réalités et controverses. *Ann Dermatol Vénérologie*. mars 2013;140(3):176-182.
- [24] Meunier L. Rayonnement solaire : bases physiques, effets cutanés biologiques et cliniques. *EMC – Cosmétologie Dermatol Esthét*. 2012;[50-020-B-40]:1-7.
- [25] Luton K, Garcia C, Poletti E, Koester G. Nicolau Syndrome: three cases and review. *Int J Dermatol* 2006;45:1326–8.
- [26] WongPW, Dillard TA, KroenkeK. Multiple organ toxicity from addition of erythromycin to long-term lovastatin therapy. *South Med J* 1998;91:202–5.
- [27] Gould JW, Helms SE, Schulz SM, Stevens SR. Relapsing livedo reticularis in the setting of chronic pancreatitis. *JAmAcad Dermatol* 1998;39:1035–6.
- [28] Maroon M. Polycythemia rubra vera presenting reticularis. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:264–5.
- [29] Itin PH,Winkelmann RK. Cutaneous manifestations in patients with essential thrombocythemia. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:59–63.
- [30] Hachulla E, Rose C, Trillot N, Caulier-Leleu MT, Pasturel-Michon U. Devant quelles manifestations vasculaires rechercher un syndrome myéloprolifératif ? *J Mal Vasc* 2000;25:382–7.

- [31] Falanga A, Marchetti M, Barbui T, Smith CW. Pathogenesis of thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: the role of neutrophils. *Semin Hematol* 2005;42:239–47.
- [32] Trejo O, Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Yague J, Jimenez S, de la Red G, et al. Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:252–62.
- [33] Massabki PS, Silva NP, Lourenc,o DM, Andrade LE. Neuron specific enolase concentration is increased in serum and decreased in platelets of patients with active systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2003;30:2606—12
- [34] Mathelier- Fusade. P, Leynadier.,, *Ann. Dermatol. Vénéréol.*,1994,121, 429
- [35] BART PA., WAEBER B. : « Le phénomène de Raynaud : mieux comprendre pour mieux traiter », *Revue médicale suisse*, 2006, 2(48), 93-96
- [36] BOCCALON H. : « Guide pratique des maladies vasculaires : artères, veines, microcirculation, lymphatiques », Paris, Le médecin généraliste, *La Gazette médicale*,1997, 261-264
- [37] DEVULDER B. : « Médecine vasculaire », Masson, Paris, 2003, 278-279

- [38] MICHEL J-B. : « Rôle du monoxyde d'azote endothélial dans la régulation du tonus artériel », La Revue du praticien, 1997, 47(20), 2251-2256
- [39] MOURAD JJ., PRIOLLET P. : « Physiopathologie du phénomène de Raynaud : données actuelles », Revue de médecine interne, 1997, 18(8), 611-617
- [40] SPRYNGER M. : « Le phénomène de Raynaud », Revue médicale de Liège, 2004, 59(6), 378-379
- [41] VAYSSAIRAT M., CARPENTIER P-H. : « Microcirculation clinique», Masson, Paris, 1996, 3-9
- [42] VAYSSAIRAT M., CARPENTIER P-H. : « Microcirculation clinique », Masson, Paris, 1996, 121-129
- [43] WEBER J-C. : « Acrosyndromes algiques : syndrome de Raynaud et apparentés », 2007, Module optionnel de médecine interne, Faculté de médecine de Nancy, 2007, 12 page
- [44] <http://www.med.univ-rennes1.fr/resped/s/semio/semioacro/acrosyndromes.htm>, consulté le 22/06/2017
- [45] http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/raynaud/ray_what.html, consulté le 08/06/2017.
- [46] SPRYNGER M. Le phénomène de Raynaud. Revue médicale de Liège, 2004, 59(6), 378-379

- [47] WEBER J-C. Acrosyndromes algiques : syndrome de Raynaud et apparentés. 2007, Module optionnel de médecine interne, Faculté de médecine de Nancy, 2007, 12 pages
- [48] DEVULDER B. Médecine vasculaire. Masson, Paris, 2003, 278-279
- [49] GAYRAUD M. Raynaud's phenomenon. Joint Bone Spine, 2007, 74(1), e1- e8
- [50] <http://www.realitescardiologiques.com/wpcontent/uploads/2012/01/BaderMeunier.pdf>
- [51] BELIN N, MAUREL A. Que sont les phénomènes de Raynaud ? Le moniteur des pharmacies, cahier II du n°2620, 2006, 7-9
- [52] BOCCALON H. Guide pratique des maladies vasculaires : artères, veines, microcirculation, lymphatiques. Paris, Le médecin généraliste, La Gazette médicale, 1997, 261-264
- [53] MOURAD J-J, PRIOLLET P. Acrosyndrome vasculaire. Akos, 1998, 2(510), 1-170
- [54] http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/fc/Raynaud%27s_Syn_drome.jpg
- [55] PRIOLLET P. Phénomènes de Raynaud : enquête diagnostique et traitement. La Revue du praticien, 1998, 48(15), 1659-64
- [56] VAYSSAIRAT M, CARPENTIER P-H. Microcirculation clinique . Masson, Paris, 1996, 121-129

- [57] DEVULDER B. Méthodes d'exploration de la microcirculation. Médecine vasculaire, Masson, Paris, 2004, 81-84
- [58] cemv.vascular
learning.net/efv/MicroCirculation/mc_capillaro/index.htm, Consulté le 22/06/2017
- [59] P. QUARTIER. Phénomène de Raynaud chez l'enfant. Archives de pédiatrie 11 (2004) 74–77
- [60] BART PA, WAEBER B. Le phénomène de Raynaud : mieux comprendre pour mieux traiter. Revue médicale suisse, 2006, 2(48), 93-96
- [61] MOURAD JJ, PRIOLLET P. Physiopathologie du phénomène de Raynaud : données actuelles. Revue de médecine interne, 1997, 18(8),611-617
- [62] SPRYNGER M. Le phénomène de Raynaud. Revue médicale de Liège,2004, 59(6), 378-379
- [63] WEBER J-C. Acrosyndromes algiques : syndrome de Raynaud et apparentés. 2007, Module optionnel de médecine interne, Faculté de médecine de Nancy, 2007, 12 pages
- [64] HADRI L, L'KASSMI H, MASKANI M, ZAHRI L. Le traitement de la maladie de Raynaud. Mise au point. Médecine du Maghreb, 1998, (68), 31-32

- [65] VERBEUREN T, VANHOUTTE P. Vasomotricité et environnement thermique : physiopathologie des acrosyndromes vasculaires. La Revue du praticien, 1998, 48(15), 1642
- [66] http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/raynaud/ray_what.html, consulté le 08/07/17
- [67] STORIMANS CW, VAN SCHOONEWELD MJ, OOSTERHUISJA, BOS PJ. A new autosomal dominant vascular retinopathy syndrome. Eur J Ophthalmol, 1991 ;1 : 73-8
- [68] TERWINDT GM, HAAN J, OPHOFF RA ET AL. Clinical and genetic analysis of a large Dutch family with autosomal dominant vascular retinopathy, migraine and Raynaud's phenomenon. Brain, 1998 ;121 : 303-16
- [69] OPHOFF RA, DEYOUNG J, SERVICE SK ET AL. Hereditary vascular retinopathy, cerebroretinal vasculopathy and hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke map to a single locus on chromosome 3p21.1-p21.3. Am J Hum Genet, 2001 ;69:447-53.
- [70] M.A. PISTORIUS, B. PLANCHON, J.J. SCHOTT, H. LEMAREC. Aspects héréditaires et génétiques de la maladie de Raynaud. Journal des Maladies Vasculaires(Paris) Masson, 2006, 31, 1, 10-15
- [71] LEPPERT J, ABERG H, RINGQVIST I, SORENSSON S. Raynaud's phenomenon in a female population : prevalence and association with other conditions. Angiology, 1987 ;38 : 871-7.

- [72] FREEDMAN RR, MAYES MD. Familial aggregation of primary Raynaud's disease. *Arthritis Rheum*, 1996 ;39 : 1189-91.
- [73] SMYTH AE, HUGHES AE, BRUCE IN, BELL AL. A case-control study of candidate vasoactive mediator genes in primary Raynaud's phenomenon. *Rheumatology*, 1999 ;38 : 1094-8.
- [74] PLANCHON B, PISTORIUS MA, BEURRIER P, FAUCAL (DE) P. Primary Raynaud's phenomenon : age of onset and pathogenesis in a prospective study of 424 patients. *Angiology*, 1994 ;45 : 904-15.
- [75] BUNKER CB, TERENCE G, SPRINGHALL DR, POLAK JM, DOWD PM. Deficiency of calcitonin gene-related peptide in Raynaud's phenomenon. *Lancet*, 1990 ;336 : 1530-3.
- [76] DOWD PM, BUNKER CB, BULL HA ET AL. Raynaud's phenomenon, calcitonin gene-related peptide, endothelin, and cutaneous vasculature. *Lancet*, 1990 ;336 : 1014.
- [77] EDWARDS JM, PHINNEY ES, TAYLOR LM JR , KEENAN EJ, PORTER JM. Alpha2-adrenergic receptor levels in obstructive and spastic Raynaud's syndrome. *J Vasc Surg*, 1987 ;5 : 38-45.
- [78] HO M, BELCH JJ. Raynaud's phenomenon : state of the art 1998. *Scand J Rheumatol*, 1998 ;27 : 319-22.
- [79] RINGQVIST A, LEPPERT J, MYRDAL U, AHLNER J, RINGQVIST I, WENNMALM A. Plasma nitric oxide metabolite in women with primary Raynaud's phenomenon and in healthy subjects. *Clin Physiol*, 1997 ;17 : 269-77.

- [80] COLEIRO B, MARSHALL SE, DENTON CP ET AL. Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology (Oxford)*, 2001 ;40 : 1038-43.
- [81] STORIMANS CW, FEKKES D, VAN DALEN A, BLEEKER WAGEMAKERS ED, OOSTERHUIS JA. Serotonergic status in patients with hereditary vascular retinopathy syndrome. *Br J Ophthalmol*, 1998 ;82 : 897-900
- [82] BIONDI ML, MARASINI B, BASSANI C, AGASTONI A. Increased plasma endothelin levels in patients with Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med*, 1991 ;324 : 1139-40.
- [83] BIONDI ML, MARASINI B. Abnormal platelet aggregation in patients with Raynaud's phenomenon. *J Clin Pathol*, 1989 ;42 : 716-8.
- [84] TURTON EP, KENT PJ, KESTER RC. The aetiology of Raynaud's phenomenon. *Cardiovasc Surg*, 1998 ;6 : 431-40
- [85] SHASHI V, BERRY MN, HINES MH. Vasomotor instability in neonates with chromosome 22q11 deletion syndrome. *Am J Med Genet*, 2003 ;121 : 231-4.
- [86] BELIN N. : « Conseils aux patients », *Le moniteur des pharmacies*, cahier II du n°2620, 2006, 14-15
- [87] GAYRAUD M. : « Raynaud's phenomenon », *Joint Bone Spine*, 2007,74(1), e1-e8

- [88] PRIOLLET P. : « Phénomènes de Raynaud : enquête diagnostique et traitement », La Revue du praticien, 1998, 48(15), 1659-64
- [89] WEBER J-C. : « Acrosyndromes algiques : syndrome de Raynaud et apparentés », 2007, Module optionnel de médecine interne, Faculté de médecine de Nancy, 2007, 12 pages
- [90] P. QUARTIER. Phénomène de Raynaud chez l'enfant. Archives de pédiatrie 11 (2004) 74–77
- [91] DOROSZ PH. : « Guide pratique des médicaments. Dorosz », Maloine, Paris, 27ème édition, 2007
- [92] PRIOLLET P. : « Phénomènes de Raynaud : enquête diagnostique et traitement », La Revue du praticien, 1998, 48(15), 1659-64
- [93] RAYNAUD J. : « Prescription et conseil en phytothérapie », Ed. médicales internationales, 2005, 106-109
- [94] RICHARD D. : « Comment traiter les phénomènes de Raynaud ? », Le moniteur des pharmacies, cahier II du n°2620, 2006, 10-13
- [95] SCHMIDT C., LAMBERT M. : « Vasodilatateurs artériels », Médecine vasculaire, Masson, Paris, 2003, 421-426
- [96] www.theriaque.org/infomedicaments, consulté le 22/06/17
- [97] HADRI L., L'KASSMI H., MASKANI M., ZAHRI L. : « Le traitement de la maladie de Raynaud. Mise au point », Médecine du Maghreb, 1998, (68), 31-32

- [98] SPRYNGER M. : « Le phénomène de Raynaud », Revue médicale de Liège, 2004, 59(6),378-379
- [99] VAN BORTEL L. : « Inhibiteurs calciques », Microcirculation clinique, Masson, Paris,1996, 202-20
- [100] VIDAL® 2005, Le Dictionnaire, Editeur du Vidal, Issy-les-Moulineaux
- [101] <http://www.jle.com/e-docs/00/04/0A/5D/article.phtml>
- [102] <http://medidacte.timone.univ-mrs.fr/webcours/Comiteetudes/ItemsENC/sitelocal/disciplines/niveaudiscipline/niveaumodule/Item327/leconimprim.pdf>
- [103] CARPENTIER H. : « Définition et épidémiologie des acrosyndromes vasculaires », La Revue du praticien, 1998, 48(15), 1641-1646
- [104] CHERKAS L.F., WILLIAMS F.M.K., CARTER L., HOWELL K., BLACK G.M., SPECTOR T.D., MACGREGOR A.J. : « Heritability of Raynaud's phenomenon and vascular responsiveness to cold : a study of adult female twins », Arthritis Rheumatism, 2007, 57(3), 524-528
- [105] PISTORIUS M.A., PLANCHON B., SCHOTT J.J., LEMAREC H. : « Aspects Héréditaires et génétiques de la maladie de Raynaud », Journal des maladies vasculaires, 2006, 31(1), 10-15
- [106] Annales de dermatologie et de vénéréologie (2008) 135S, F218—F221 . Item 327 — Phénomène de Raynaud , F219.

- [107] <https://www.compagnie-des-sens.fr/syndrome-de-raynaud-complications/> visiter le 22/06/17
- [108] Les acrosyndromes de l'enfant. Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie# 212_Janvier 2012_Cahier1. B. Bader-Meunier1.C.BodeMer2
- [109] WIGLEY FM, WISE RA, SEIBOLD JR, ET AL. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis.A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* 1994;120(3):199–206
- [110] SEEMANN J, SCHOLZ J, SIELWICZ M. Remission of secondary Raynaud phenomenon using intra-arterial prostaglandin E1 infusion. A case report. *Int Orthop* 1994;18(6):372–4
- [111] MATUCCI-CERINIC M, DENTON CP, FURST DE ET AL. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis : results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*, 2011 ; 70 : 32-38
- [112] <http://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-opraxi01-PRAXILENE.html#Xiy23CyZKC5bW6wd.99> consulté le 10/06/17

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
- Les médecins seront mes frères.
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .

متلازمة رينود عند الطفل

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيدة: سهام بوعواد

المزودة في: 01 غشت 1988 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: متلازمة رينود - المسببات - التشخيص - العلاج.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد العالي بنتهيلة

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة: فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال

أعضاء

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية