

Particularités du syndrome de Raynaud chez les patients à peau noire

Luc Mouthon

Service de Médecine Interne, hôpital Cochin,

Centre de Référence Vascularites nécrosantes et sclérodermie systémique

Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Paris

Université Paris Descartes, Inserm U1016, Institut Cochin, Paris



Instituts thématiques



Groupe d'hôpitaux Paris Centre



Conflicts of interest

- Consultant: **Actelion, CSL Behring, Cytheris, GSK, LFB Biotechnologies, Lilly, Pfizer**
 - **Financial support to ARMIIC**
- Investigator: **Actelion, CSL Behring, Pfizer**
- Financial support (grants): **Actelion, CSL Behring, GSK, LFB Biotechnologies, Pfizer**

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE,

Présentée et soutenue le 25 février 1862,

Par A.-G.-MAURICE RAYNAUD,

né à Paris,

Licencié ès Lettres, Licencié ès Sciences;
Interne en Médecine et en Chirurgie des Hôpitaux et Hospices civils de Paris;
Lauréat des Hôpitaux (Médaille d'Argent, 1858; Médaille d'Or, 1860);
Lauréat de la Faculté de Médecine (grand Prix de l'École Pratique, Médaille d'Or, 1861);
ex-Médecin traitant aux Hôpitaux de l'Armée d'Italie, 1859 (Médaille d'Argent de 1^{re} Classe);
Membre de la Société Anatomique.

DE L'ASPHYXIE LOCALE

ET

DE LA GANGRÈNE SYMÉTRIQUE DES EXTRÉMITÉS.



Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties
de l'enseignement médical.

PARIS.

RIGNOUX, IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE,
rue Monsieur-le-Prince, 31.

1862

Phénomène de Raynaud

Phénomène vasospastique des extrémités déclenché par le froid.

- Phénomène de Raynaud idiopathique, fréquent dans la population générale, dit « maladie de Raynaud »
- Phénomènes de Raynaud secondaires plus rares, dont les causes comprennent les connectivites et essentiellement la sclérodermie systémique

Phénomène de Raynaud

La crise typique a trois phases

- pâleur syncopale avec anesthésie limitée à quelques doigts
- phase de cyanose paresthésique
- phase érythémateuse tardive douloureuse

Elle est déclenchée par le froid.

Dépistage du PR

- 2/3 réponses positives aux questions suivantes permettent de poser le diagnostic :
 - vos doigts sont-ils sensibles au froid ?
 - changent-ils de couleur au froid ?
 - deviennent-ils blancs puis bleus ?

Prévalence du phénomène de Raynaud dans la population générale

- En France 16,8% (13,5% hommes, 20,1% femmes)
- Sud des Etats Unis 5% (4,3% pour les hommes et 5,7% pour les femmes).

Maricq HR, Carpentier PH et al. J Rheumatol 20 (1): 70-6, 199

L Mouthon, Y Allanore, J Cabane, E Hachulla. Maladies et sds systémiques 2008

Symptoms of Raynaud's phenomenon in an inner-city African-American community: prevalence and self-reported cardiovascular comorbidity.

- Objective: to determine the prevalence of symptoms and the morbidity associated with Raynaud's phenomenon (RP) among African Americans.
- 2196 randomly selected residents of an inner-city community, in Baltimore, completed a health-assessment survey.
- One third ($n = 703$) reported cold sensitivity; 14% ($n = 308$) reported digital color change; 84 residents with symptoms of RP were identified (overall prevalence rate of 3.8% (95% confidence interval [CI] 3.0-4.6)).
- RP was associated with poor or fair health status (odds ratio [OR] = 1.82, CI 1.18-2.81), heart disease (OR = 2.32, CI 1.39-3.87), and stroke (OR = 2.20, CI 1.17-4.15), after adjustment for age, gender, and physician-diagnosed arthritis.
- The prevalence of symptoms of RP in this African-American community is comparable to published reports from other populations. These community-based data suggest that identification of RP among African Americans should raise consideration of possible comorbidity, particularly cardiovascular disease.

Phénomène de Raynaud



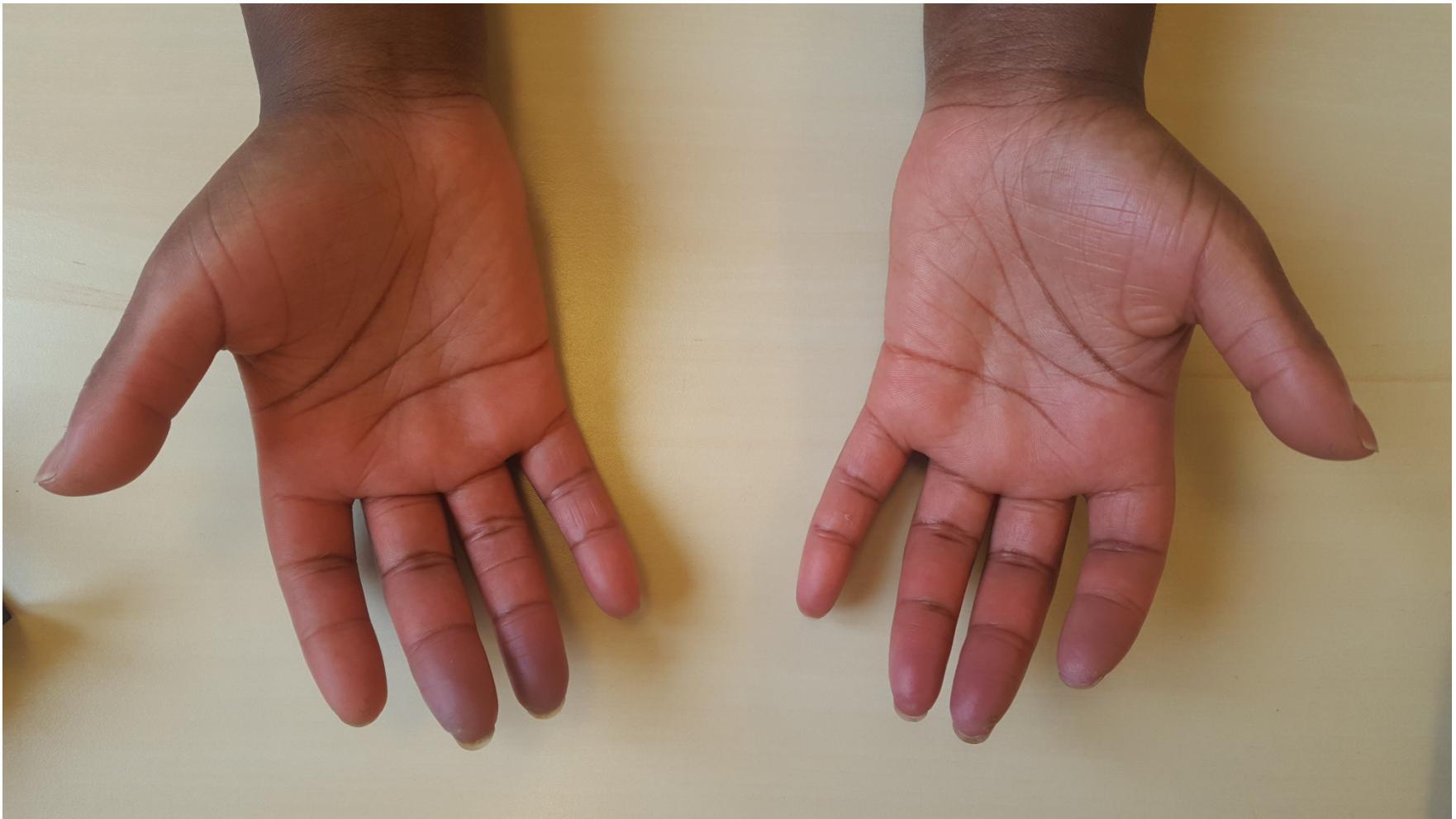
Phase syncopale ou « blanche ». Remarquez les limites assez nettes.
Connectivité mixte.

Phénomène de Raynaud



Phase syncopale ou « blanche ». Remarquez les limites assez nettes.
Connectivite mixte.

Phénomène de Raynaud



Phase de cyanose.
Sclérodermie systémique

Forme primitive ou secondaire de phénomène de Raynaud

Tableau II. CARACTÉRISTIQUES DES PHÉNOMÈNES DE RAYNAUD (PR) ESSENTIELS VERSUS SECONDAIRES.

	PR ESSENTIEL (MALADIE DE RAYNAUD)	PR SECONDAIRE
Ratio femme/homme	– 4 / 1	– 1 / 1
Age de début	– Avant 35-40 ans	– Tout âge
Distribution des symptômes	– Bilatéral et symétrique – Epargnant les pouces – Recrudescence hivernale	– Asymétrique ou unilatérale – Pouces parfois touchés – Recrudescence hivernale inconstante
Anomalie artérielle	– Absente	– Parfois présente
Examen clinique	– Normal	– Parfois anormal
Troubles trophiques	– Aucun	– Possibles
Antécédent familial de phénomène de Raynaud	– Fréquent	– Non
Biologie	– Normale	– Parfois anormale
Capillaroscopie	– Normale si effectuée	– Possible microangiopathie organique
Explorations vasculaires	– Inutiles	– À discuter si unilatéral ou anomalie vasculaire clinique
Pronostic	– Excellent	– Fonction de l'étiologie

NB : « PR essentiel », « PR primitif », « PR primaire », « maladie de Raynaud » sont synonymes

Signes cliniques orientant vers un phénomène de Raynaud secondaire

Les éléments cliniques devant faire suspecter un phénomène de Raynaud secondaire sont :

- La survenue chez un homme
- La survenue tardive après 40 ans
- Le caractère unilatéral
- L'atteinte des pouces
- L'absence de phase syncopale
- Des anomalies vasculaires telle l'abolition d'un pouls
- La constatation de mégacapillaires visibles à l'œil nu à la racine de l'ongle (Figure 2)
- La présence de troubles trophiques actuels ou passés : ulcération distale (Figure 3), cicatrices rétractiles pulpaires (Figure 4)
- La constatation de doigts boudinés (Figure 5), d'une scléroderactylie ou de télangiectasies (Figure 6)
- L'existence de signes cliniques orientant vers une connectivite ou une maladie systémique s'accompagnant d'un phénomène de Raynaud

Causes de phénomène de Raynaud unilatéral ou asymétrique

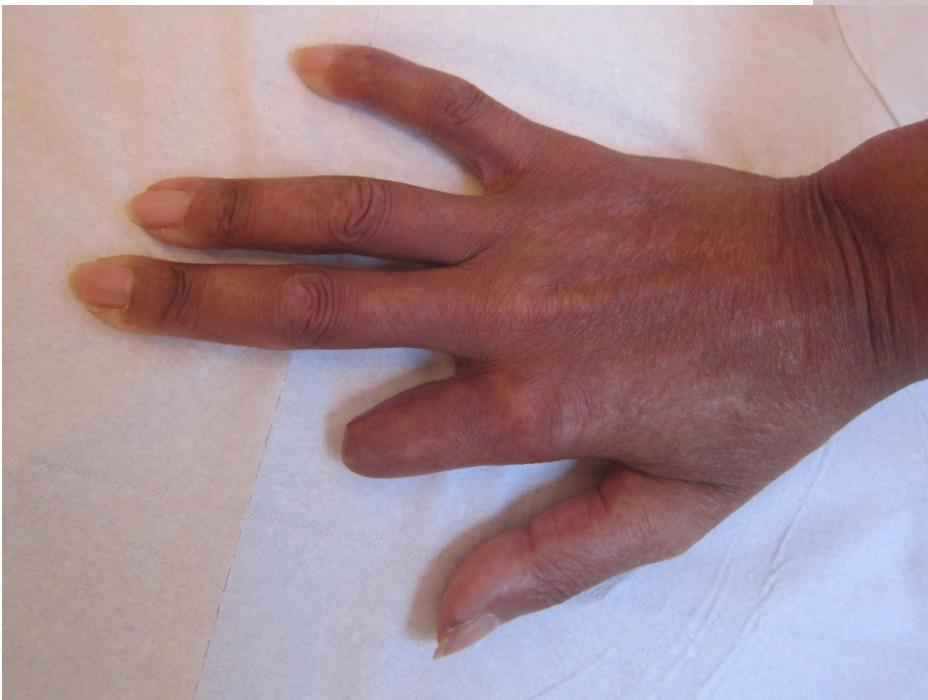
- Syndrome du défilé thoraco-brachial
- Syndrome du marteau hypothénar
- Syndrome du canal carpien
- Maladies des vibrations
- Cardiopathie emboligène
- Sténose serrée ou occlusion de l'artère sous-clavière (athérome)
- Sténose serrée ou occlusion de l'artère humérale (maladie de Horton, maladie de Takayasu)
- Artériopathie juvénile (dont la maladie de Buerger)

Syndrome du marteau hypothénard

- **Anévrisme de l'artère cubitale**
- **Traumatisme répété de la paume de la main**
- **Volleyeurs**
- **Phénomène de Raynaud sévère, complications trophiques fréquentes**
- **Migrations emboliques vers les artères digitales.**

Patiante sclérodermique, forme diffuse

Traitement immunosupresseur
Pneumocystose pulmonaire
Prise en charge en réanimation



Ischémie digitale
Thrombose radiale sur
cathétérisme radial
Amputation de P2 et P3 de
l'index gauche



•Sténose de l'artère radiale après pose d'une voie radiale

Occlusion de l'artère ulnaire: Manœuvre d'Allen



Etiologies de phénomène de Raynaud (I)

Tableau I. PRINCIPALES ÉTILOGIES DES PHÉNOMÈNES DE RAYNAUD

1. PHÉNOMÈNE DE RAYNAUD ESSENTIEL (80 À 90 % DES CAS)

2. PHÉNOMÈNES DE RAYNAUD SECONDAIRES

Médicamenteux

- **β-bloquant** (par voie générale ou en collyre), dérivés de l'ergot de seigle, bromocriptine, cyclosporine, interférons, inhibiteur de tyrosine kinase, agent cytotoxique (bléomycine, sels de platine)

Toxique

- Cannabis, cocaïne, amphétamines

Connectivites

- **Sclérodermie systémique** (95 % des cas)
- Connectivité mixte (70 % des cas)
- Lupus systémique (20-30 % des cas)
- Syndrome de Gougerot-Sjögren (30-40 % des cas)
- Myopathies inflammatoires primitives (30 % des cas)

Médicaments et toxiques inducteurs de phénomène de Raynaud (I)

- Décongestionants nasaux par voie locale ou générale
 - pseudoéphédrine,
 - phénylephrine,
 - phénylpropanolamine
- Traitements de l'hyperprolactinémie
 - bromocriptine
 - cabergoline
 - lisuride
- Anti-parkinsonien
 - pergolide
- Anti-migraineux dérivés de l'ergot de seigle
 - dihydroergotamine
 - ergotamine

Médicaments et toxiques inducteurs de phénomène de Raynaud (II)

- Bêta bloquants
- Collyres bêta-bloquant anti-glaucomeux
- Clonidine
- Bléomycine, Vinblastine
- Interféron α
- Ciclosporine
- Amphétamines, Cocaïne
- Oestroprogestatifs
- Chorure de Polyvinyle
- Silice
- Arsenic

Bilan paraclinique de dépistage de pathologies responsables d'un phénomène de Raynaud symétrique

Hémogramme, plaquettes, TP, TCA, CPK
TSH, T4 libre

Ac antinucléaires, anti-ECT,
anticentromères, antiphospholipides

Cryoglobulinémie, cryoprotéines,
agglutinines froides

Capillaroscopie

Radiographies des mains

Prévalence

Auteurs	Régions	technique	Prévalence /million
Etats Unis			
Michet	Rochester	Hôpital	138
Mayes	Detroit	Sources multiples	242
Maricq	Caroline du sud	Population	190-750
Océanie			
Chandran	Australie du sud		147-208
Roberts-Thomson	Australie du sud	Sources multiples	233
Asie			
Shinkai	Japon	Santé publique	7
Tamaki	Tokyo	Santé publique	21-53
Europe			
Silman	West midland	Sources multiples	31
Asboe-Hansen	Danemark	Source hôpital	126
Le Guern	Seine Saint Denis	Sources multiples	158
EI Adssi	Lorraine	Sources multiples	132

2013 classification criteria for SSc: an ACR/EULAR collaborative initiative (I)

- Skin thickening of the fingers extending proximal to the metacarpophalangeal joints: SSc;
- If that is not present, 7 additive items apply:
 - skin thickening of the fingers,
 - fingertip lesions,
 - telangiectasia,
 - abnormal nailfold capillaries,
 - interstitial lung disease or pulmonary arterial hypertension,
 - Raynaud's phenomenon,
 - SSc-related autoantibodies.

Skin thickening of the fingers (I)



Score = 2

Puffy fingers

Only count higher score

Skin thickening of the fingers (II)



Sclerodactily

Score = 4

Only count higher score



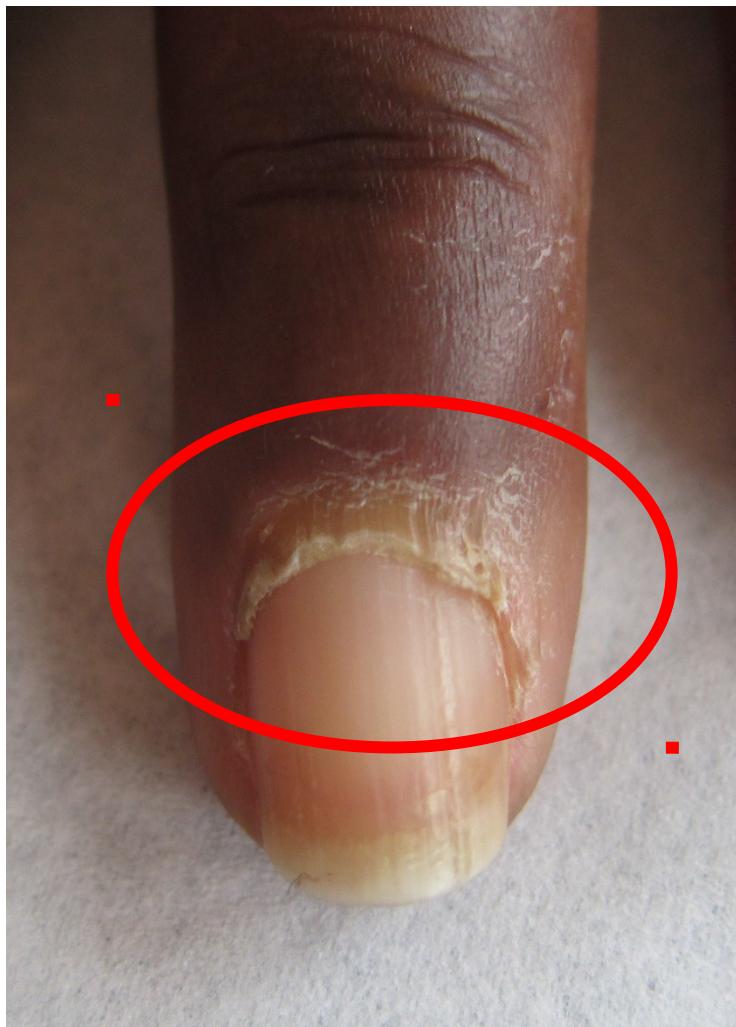
Sclérodermie



Sclérodermie



Hypertrophie de la cuticule...



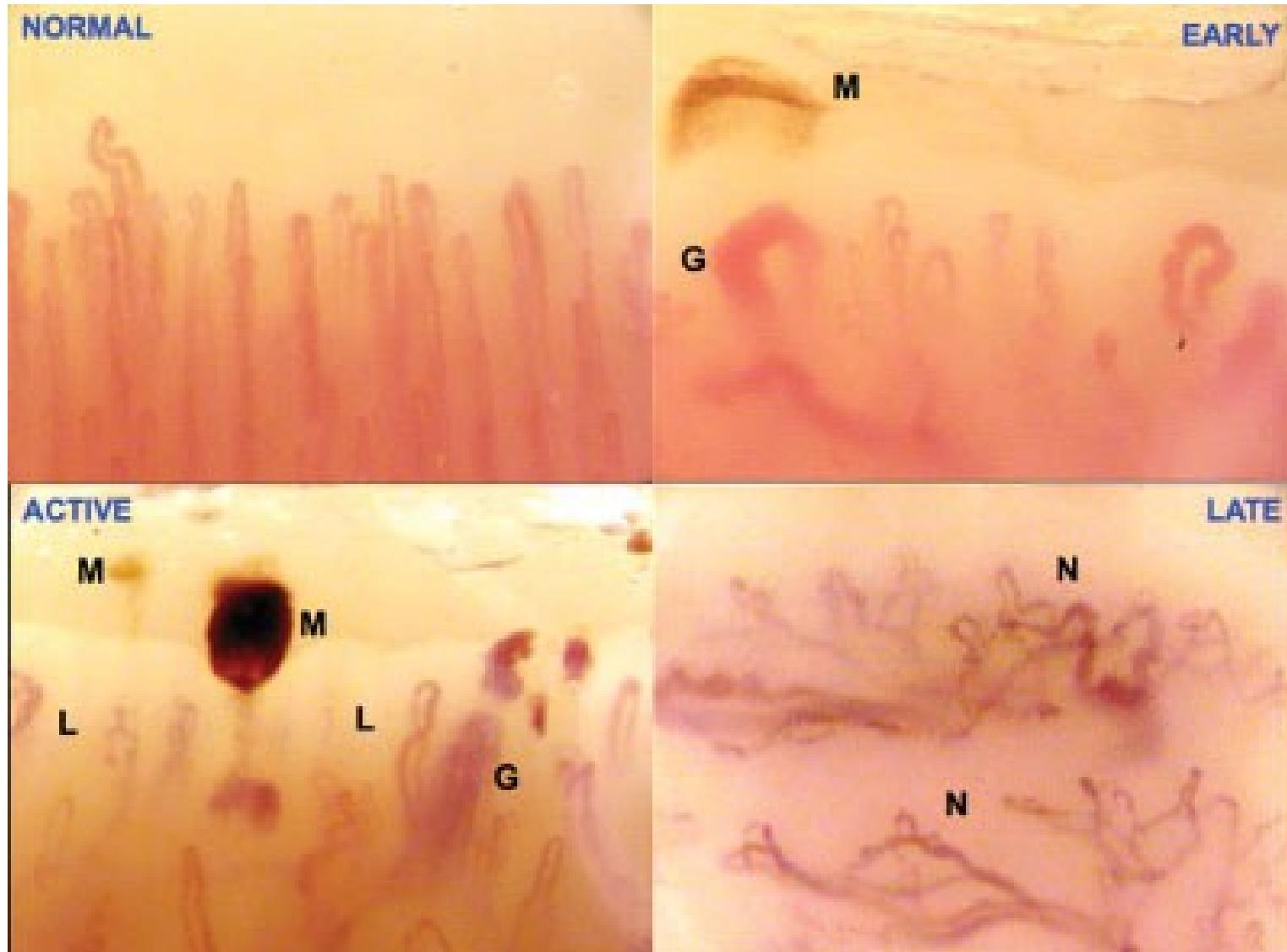
Mégacapillaires plus difficiles à voir sur peau noire

Télangiectasies



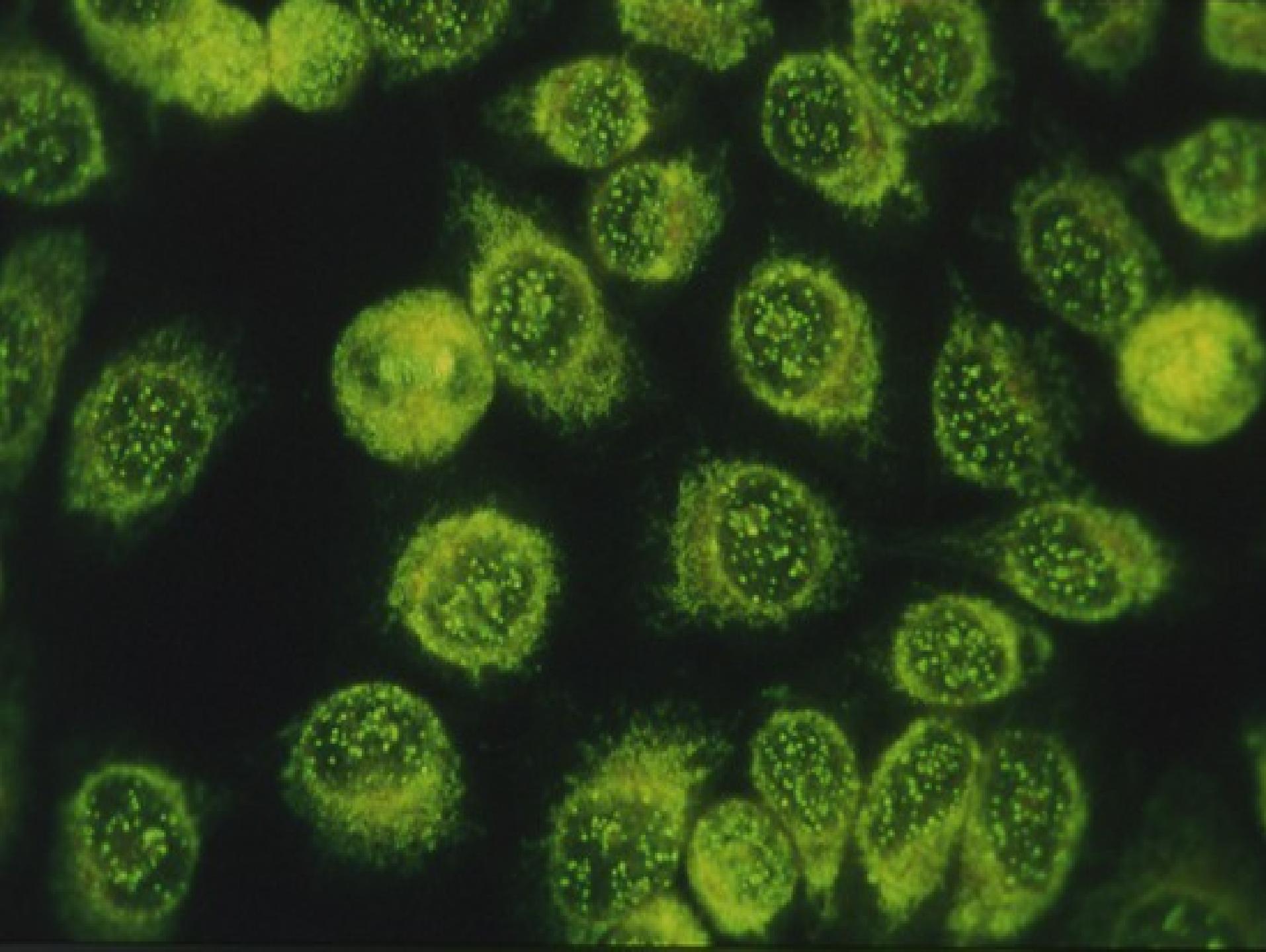
Télangiectasies plus difficiles à voir sur peau noire

Specific microvascular changes that characterize the different nailfold videocapillaroscopic SSc patterns



Capillaroscopie

Les mains doivent être propres, sans vernis à ongles et sans soins manucure dans les jours précédant l'examen. **L'examen est difficile chez les sujets à peau noire et chez les travailleurs manuels pour lesquels la pigmentation de la peau et l'épaississement de la peau du pourtour de l'ongle peuvent gêner la visualisation des capillaires.**



Différences ethniques

- Prévalence **1,2 fois** plus forte chez les Noirs versus Blancs, Détroit, US (Mayes MD, Arthritis Rheumatism 2003;48:2246-55)
- Incidence **1,8 fois** plus forte chez les femmes noires versus femmes blanches, Michigan, US (Laing TJ, arthritis rheumatism; 1997,40:734-742)

Différences ethniques : formes cliniques

	Femmes blanches	Femmes noires
Forme diffuse	24,9%	49,6%
Âge de survenue	51,5 ans	44,5 ans

Laing TJ, arthritis rheumatism; 1997,40:734-742

Différences ethniques : Auto-anticorps

- Ac anti-centromères (ACA) : moins fréquents chez les Noirs ou Hispaniques aux US que chez les Blancs
- Ac anti-Scl70 (anti-topo I) : plus fréquemment retrouvés chez les Noirs, Indiens Choctaws, asiatiques que chez les Blancs

Différences ethniques et gènes HLA : Influence sur les auto-anticorps

Ac anti-Scl 70 (anti-topo 1)

- HLA-DRB1*1101-1104 : Blancs et Noirs
- HLA-DRB1*1502 : Japonais
- HLA-DRB1*1602 : Indiens Choctaw

Différences ethniques et gènes HLA

:

Influence sur les autoanticorps

Ac anti-centromères

- HLA-DRB1*01
- HLA-DRB1*04
- HLA-DRB1*0501

Différences ethniques : Auto- anticorps

	Hispaniques US	Noirs US	Blancs US	Choctaw US	Japonais
FAN	86%	84%	79%	100%	92%
Anti-Scl-70	19%	16%	13%	71%	32%
ACA	18%	4%	32%	12%	17%

Sclérodermie systémique: dépigmentation - hyperpigmentation



Polyarthrite - phase œdèmeuse



Sclérodermie systémique

Sclerotic phase



Atrophic phase



Flexion contractures

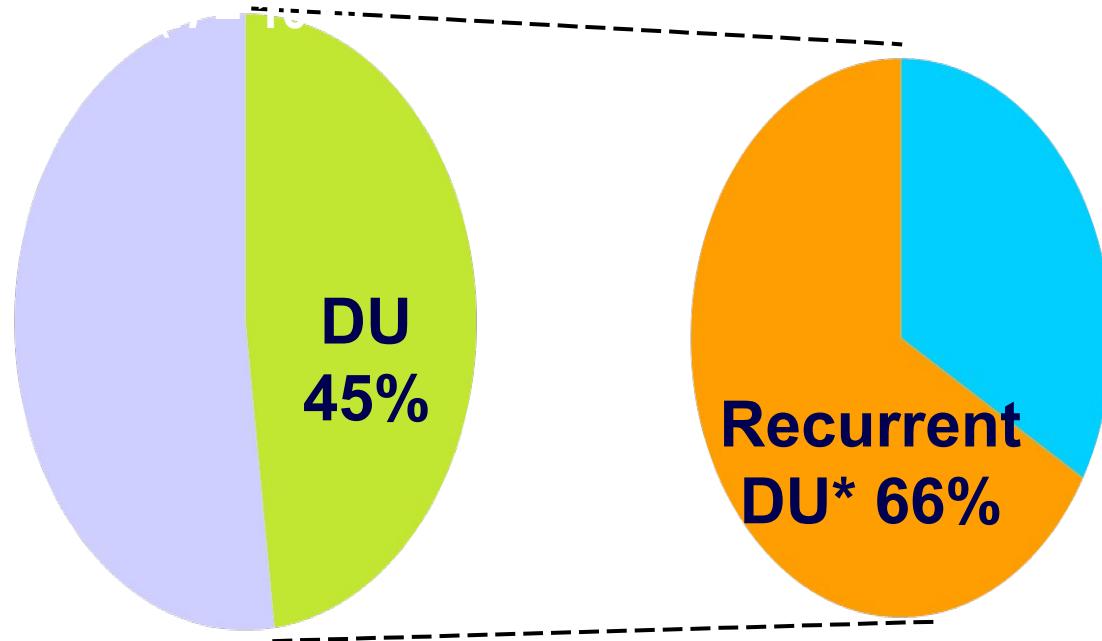
- Common, especially in hands
 - MCP, PIP, DIP joints and wrists
- Often related to skin, fascia and tendon involvement
- Responsible for functional disability
- May favour digital ulcerations



Sclérodermie systémique Acroostéolyse distale – autoamputation



DU are a common and recurrent manifestation of SSc



Digital ulcers: Vascular mechanisms



IMPACT OF DIGITAL ULCERS IN SYSTEMIC SCLEROSIS



Infection
Gangrene →
Amputation

Disability
Pain
Loss of function

Nécrose digitale



Ulcération distale nécrotique



Management of DU: Multidisciplinary approach

Prevention of complications
Including patient education

Pharmacological treatment

Prevention of new DU

Healing pre-existing DU

Antibiotics

Pain relief

**Non-pharmacological
treatment: rehabilitation**



**Local treatment
& wound care**



**Surgery
*only when necessary***

Prophylactic measures

A. Cold

- Reduce cold exposure by wearing long and warm clothes, mittens
- Reduce professional cold exposure

B. Drugs

C. Vasoconstrictive agents

- Withdrawal of tobacco, cannabis, cocaine

D. Injuries

- Avoid hand injury, avoid repeated microtrauma
- Work-related trauma
- Occlusion

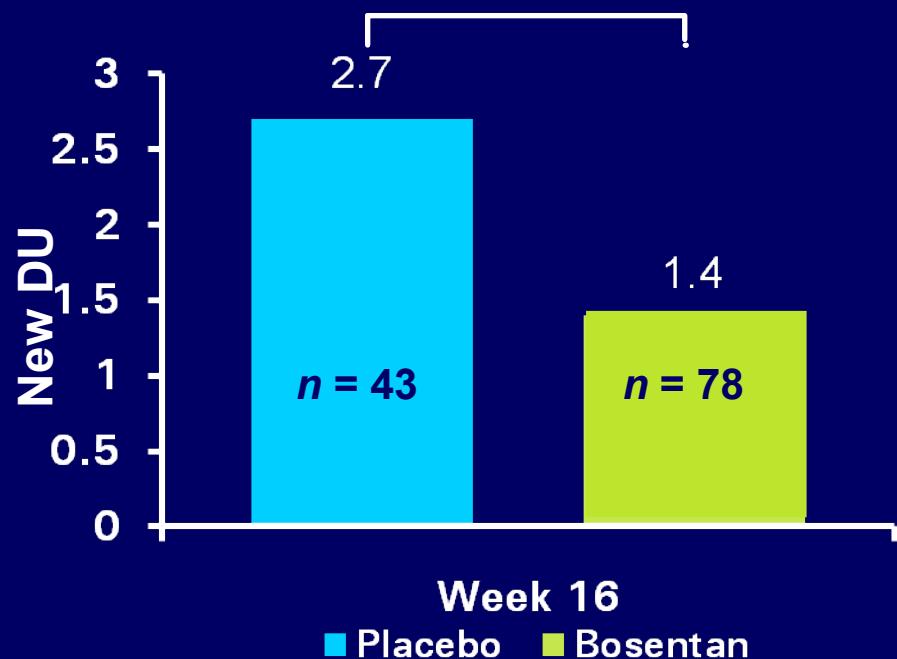
Prevention in the occurrence of new DU

- ♦ **Calcium channel blockers (CCBs)**
 - The preventive role of CCBs has never been evaluated
- ♦ **Prostacyclin**
 - No evidence from literature that iloprost can prevent DU
 - Heterogeneity among clinicians regarding duration and frequency of infusions
 - Recommended dose: 0.5 to 2 ng/kg/mn for 6 to 8 h/d during 5 days; minimum six weeks between 2 infusions
- ♦ **Bosentan^{1,2}**
 - Two prospective randomised studies demonstrated the efficacy of bosentan in preventing the occurrence of DU in SSc
- ♦ **Atorvastatin³**
 - 84 pts double-blind RCT – 40 mg atorvastatin vs placebo
 - 1. Korn JH, et al. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3985-93.
 - 2. Matucci Cerinic M, et al. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:32-38.
 - 3. Abou-Raya A, et al. *J Rheumatol* 2008; 35:1801-8..

Effect of bosentan in reducing the number of new DU

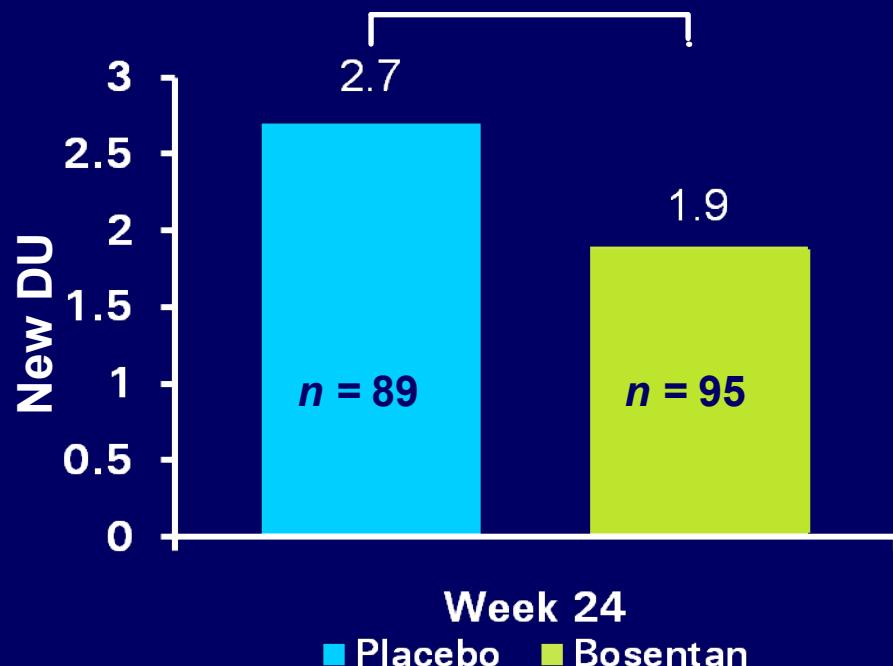
RAPIDS-1: Occurrence of new DU at week 16¹

-48%



RAPIDS-2: Occurrence of new DU at week 24²

-30%



1. Korn JH, et al. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3985-93.
2. Matucci Cerinic M, et al. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:32-38.

Ongoing / recent studies

- Seduce: sildenafil vs placebo
- Dual: macitentan vs placebo
- Selexipag vs placebo

Etiologies de phénomène de Raynaud (II)

Syndromes myéloprolifératifs
– Maladie de Vaquez, thrombocytémie essentielle
Vascularites (rares)
– Artérite à cellules géantes (Maladie de Horton) – Maladie de Takayasu – Cryoprotéines (cryoglobulinémie, cryofibrinogène)
Artériopathies professionnelles (ou de loisirs)
– Syndrome du marteau hypothénar (unilatéral) – Maladies des vibrations – Intoxications professionnelles (silice, arsenic, chlorure de polyvinyle)
Artérite digitale
Thromboangéite oblitérante de Buerger

Etiologies de phénomène de Raynaud (III)

Maladie athéromateuse

Syndrome du défilé thoraco-brachial

Syndrome du canal carpien (étiologie ou facteur aggravant)

Causes rares

- Embolie distale
- Maladie des agglutinines froides
- Immunoglobuline monoclonale

Conclusion

- Phénomène de Raynaud fréquent dans la population générale, moins fréquent chez les sujets à peau noire
- Le plus souvent primitif
- Raynaud prédictif de manifestations vasculaires sévères chez les sujets à peau noire
- Rechercher des arguments en faveur d'un phénomène de Raynaud secondaire
- Ac anti-nucléaires, capillaroscopie, radiographies des mains
- Sclérodermie systémique plus sévère chez les patients à peau noire.
- Profil autoanticorps différent si peau noire



www.vascularites.org

Luc.mouthon@aphp.fr

Referral Center for
Rare Systemic and
Autoimmune Diseases



Hôpital Cochin
Paris

