

Prise en charge du syndrome de Raynaud

Comment le diagnostiquer ? Quel est le traitement adapté ?

Pr Olivier Meyer*

INTRODUCTION

Décrit par Maurice Raynaud en 1862 dans sa thèse intitulée *De l'asphyxie locale et de la gangrène symétrique des extrémités*, le phénomène de Raynaud est une manifestation vasomotrice extrêmement banale au vu des chiffres de prévalence dans la population générale, notamment féminine de moins de 30 ans (Tab. 1). Idiopathique et bénin dans l'immense majorité des cas (80 à 90 % des cas) (1, 2), le phénomène de Raynaud peut cependant inaugurer ou compliquer une maladie générale au premier rang desquelles figurent les sclérodermies systémiques, ou plus rarement une affection hématologique, vasculaire, infectieuse ou une prise médicamenteuse. Les séries rapportées par les centres hospitaliers spécialisés sont biaisées puisque seules les formes sévères et suspectes sont explorées, minorant ainsi la prévalence des formes idiopathiques qui ne consulteront jamais dans de tels centres.

La prise en charge de ces patients comprendra donc systématiquement un temps de diagnostic positif, puis un diagnostic de gravité amenant au dépistage des formes révélant une maladie générale. Enfin sera formulée une proposition thérapeutique adaptée au diagnostic étiologique.

DIAGNOSTIC POSITIF

Souvent déclenchée par le froid, mais aussi par le stress ou les émotions, la crise vasomotrice complète comporte trois phases successives :

1. Une phase syncopale (Fig. 1) avec décoloration du territoire intéressé : le ou les doigts sont blancs, exsangues. Cette ischémie, souvent limitée aux deux dernières phalanges d'un ou plusieurs doigts longs, s'accompagne d'impressions de doigt mort.

2. Une deuxième phase de cyanose traduisant la stase capillaire alors que l'ischémie artérielle persiste.

3. Une troisième phase termine l'accès et se caractérise par une rougeur diffuse débutant à la limite proximale de la cyanose et gagnant l'extrémité des doigts. A cette phase il existe souvent une sensation de brûlure (Fig. 2).

Cette crise typique évoluant en trois phases n'est pas toujours aussi caractéristique et peut se résumer à une phase syncopale ou une phase cyanique. Parfois

les deux premières phases se chevauchent, réalisant la forme pie.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le phénomène de Raynaud est le plus fréquent parmi les acrosyndromes vasculaires paroxystiques.

1. Il devra être différencié de la très rare **érythermalgie** caractérisée par une vasodilatation déclenchée par la chaleur et accompagnée d'augmentation de la chaleur locale et de brûlures des extrémités. C'est parfois le symptôme révélateur d'un syndrome myéloprolifératif, d'un diabète ou d'une intoxication par les métaux lourds.

2. **L'acrocyanose** est un acrosyndrome permanent avec aspect cyanique des doigts, indolore, résultat d'une stase capillaro-veineuse avec fréquemment un phénomène d'hypersudation associé. Elle est aggravée par le froid.

3. Les **engelures** sont des papules violacées situées plutôt à la face dorsale des orteils observées en hiver sur un terrain familial.

4. Enfin, les **gelures** se manifestent par une lividité qui fait place, lors du réchauffement, à des bulles précédant la nécrose des tissus cutanés et profonds.

*Service de Rhumatologie, CHU Bichat, Paris

Tableau 1 - Prévalence du phénomène de Raynaud dans la population générale.				
Pays origine (année publication)	Sexes confondus	Femmes	Hommes	Remarques
UK (1990)	-	19 %	11 %	-
Japon (1991)	2,2 %	2,5 %	3,3 %	-
		1,2 %		Exclusion des vibrations et traumas
Hollande (1992)	-	2,9 %	0,5 %	F. complète
		7,5 %	5,4 %	F. incomplète
Espagne (1993)	3,7%	4,7 %	3,2 %	-
USA (Charleston) (1993)	-	5,7 %	4,3 %	-
France (Tarentaise) (1993)	-	20,1 %	13,5 %	-
UK (2000)	4,6 %	-	-	-
Grèce (2000)	5,2 %	6,4 %	0,9 %	-
Espagne (2001)	-	3,4 %	2,5 %	-
Turquie (2005)	5,9 %	-	-	-
Italie (2006)	-	3,4 %	0,5 %	-
Turquie (2008)	-	4,8 %	1,9 %	-
Nouvelle Zélande (2009)	-	18,8 %	4,9 %	-
Extrêmes	-	2,2-20,1 %	0,5-13,5 %	-

DIAGNOSTIC DE SÉVÉRITÉ

CRITÈRES DE LEROY ET MEDSGER

La fréquence et la durée des crises de phénomène de Raynaud sont variables d'un individu à l'autre et dépendent de la durée de l'exposition aux facteurs déclenchants (professions exposées aux frimas...). Cette fréquence n'est pas un facteur de gravité, mais peut être un élément déterminant l'attitude thérapeutique du fait de l'import-

tance de la gêne fonctionnelle. L'apparition de troubles trophiques des pulpes digitales ou de la région périunguéal est une complication exceptionnelle du phénomène de Raynaud idiopathique ou maladie de Raynaud, et doit faire rechercher une maladie générale révélée par l'acro-syndrome (phénomène de Raynaud secondaire).

Leroy et Medsger ont proposé des critères diagnostiques permettant de distinguer le phé-

nomène de Raynaud primitif et secondaire (3) :

- antécédents de crises typiques d'acro-syndrome avec phase syncopale et phase cyanique ;
- absence de maladie vasculaire périphérique ;
- absence de nécrose tissulaire ;
- absence d'anomalie à l'examen capillaroscopique ;
- absence d'anticorps antinucléaires (ou taux < 1/100^e) ;
- VS normale (< 20 mm à la 1^{re} heure).

Le **tableau 2** complète ces critères de diagnostic différentiel entre maladie de Raynaud et phénomène de Raynaud secondaire. Ajoutons que l'atteinte des pouces est peu fréquente dans la maladie de Raynaud idiopathique.

TEST CLINIQUE D'ALLEN

Le test clinique d'Allen est également très utile pour repérer les syndromes de Raynaud révélant une maladie vasculaire organique sous-jacente. Cette manœuvre consiste à créer une ischémie de



Figure 1 - Phénomène de Raynaud : phase syncopale.

la main et des doigts en comprimant, avec les pouces, le pouls radial et cubital, le patient serrant le poing pour chasser le sang veineux. Après 5 à 10 secondes on demande au sujet de rouvrir le poing : le tégument de la paume et des doigts est alors blanc. L'examineur relâche ensuite la pression radiale ou cubitale et observe la vitesse de recoloration du tégument. Un retard de recoloration (ou a fortiori l'absence) indique, sinon une thrombose artérielle distale, du moins une angiopathie organique et invite à explorer plus avant le phénomène de Raynaud à la recherche d'une étiologie.

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Le **tableau 3** regroupe les principales causes de phénomène de Raynaud secondaire (4). Le **tableau 4** résume la prévalence du phénomène de Raynaud au cours des connectivites (**Fig. 3**).



Figure 2 - Ulcérations digitales : phénomène de Raynaud en phase asphyctique.

PASSAGE D'UNE FORME PRIMITIVE À SECONDAIRE

La fréquence et le rythme avec lesquels un phénomène de Raynaud, classé primitif, évolue vers une forme secondaire a été évaluée par une méta-analyse reprenant 639 cas dans 10 articles publiés de 1982 à 1996 (2). 12,6 % ont évolué vers une connectivite sur 81 cas (sclérodermie : n = 53 ;

MCTD : n = 8 ; syndrome de Sjögren : n = 6 ; LES : n = 4 ; PR : n = 5 ; PM : n = 2 ; vascularite : n = 2), soit un rythme de 3,2/100 patients-année, en moyenne 10,4 ans après la première crise du phénomène de Raynaud.

Une étude plus récente monocentrique évaluée à 1 % par an l'incidence de la transition vers un phénomène de Raynaud "suspect" (46/236 cas). Avec un recul moyen de 11,2 ± 3,9 ans, 23/46 sont devenus des phénomènes de Raynaud secondaires. Les diagnostics retenus ont été : MCTD (n = 5) ; sclérodermie (n = 5) ; PR (n = 4) ; syndrome de Sjögren (n = 2) ; UCTD (n = 1) ; thyroïdite (n = 1) ; paraprotéïnémie (n = 1) ; anémie hémolytique (n = 1) ; embolie (n = 1).

BILAN MINIMUM DEVANT UN PHÉNOMÈNE DE RAYNAUD

Ainsi, le bilan minimum devant un phénomène de Raynaud devrait comporter selon Priollet :

- un examen clinique soigneux,
- une capillaroscopie (**Fig. 4**),
- une recherche d'anticorps antinucléaires (**Fig. 5**),
- une radiographie des mains,
- une radiographie des poumons.

Tableau 2 - Distinction du phénomène de Raynaud primitif et secondaire.		
Caractéristiques	Primitif	Secondaire
Maladie auto-immune associée	Non	Oui
Age de début	< 30 ans	> 30 ans
Douleurs lors des crises	Rares	Fréquentes
Disposition	Symétrique	Parfois asymétrique
Capillaroscopie	Normale	Dilatation capillaire Plages désertes Hémorragies
Onycholyse et/ou ptérygium inversé	Rare	Fréquent
Cicatrices déprimées et/ou nécrose	Rare	Fréquent
Autoanticorps antinucléaires	Non (faible titre)	Oui (titre élevé) • Centromère • U1RNP • Topoisomérase I • Ku, PmScl, U3RNP • RNA Pol III • JO1 • ADNds, Sm, SSA

Ce bilan initial permet de dépister les phénomènes de Raynaud secondaires dans 98 % des cas. Il est probablement possible de se contenter, dans un premier temps devant un syndrome de Raynaud "suspect" cliniquement selon les critères de Leroy et Medsger, de pratiquer une recherche d'anticorps antinucléaires, et seulement dans un second temps, de pratiquer une exploration viscérale, notamment un scanner thoracique en coupes fines et une exploration œsophagienne (5).

Les études prospectives font apparaître la grande prédominance des sclérodermies systémiques et des syndromes apparentés amenant un comité d'experts de l'EULAR à proposer des critères diagnostiques ultra-précoces de sclérodermies systémiques (Tab. 5) qui devront faire l'objet d'études de validation (5).

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

La prise en charge médicale du phénomène de Raynaud ne s'adresse qu'aux patients dont la gêne fonctionnelle et les complications ischémiques éventuelles ne répondent pas aux mesures générales conservatrices (4, 6-8).

MESURES GÉNÉRALES

Elles visent d'abord à se protéger du froid : gants, chaussettes (électriques), chaussures à semelles épaisses (fourrées), chaufferettes chimiques, sont souvent suffisants. Garder mains et pieds bien secs.

Il faut éviter les médicaments favorisant le phénomène de Raynaud (il n'existe pas suffisamment d'arguments pour conseiller l'arrêt de la pilule contraceptive ou d'un THS). Conseiller l'arrêt définitif du tabac et la non utilisation d'engins vibrants de travail ou de loisir.

TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

Ils s'adressent aux phénomènes de Raynaud invalidants, essentiellement secondaires et résistant aux mesures précédentes.

■ Dihydropyridines

Les inhibiteurs calciques du groupe des dihydropyridines ont une AMM pour le traitement du phénomène de Raynaud. Ils nécessitent une contraception efficace. On utilise essentiellement la nifédipine (10 à 30 mg/j, mais certains utilisent des doses plus élevées de 30 à 180 mg/j). **L'introduction doit être prudente et progressive pour éviter les effets secondaires** à type d'hypoten-

sion artérielle, de flush du visage avec céphalées, d'œdèmes des membres inférieurs qui vont faire abandonner rapidement le traitement par le patient (15 % des cas). Les formes à libération prolongée sont souvent mieux supportées.

■ Diltiazem, amlodipine, vérapamil et topiques

Les autres inhibiteurs calciques utilisés sont le diltiazem (60 mg 3 fois par jour), l'amlodipine (5 à 20 mg/jour). Une méta-analyse de 18 essais randomisés contrôlés contre placebo concluent à une diminution du nombre de crises de 2,8 à 5,0 et une réduction de 33 % de la sévérité des symptômes sur une période de 1 semaine (9). Le verapamil est inefficace à la dose de 40 à 80 mg 4 fois par jour. **En cas de reflux gastro-oesophagien associé, on évitera les inhibiteurs calciques les moins cardiosélectifs** qui diminuent le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage et on associera un inhibiteur de la pompe à protons. Les vasodilatateurs en application locale sont parfois efficaces, mais la nitroglycérine 0,25 à 0,5 en topique 1 % n'est plus commercialisée. Ce produit était d'usage difficile (tâches d'huile et doigts "glissants" !). Les patchs semblent peu ou pas efficaces.



Figure 3 - Doigts boudinés au cours d'une connectivite de Sharp.



Figure 4 - Capillaroscopie : aspect de méga-capillaires et hémorragies.

Tableau 3 - Principales causes de phénomène de Raynaud secondaire.		
Causes générales	Connectivites	<ul style="list-style-type: none"> • Sclérodermie • Lupus érythémateux disséminé • Connectivite mixte • Polyarthrite rhumatoïde • Polymyosite et syndromes de chevauchement • Syndrome de Sjögren
	Artériopathies	<ul style="list-style-type: none"> • Dégénératives : athérome, maladie thrombo-embolique, hypertension artérielle pulmonaire, microembolies répétées • Inflammatoires : thrombo-angéite de Buerger, panartérite noueuse, artérite à cellules géantes (Horton, Takayasu), autres vascularites
	Anomalies sanguines	<ul style="list-style-type: none"> • Plasmatiques : cryoprotéines (cryoglobulines, cryofibrinogène...), complexes immuns, agglutinines froides, syndrome des anti-phospholipides • Corpusculaires : syndromes myéloprolifératifs (Vaquez, thrombocythémie)
	Intoxication et médicaments	<ul style="list-style-type: none"> • Chlorure de polyvinyl • Métaux lourds • Ergot de seigle et ses dérivés (antimigraineux +++) • β-bloquants ++ • Méthylsergide • Bléomycine • Bromocryptine • Sympathomimétiques • Clonidine • Sulfasalazine • Ciclosporine • Cisplatine • Minocycline • Interféron β • Interféron α
Causes locales	Professionnelles	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie des vibrations • Microtraumatismes localisés chroniques • Maladie des décroûteurs d'autoclave (chlorure de polyvinyl) • Travail au froid (entrepôts de congélation)
	Syndrome du canal carpien	
	Autres	<ul style="list-style-type: none"> • Traumatisme du béquillage axillaire • Tumeurs glomiques de Masson • Fistule artério-veineuse de la main ou du pied • Traumatisme local (algoneurodystrophie ?)
Causes régionales	Compressions neuro-artérielles	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome du défilé thoracique ou hile du membre supérieur • Discarthrose cervicale ?
Autres causes	Affections neurologiques	<ul style="list-style-type: none"> • Cérébrales (hémiplégie, Parkinson, tumeurs, traumatismes, etc.) • Médullaires (tabès, syringomyélie, tumeurs)
	Maladies endocriniennes	Hypothyroïdie, acromégalie, diabète
	Syndrome des ongles jaunes	
	Maladie de Fabry	
	Phéochromocytome	
	Affections malignes, POEMS	
	Insuffisance rénale chronique	
	Hypovitaminose B6	
	Syndrome carcinoïde	
Infections	HBV, HCV, CMV, PVB19, <i>Helicobacter pylori</i> , encéphalite myalgique (syndrome de fatigue chronique)	

■ **Buflomédil, pentoxifylline et prostacyclines**

Le buflomédil, autrefois utilisé à la posologie de 300 mg deux fois par jour, vient d'être interdit de commercialisation, son rapport bénéfice/risque semblant insuffisant. Le pentoxifylline peut être prescrit à la dose de 400 mg deux à trois fois par jour (10). Les prostacyclines peuvent être utilisées dans les formes sévères, notamment avec ulcérations persistantes par voie parentérale en milieu hospitalier en traitement discontinu (1,5 à 2,0 ng/kg/min IV 8-10 heures par jour pendant 5 jours). Sa tolérance est médiocre (bouffées de chaleur/flush, céphalées, hypotension), mais son effet est souvent prolongé entre 6 semaines et 6 mois. Son effet sur la cicatrisation des ulcérations digitales est certain. Parmi les prostaglandines orales, l'iloprost oral (50-100 µg x 2/j) n'a pas confirmé son activité dans le phénomène de Raynaud.

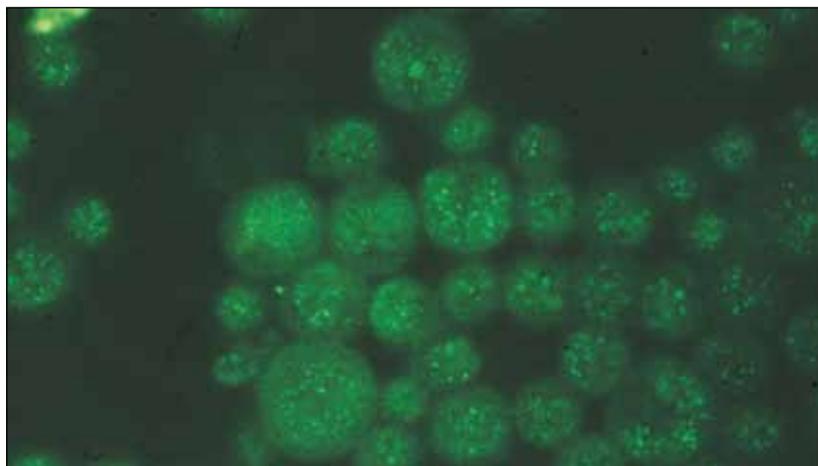


Figure 5 - Anticorps anticentromère en immunofluorescence (anticorps antinucléaires sur cellules HeLa).

Le béraprost (60 µg 3 fois par jour), autre prostacycline orale, est inefficace (11).

■ **Autres vasodilatateurs et hypotenseurs**

Les autres vasodilatateurs/hypotenseurs ont un effet plus inconstant sur le phénomène de Raynaud :

- **la prazosine**, alpha-bloquant, a des effets modestes (12) ;
- **le losartan** (50 mg/j), antagoniste du récepteur de l'angiotensine II semble actif (13) ;
- **la fluoxétine**, inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, semble avoir également des propriétés thérapeutiques intéressantes (14) ;
- **la kétansérine**, inhibiteur de récepteur de la sérotonine, n'a pas été commercialisée en France et la méta-analyse a conclu à l'absence de bénéfice clinique dans la sclérodémie (12).

Tableau 4 - Prévalence du phénomène de Raynaud au cours des connectivites.

Connectivites	Prévalence (%)
Sclérodémie systémique diffuse	> 95 %
MCTD	85 à 100 %
LES	10 à 40 %
PR	3 à 17 %
Sjögren systémique	20 à 30 %
Myosites	
• DM	10 à 15 %
• Syndrome des antisynthétases	60 à 90 %

Tableau 5 - Critères préliminaires EULAR ultra-précoces de sclérodémie systémique.

Critères majeurs	Critères additionnels
<ul style="list-style-type: none"> • Phénomène de Raynaud • Anticorps antinucléaires (centromère, topoisomérase I) • Aspect vidéocapillaroscopique de micro-angiopathie organique du lit de l'ongle 	<ul style="list-style-type: none"> • Calcinose sous-cutanée • Doigts boudinés • Ulcérations digitales • Dysfonction du sphincter inférieur de l'œsophage • Télangiectasies • Aspect en verre dépoli sur la TDM pulmonaire haute résolution
Diagnostic validé si 3 critères majeurs ou si 2 majeurs + 1 critère additionnel.	

■ **Antagonistes des récepteurs de l'endothéline**

Parmi les antagonistes mixtes des récepteurs ETA et ETB de l'endothéline, le **bosentan** a montré une diminution de 48 % du nombre des nouvelles ulcérations à 16 semaines à la dose de 62,5 mg x 2/j pendant un mois, puis 125 mg x 2/j, mais n'accélère pas la cicatrisation des ulcérations préexistantes au prix d'une cytolysé hépatique chez 10 % des patients (15).

■ **Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5**

Les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 ont montré éga-

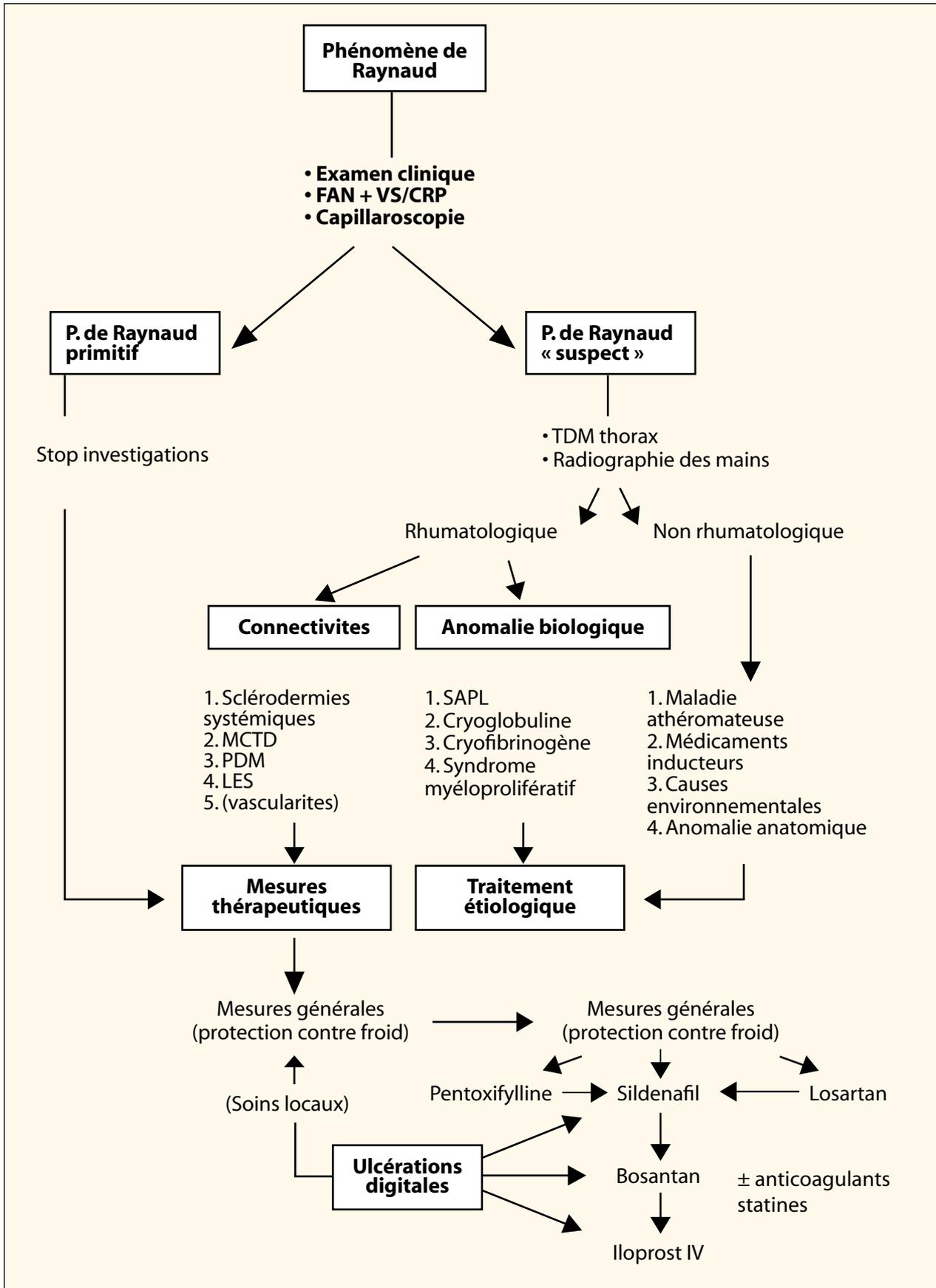


Figure 6 - Algorithme de prise en charge des phénomènes de Raynaud.

lement une efficacité dans le phénomène de Raynaud et la cicatrisation des ulcérations digitales : le **sildenafil** s'emploie à la dose de 50 mg x 2 par jour (16). Le **tadalafil** est utilisé à la dose de 20 mg/j. Son activité sur le phénomène de Raynaud a été jugée soit insuffisante après 4 semaines (17), soit supérieure au placebo (18) sur des petites séries avec cicatrisation des ulcérations digitales.

■ Traitements prometteurs

Parmi les produits prometteurs, citons les **inhibiteurs de Rho-kinase**, tels le fasudil, actif sur le vasospasme coronaire (19). La place des **anti-agrégants**, aspirine (75 à 81 mg/j) et dipyridamole, n'est pas clairement établie. Les **anticoagulants et les thrombolytiques** ne sont indiqués qu'en cas d'évènement ischémique aigu. Une petite étude pilote a souligné l'utilité d'une HBPM au long cours dans les phénomènes de

Raynaud sévères (20). Parmi les antioxydants et hypocholestérolémiant, le **probucol** (500 mg/j) diminue la fréquence et la sévérité du phénomène de Raynaud (21). La place de la toxine botulique péri-artérielle digitale reste à préciser (22).

TRAITEMENT CHIRURGICAL

Sa place est extrêmement limitée.

- **Lésion sténosante ou anévrysmale artérielle proximale** responsable d'un phénomène de Raynaud unilatéral. Les autres indications s'adressent aux formes sévères réfractaires au traitement médicamenteux.

- **La sympathectomie cervicale** est quasi-abandonnée devant les résultats très médiocres et une morbidité certaine. **La sympathectomie lombaire chimique ou chirurgicale** reste pratiquée pour les atteintes sévères des pieds. La sympathectomie péri-artérielle digitale implique un *stripping* de l'adventice des ar-

tères digitales et donne parfois des résultats immédiats spectaculaires, mais la récurrence à long terme est très fréquente.

Au total, la prise en charge du phénomène de Raynaud peut se résumer dans l'algorithme de la **figure 6**. La grande majorité ne nécessite qu'un bilan minimum et des conseils généraux de prévention. Les formes "suspectes" nécessitent une exploration plus exhaustive et des mesures thérapeutiques médicamenteuses associées faisant appel au premier chef aux inhibiteurs calciques dihydropyridiniques à doses croissantes, progressives. ■

Mots-clés :

Syndrome de Raynaud,
Prise en charge, Diagnostic,
Prévalence,
Traitement médicamenteux,
Traitement chirurgical,
Arbre décisionnel

► BIBLIOGRAPHIE

- Hirschl M, Hirschl K, Lenz M et al. Transition from primary Raynaud's phenomenon to secondary Raynaud's phenomenon identified by diagnosis of an associated disease: results of ten years of prospective surveillance. *Arthritis Rheum* 2006; 54 : 1974-81.
- Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon: a meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary diseases. *Arch Intern Med* 1998; 158 : 595-600.
- LeRoy EC, Medsger TA Jr. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10 : 485-8.
- Bakst R, Merola JF, Franks AG Jr, Sanchez M. Raynaud's phenomenon: pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59 : 633-53.
- Matucci-Cerinic M, Allanore V, Czirjak L et al. The challenge of early systemic sclerosis for the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) community. It is time to cut the Gordian knot and develop a prevention or rescue strategy. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 : 1377-80.
- Botzoris V, Drosos AA. Management of Raynaud's phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis. *Joint Bone Spine* 2010; 10.1016/j.jbbspin.2010.11.005.
- Baumhakel M, Bohm M. Recent achievements in the management of Raynaud's phenomenon. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6 : 207-14.
- Levien TL. Advances in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6 : 167-77.
- Thompson AE, Pope JE. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44 : 145-50.
- Goldberg J, Dlesk A. Successful treatment of Raynaud's phenomenon with pentoxifylline. *Arthritis Rheum* 1986; 29 : 1055-6.
- Vayssairat M. Controlled multicenter double blind trial of an oral analog of prostacyclin in the treatment of primary Raynaud's phenomenon. French Microcirculation Society Multicentre Group for the Study of Vascular Acrosyndromes. *J Rheumatol* 1996; 23 : 1917-20.
- Pope J, Fenlon D, Thompson A et al. Prazosin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 : CD000956.
- Dziedzic M, Denton CP, Smith R et al. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999; 42 : 2646-55.
- 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.
- Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004; 50 : 3985-93.
- Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, Bohm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 2005; 112 : 2980-5.
- Schiopu E, Hsu VM, Impens AJ, et al. Randomized placebo-controlled crossover trial of tadalafil in Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2009; 36 : 2264-8.
- Shenoy PD, Kumar S, Jha LK, et al. Efficacy of tadalafil in secondary Raynaud's phenomenon resistant to vasodilator therapy: a double-blind randomized cross-over trial. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49 : 2420-8.
- Masumoto A, Mohri M, Shimokawa H et al. Suppression of coronary artery spasm by the Rho-kinase inhibitor fasudil in patients with vasospastic angina. *Circulation* 2002; 105 : 1545-7.
- Denton CP, Howell K, Stratton RJ, Black CM. Long-term low molecular weight heparin therapy for severe Raynaud's phenomenon: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18 : 499-502.
- Denton CP, Bunce TD, Dorado MB et al. Probucol improves symptoms and reduces lipoprotein oxidation susceptibility in patients with Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38 : 309-15.
- Van Beek AL, Lim PK, Gear AJ, Pritzker MR. Management of vasospastic disorders with botulinum toxin A. *Plast Reconstr Surg* 2007; 119 : 217-26.