
CARBOTHÉRAPIE ET PHÉNOMÈNES DE RAYNAUD UN ESSAI CLINIQUE RANDOMISÉ EN DOUBLE INSU, MENÉ À ROYAT¹

Régine FABRY, Pascal MONNET, Jeannot SCHMIDT et Jean-Claude BAGUET

Royat

Communication présentée lors des Journées d'hydrologie et de climatologie médicales, Paris, 27 janvier 2006.

Introduction

Le phénomène de Raynaud est un trouble vasomoteur paroxystique dont la prévalence estimée se situe entre 6 et 10 % de la population générale. Sa pathogénie reste mal connue mais il se caractérise par un vasospasme intermittent des vaisseaux distaux des doigts et plus rarement des orteils [1]. Il peut être primaire ou secondaire à une maladie générale (connectivites) ou à une anomalie vasculaire localrégionale.

La carbothérapie thermique est dispensée à Royat mais également en Allemagne et en Autriche afin de traiter les pathologies vasculaires artérielles périphériques dont les phénomènes de Raynaud [2]. Elle consiste en l'application percutanée de dioxyde de carbone (CO₂) naturel contenu dans l'eau thermo-minérale pour une durée habituelle de trois semaines. Les effets microcirculatoires du CO₂ sont liés à une intensification de la circulation locale et régionale par dilatation des segments précapillaires et par ouverture de capillaires fonctionnellement fermés [3-7].

Les effets des thérapies médicamenteuses des phénomènes de Raynaud sont habituellement appréciés par des paramètres cliniques tels le nombre, l'intensité ou la durée des crises.

L'objectif du présent essai est de quantifier les modifications hémodynamiques lors de l'application locale de CO₂ naturel par examen laser Doppler (LDF) et examen ChronoThermodynamique (CT) et de les confronter à l'évaluation clinique ; cet essai randomisé en double insu compare deux durées d'application de CO₂ naturel : 18 jours, durée habituelle de la cure hydrominérale prise en charge par l'Assurance-maladie versus 9 jours, durée de séjour plus courte, afin de répondre scientifiquement à la demande de patients jeunes et en activité professionnelle pour lesquels il est difficile de séjourner annuellement trois semaines à Royat.

¹Article original publié dans *VASA*, 2005;vol 34, n° 2:93-100.

1. Matériels et méthodes

1.1. Patients

Les patients, sélectionnés sur la base du volontariat, ont donné leur consentement éclairé après information du déroulement de l'essai. Tous ces patients, âgés d'au moins 18 ans et habitant la région clermontoise afin d'être tous soumis au même topo-climat, devaient présenter un phénomène de Raynaud typique (phase syncopale), primaire ou secondaire (artériopathie digitale ou collagénose sans signes associés de vascularite), modéré selon la classification d'Allen et Brown (une à deux crises quotidiennes en période automno-hivernale). Un traitement médicamenteux spécifique ou non était autorisé à condition d'être pris de façon stable depuis au moins 4 semaines avant la carbothérapie et poursuivi pendant toute la durée de l'essai, soit 3 mois après la fin d'application du soin. Les critères de non-inclusion étaient toutes les autres causes de phénomène de Raynaud - médicamenteuse, toxique, traumatique, endocrinienne, vascularite, athérosclérose autre qu'athéromateuse - ainsi que ceux habituels à tout essai clinique. Pour les patients ayant bénéficié d'une carbothérapie thermale préalable, un délai de 8 mois depuis ce traitement était nécessaire pour l'inclusion dans l'essai. Ce protocole a été présenté et accepté par le Comité consultatif pour la protection des personnes dans la recherche biomédicale (Ccprb Auvergne).

Le calcul du nombre de patients nécessaires à l'étude a tenu compte d'évaluations cliniques antérieures [Hartmann et al.], en fixant pour objectif une réduction de 30 % du nombre de crises hebdomadaires (critère de jugement principal) chez nos patients. Ce nombre est de 92 pour un risque α consenti de 5 % et un risque β de 20 %. Tous les patients ont été vus lors d'une consultation de pré-inclusion 3 à 6 mois avant le début des soins. Quatre-vingt-onze patients seulement ont pu être inclus dans l'essai : il s'agissait de 14 hommes et 77 femmes d'âge moyen 49 ± 14 ans avec une ancienneté de leur pathologie de 14 ± 10 ans. Pour 79 d'entre eux, il s'agit d'un Raynaud primaire et pour les 12 autres, un Raynaud secondaire à une collagénose – sclérodermie ou CREST – chez 11 patients et une athérosclérose chez 1 patient. Les manifestations fonctionnelles sont décrites comme gênantes ou très gênantes par 90 % des patients et/ou douloureuses ou très douloureuses chez 30 % d'entre eux. Un traitement spécifique est prescrit chez 15 patients (vaso-actif pour 14 et inhibiteur calcique pour 1 seul patient).

Cet essai s'est déroulé sur deux années successives, durant les périodes automno-hivernales de septembre à fin février.

1.2. Randomisation

Cet essai monocentrique randomisait deux groupes de patients : groupe 1 (18 jours consécutifs de carbothérapie) et groupe 2 (9 jours de placebo puis 9 jours de carbothérapie).

1.3. Traitement

Le soin retenu était une application percutanée de dioxyde de carbone naturel sur peau préalablement humidifiée selon une technique validée [6] et utilisée par plusieurs pays

dans les insuffisances circulatoires artérielles périphériques [7]. Il se déroulait en 2 phases. La première humidifiait la peau du patient par immersion de ses deux avant-bras dans un manulve rempli d'eau du robinet (34-35°C) pendant 10 minutes [8]. La seconde phase consistait en un bain en atmosphère gazeuse saturée en vapeur d'eau à pression atmosphérique et à température constante (28 – 30 °C) de CO₂ naturel (traitement actif) ou d'air (placebo) délivré dans un manchon plastifié fermé par un lien non compressif en haut du bras. Le patient était assis dans un fauteuil relax, pour une durée d'application de 30 minutes. Seule la technicienne chargée de l'administration du bain gazeux connaissait l'attribution du traitement.

Le soin était administré quotidiennement pendant 18 jours consécutifs, excepté le dimanche, sur la période du 15 septembre au 30 novembre, à la même heure pour un même patient. Ainsi, les patients recevaient le principe actif ou le placebo de J₀ à J₊₁₀ ; le fluide gazeux était le CO₂ dans les deux groupes pour la période d'application J₊₁₁ à J₊₂₀.

1.4. Méthodes

L'évaluation comporte d'abord l'enregistrement des effets microcirculatoires consécutifs à une application locale de CO₂ au cours du temps, pour le flux sanguin et la vasomotricité par la méthode laser Doppler [9-12] et par un examen ChronoThermodynamique lequel mesure une réponse à un test au froid standardisé [13-15].

Le Laser-Doppler-Flow (LDF) – Perimed® PeriFlux 4001 Master - associe l'effet doppler à un faisceau monochrome cohérent de longueur d'onde 780 nm. Il permet de mesurer un flux microcirculatoire digital et la vasomotion (logiciel spécifique Perisoft®). La sonde laser Doppler était appliquée à l'aide d'un support non compressif sur la pulpe du doigt le plus atteint (doigt présentant les crises les plus gênantes ou les plus douloureuses selon le patient) et restait en place pendant toute la durée du soin. Les valeurs de flux et vasomotion ont été relevées sur une même durée de 5 minutes à l'état basal (5 minutes après la pose du capteur) et au cours du soin (+ 10 minutes et + 20 minutes après le début du soin). Cet examen a été réalisé 3 fois chez tous les patients (J₀, J₊₁₀ et J₊₂₀).

L'examen ChronoThermodynamique (CT) mesure la réponse à un test au froid standardisé. Un système d'acquisition des mesures (SAT 95®, Doppler) permet l'enregistrement et le stockage de températures issues de 10 capteurs thermiques placés à la pulpe digitale des doigts. L'examen comportait trois phases : une *phase 1* d'adaptation thermique (durée 10 minutes), puis une *phase 2* de refroidissement (durée 3 min pendant laquelle le patient plonge ses deux mains dans un bain d'eau d'adduction à température comprise entre 15°C et 16°C) et enfin une *phase 3* de récupération thermique (de durée maximale programmée de 32 minutes). Cet examen a été pratiqué à trois reprises (J₀, J₊₂₀, J₊₁₁₀) par le même investigateur dans des conditions identiques de température ambiante (24 ± 1°C) et à la même heure pour un même patient. Un logiciel d'analyse spécifique donnant le tracé des chronothermogrammes a permis le calcul des paramètres suivants : températures digitales à 4 temps d'examen (T1 dès la mise en place des capteurs, T2 après 10 minutes d'enregistrement, T3 à la fin de la phase de refroidissement et T4 en fin

d'examen), retard au réchauffement (temps nécessaire à la récupération des températures digitales initiales) et taux de récupération thermique final (rapport réchauffement/refroidissement). Ce test, pour des raisons techniques, n'a pu être réalisé que chez 1 patient sur 2. Parallèlement au déroulement de l'essai, un examen CT a été réalisé dans les conditions standard habituelles chez 8 patients exempts de problème vasculaire périphérique et d'âge comparable afin d'évaluer l'impact des modifications atmosphériques saisonnières sur la circulation cutanée. Ces enregistrements ont été effectués sur les périodes 15 septembre/15 novembre et en janvier.

L'évaluation clinique reposait sur le nombre de crises par unité de temps, la durée des crises (selon trois classes proposées : inférieure ou égale à 5 minutes, comprise entre 5 et 15 minutes ou supérieure à 15 minutes) et l'intensité de ces crises notée sur une échelle visuelle analogique de Huskisson [16]. Ces trois paramètres étaient notés par le patient lui-même sur une fiche de suivi à chaque temps d'évaluation : tous les jours de la semaine J₋₇ à J₋₁ précédant l'essai (évaluation 1), au cours du déroulement de l'essai de J₊₃ à J₊₉ et J₊₁₃ à J₊₁₉ (évaluations 2 et 3) et 3 mois après la fin d'application du soin, soit la semaine J₊₁₀₃ à J₊₁₀₉ (évaluation 4).

Pour chaque période d'évaluation, nous avons pris en compte le nombre total de crises, l'intensité de la crise ressentie comme la plus douloureuse et/ou la plus gênante, la durée de la crise la plus longue.

Tableau I : Mesure de la perfusion digitale au cours du traitement (groupe 1 : 18 jours CO₂ ; groupe 2 : 9 jours placebo + 9 jours CO₂).

	J 0	J + 10	J + 20
Groupe 1 (n = 43)	CO ₂	CO ₂	CO ₂
flux basal	114 ± 96	98 ± 92	98 ± 102
flux + 10 min	135 ± 97	114 ± 95	139 ± 110
flux + 20 min	95 ± 72	88 ± 92	96 ± 83
Groupe 2 (n = 44)	placebo	placebo	CO ₂
flux basal	127 ± 76	134 ± 102	99 ± 99
flux + 10 min	116 ± 94	99 ± 80	130 ± 70
flux + 20 min	96 ± 87	85 ± 85	100 ± 80

p : * 0.01 < p ≤ 0.05 ; ** 0.001 < p ≤ 0.01 ; *** p ≤ 0.001

1.5. Analyse statistique

Les valeurs des variables quantitatives sont exprimées par la moyenne et la déviation standard. Les tests statistiques utilisés sont : test du chi² pour les variables qualitatives, analyse de variance et test de Student pour les variables quantitatives et analyse de variance avec test de Newman-Keuls pour les comparaisons de variables qualitatives et quantitatives. Le seuil de significativité retenu a été : $p \leq 0.05$.

2. Résultats

L'exploitation des résultats a été réalisée par un investigateur n'ayant pas participé à l'essai clinique. Aucune différence statistiquement significative n'est observée pour les caractéristiques des 2 groupes à l'inclusion. Quatre patients sont perdus de vue. Aucun effet secondaire n'a été observé lors de l'application locale de CO₂ naturel.

2.1. Effets microcirculatoires

À l'inclusion (J₀), la perfusion digitale (*tableau I*) mesurée par le flux basal est comparable dans les deux groupes. Au premier jour de traitement, le flux augmente significativement ($p = 0,03$) dans le groupe 1, passant de 114 ± 96 (PU) à 135 ± 97 (PU) après 10 minutes d'application locale de dioxyde de carbone naturel tandis qu'aucune modification significative du flux n'est mesurée dans le groupe recevant le placebo. La variation de flux mesurée dans le groupe 1 à J₀ et à J₊₁₀ est significative ($p = 0,01$) et non modifiée dans le groupe 2. À J₊₂₀, une augmentation statistiquement significative ($p = 0,03$) du flux est enregistrée dans chaque groupe de patients.

La vasomotio n à l'état basal est comparable dans les 2 groupes lors des trois enregistrements LDF (*tableau II*). La vasomotio n mesurée après 10 minutes d'enregistrement à J₀, J₊₁₀ et J₊₂₀ augmente significativement ($p = 0,0001$) lors de l'application locale de la carbothérapie dans le groupe 1. Dans le groupe 2, il n'y a pas de variation lors de l'application du placebo. Par contre à J₊₂₀, la vasomotio n, après 10 minutes d'application de dioxyde de carbone naturel, augmente significativement ($p = 0,0001$). La vasomotio n après 10 et 20 minutes d'enregistrement est significativement différente ($p = 0,0001$) entre les 2 groupes à J₀ et J₊₁₀.

2.2. Chronothermométrie

Un examen chronothermodynamique a été réalisé chez 49 patients, 23 dans le groupe 1 et 26 dans le groupe 2, ainsi que chez 8 sujets en bonne santé apparente, indemnes de troubles vasculaires périphériques.

Les valeurs de températures cutanées digitales (*tableau III*) mesurées aux différents temps de l'examen (T1, T2, T3 et T4) ne diffèrent pas statistiquement entre les groupes 1 et 2, aux 3 examens réalisés à J₀, J₊₂₀ et J₊₁₁₀. Dans le groupe 2, ces températures ne diffèrent pas au cours du temps. Dans le groupe 1 recevant 18 jours de carbothérapie, il en est de même à l'exception des températures T4 entre J₊₂₀ et J₊₁₁₀ (de 21.2 ± 4.0 à 24.3 ± 6.4 ; $p = 0.02$). Le retard au réchauffement ne varie pas significativement entre les

Tableau II : Mesure de la vasomotion au cours du traitement (groupe 1 : 18 jours CO₂ ; groupe 2 : 9 jours placebo + 9 jours CO₂).

	J 0	J + 10	J + 20
Groupe 1 (n = 43)	CO ₂	CO ₂	CO ₂
vasomotion basale	2.1 ± 0.6	2.0 ± 0.6	2.3 ± 0.8
vasomotion + 10 min	3.0 ± 1.1	3.3 ± 0.8	3.6 ± 1.5
vasomotion + 20 min	2.8 ± 1.0	2.8 ± 1.0	3.6 ± 1.7
Groupe 2 (n = 44)	placebo	placebo	CO ₂
vasomotion basale	2.5 ± 1.0	2.1 ± 0.8	2.3 ± 0.7
vasomotion + 10 min	2.3 ± 0.6	2.0 ± 0.3	3.5 ± 1.3
vasomotion + 20 min	2.2 ± 0.4	2.1 ± 0.4	3.2 ± 0.9

p : * p = 0.0001

groupes 1 et 2 au cours du suivi. Dans le groupe 1, il augmente non significativement au cours de l'application du soin de carbothérapie entre J₀ et J₊₂₀, mais diminue de 25 % soit 7 minutes (p = 0.01) entre la fin de cure et J₊₁₁₀. Dans le groupe 2, la même tendance est observée – baisse de 3.1 minutes soit 11 % - mais de manière statistiquement non significative. Le taux de réchauffement n'est pas statistiquement différent entre les deux groupes suivis lors de l'application du soin. À distance de l'application, en période hivernale, ce taux est significativement plus élevé dans le groupe ayant reçu 18 jours de CO₂ comparé au groupe 9 jours (p = 0.03). L'augmentation du taux de réchauffement est de + 22.4 % dans le groupe 1 entre les évaluations initiales et à trois mois (p = 0.03) tandis qu'il reste stable dans le groupe 2.

Dans le groupe des 8 sujets indemnes de troubles vasculaires périphériques (*tableau IV*), les températures digitales cutanées décroissent au cours du temps. Entre septembre et janvier, la température en fin de test (T4) diminue significativement de 2.1°C (p = 0.01). Le retard au réchauffement s'allonge significativement de 5 minutes entre les mesures entre novembre et janvier (p = 0.01) tandis que le taux de réchauffement s'abaisse de 74.0 % à 53.6 % (- 20.4 % ; p = 0.0001) sur la même période d'observation.

2.3. Évaluation clinique

Le nombre de crises hebdomadaires (*tableau V*) relevées est comparable dans les deux groupes, après randomisation, avant l'application du traitement. Le nombre de crises est

Tableau III : Examen ChronoThermodynamique réalisé chez les patients (groupe 1, 18 jours de CO₂, n = 23 et groupe 2, 9 jours de placebo + 9 jours de CO₂, n = 26).

	J 0		J + 20		J + 110	
	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 1	Groupe 2
Températures digitales (°C)						
Début de test (T1)	25.5 ± 4.1	25.5 ± 4.1	24.5 ± 3.4	24.1 ± 3.1	24.2 ± 5.2	24.8 ± 4.7
Avant test au froid (T2)	25.3 ± 4.4	24.3 ± 3.8	24.1 ± 4.6	24.2 ± 3.8	24.6 ± 5.9	26.4 ± 5.3
Après test au froid (T3)	19.3 ± 1.9	18.8 ± 1.0	19.0 ± 1.9	18.6 ± 1.2	19.3 ± 2.5	19.4 ± 1.8
Fin de test (T4)	22.9 ± 5.2	21.2 ± 3.3	21.2 ± 4.0	21.1 ± 3.5	24.3 ± 6.4	22.3 ± 5.4
Retard au réchauffement (min.)	24.4 ± 11.8	27.5 ± 7.9	28.0 ± 8.9	27.7 ± 7.7	21.0 ± 12.0	24.6 ± 11.6
Taux de réchauffement (%)	49.9 ± 31.4	41.6 ± 31.2	47.2 ± 38.9	41.3 ± 32.4	69.6 ± 35.2	40.3 ± 35.6

p : * 0.01 < p ≤ 0.05 ; ** 0.001 < p ≤ 0.01 ; *** p ≤ 0.001

Tableau IV : Examen Chronothermodynamique chez un groupe de sujets indemnes d'acrosyndrome (n = 8)

	septembre (3 ^e semaine)	novembre (2 ^e semaine)	janvier (4 ^e semaine)
<i>Températures digitales (°C)</i>			
Début de test (T1)	28.9 ± 4.3	27.8 ± 4.5	25.5 ± 4.9
		↑ ** ↑	
Avant test au froid (T2)	30.3 ± 4.8	28.1 ± 5.3	27.6 ± 5.3
	↑ * ↑		
Après test au froid (T3)	20.6 ± 1.8	19.9 ± 2.1	19.4 ± 1.7
	↑ * ↑		
Fin de test (T4)	29.1 ± 4.6	27.5 ± 4.8	25.4 ± 5.8
	↑ * ↑		↑ * ↑
Retard au réchauffement (min)	12.6 ± 10.4	15.2 ± 11.7	20.2 ± 10.5
		↑ * ↑	
Taux de réchauffement (%)	82.8 ± 21.0	74.0 ± 26.9	53.6 ± 35.7
	↑ * ↑		↑ *** ↑

p : * 0.01 < p ≤ 0.05 ; ** 0.001 < p ≤ 0.01 ; *** p ≤ 0.001

majoré d'une crise par semaine dans chaque groupe en période hivernale (p = 0.01). L'intensité douloureuse des crises, mesurée sur une échelle visuelle analogique, est avant traitement de 40 ± 29 mm dans le groupe 1 et 36 ± 26 mm dans le groupe 2 (p = NS). Aucune différence significative n'apparaît au cours des deux durées d'application locale de CO₂ et en période hivernale entre les 2 groupes. L'intensité maximale des crises n'est pas significativement modifiée entre les évaluations automnales et hivernales pour chacun des groupes. La répartition de la durée des crises, selon les trois classes préalablement définies, est comparable statistiquement dans chaque groupe à chaque temps d'évaluation. Une tendance vers des durées de crises moins élevées en hiver, est relevée dans le groupe 1 (18 jours de carbothérapie) : 76 % des patients rapportant la survenue d'une crise d'une durée supérieure à 5 minutes contre 87 % dans le groupe 2.

3. Discussion

Le phénomène de Raynaud est un trouble vasomoteur fréquent avec toutefois des variations géographiques et climatiques notables [17,18] mais un tableau clinique typique,

Tableau V : Évaluation clinique à 4 reprises au cours de l'essai.Évaluation 1 : semaine J₋₇ à J₋₁Évaluation 2 : semaine J₊₃ à J₊₉Évaluation 3 : semaine J₊₁₃ à J₊₁₉Évaluation 4 : semaine J₊₁₀₃ à J₊₁₀₉

	Groupe 1 (18 jours CO ₂) n = 43	Groupe 2 (9 jours placebo + 9 jours CO ₂) n = 44
Nombre de crises / semaine / patient		
Évaluation 1	1.7 ± 2.5	2.2 ± 3.2
Évaluation 2	3.3 ± 3.8	2.7 ± 2.5
Évaluation 3	2.5 ± 2.8	2.7 ± 2.8
Évaluation 4	3.1 ± 3.0	2.8 ± 3.6
Intensité des crises (mm)		
Évaluation 1	40 ± 29	36 ± 26
Évaluation 2	37 ± 22	28 ± 23
Évaluation 3	34 ± 22	31 ± 24
Évaluation 4	37 ± 25	38 ± 25

Durée des crises : répartition exprimée en pourcentage de patients

(classe 1 : moins de 5 minutes, classe 2 : entre 5 et 15, classe 3 : plus de 15 min)

	classe 1	classe 2	classe 3	classe 1	classe 2	classe 3
Évaluation 1	18	30	10	13	25	25
Évaluation 2	13	30	33	19	35	23
Évaluation 3	18	33	18	27	35	19
Évaluation 4	20	43	23	8	37	25

sans équivoque [19] dont le retentissement fonctionnel est variable selon le propre vécu de la douleur du patient, le climat du lieu de vie, l'exposition au froid au plan professionnel, etc... Le traitement est avant tout médical et propose outre les classiques mesures de protection contre le froid, de nombreuses molécules [20] visant à diminuer le nombre et la sévérité des crises : vasodilatateurs, dérivés nitrés [21], inhibiteurs calciques [22-24], inhibiteurs sélectifs des α récepteurs post-synaptiques [25], inhibiteurs de l'enzyme de conversion [26] ou encore prostaglandines [27,28].

L'examen LDF montre une majoration significative de 18 % du flux sanguin cutané digital mesuré après 10 minutes d'application de carbothérapie dans le groupe 1, lors du

premier soin. Au même temps d'examen, aucune différence statistiquement significative n'est mesurée dans le groupe 2 sous placebo. Sous carbothérapie à J_{+20} , une augmentation comparable du flux sanguin est relevée dans les deux groupes (+ 41 % dans le groupe 1 et + 31 % dans le groupe 2). Ces variations de flux sont comparables à celles relevées par Schnizer [29]. Au cours du même examen, la vasomotio n à 10 minutes et 20 minutes d'exposition au dioxyde de carbone naturel est significativement majorée dans le groupe traité (+ 50 %) à chacune des trois évaluations. Dans le groupe placebo, l'administration d'un bain d'air ne modifie pas la vasomotio n à J_0 et J_{+10} tandis qu'à J_{+20} , l'application de CO_2 la majore dans des proportions analogues à celles du groupe 1. Une sommation des effets vasomoteurs est notée dans le groupe 1 (18 jours de CO_2) comparé au groupe 2 (9 jours). Au vu de ces résultats, cet examen objectif confirme sa sensibilité mesurant des effets sur l'amélioration de la perfusion et de la vasomotio n induite par le CO_2 naturel et sa reproductibilité donnant une réponse identique à chaque application de dioxyde de carbone.

L'examen ChronoThermodynamique appréciant l'adaptation fonctionnelle au froid, est apparu d'usage aisé, applicable chez tous les sujets dans des conditions standardisées. Les températures digitales cutanées mesurées juste avant le test au froid proprement dit (T2) ne diffèrent pas au cours du temps dans les 2 groupes de patients, mettant en évidence le respect de mêmes conditions d'examen tout au long de l'essai. Habituellement à visée diagnostique [13-15], nous avons utilisé ce test au froid standardisé comme méthode d'évaluation au cours d'application d'une thérapeutique et à distance. Il a permis d'objectiver chez les patients ayant reçu 18 jours d'application quotidienne de CO_2 -thérapie : un raccourcissement significatif du temps de réchauffement entre les tests réalisés en fin de traitement et à trois mois de distance, ainsi qu'une augmentation significative du taux de réchauffement, suggérant une meilleure adaptation au froid de ces patients en période hivernale. À l'inverse, dans le groupe de patients ayant reçu 9 jours seulement de traitement actif, les paramètres mesurés ne sont pas modifiés. Les tests effectués dans les mêmes conditions et selon la même périodicité chez le groupe de 8 sujets indemnes de troubles vasculaires périphériques, révèlent une évolution significative des données de cet examen avec les paramètres météorologiques. L'évaluation clinique dans cet essai s'est faite classiquement selon les critères communément utilisés lors des évaluations des traitements médicamenteux mais en respectant périodes automnale pour l'application du traitement et hivernale pour la rémanence des effets, les phénomènes de Raynaud étant l'archétype d'une pathologie météo-dépendante [17,30]. Le nombre de crises hebdomadaires est certes majoré dans chaque groupe en période hivernale mais seulement d'une crise, alors que leur intensité ne l'est pas et une tendance vers des durées de crises moins élevées en hiver, est relevée dans le groupe 1 (18 jours de carbothérapie).

Conclusion

Au cours de cet essai, l'examen laser Doppler nous a permis de mettre en évidence l'action du CO_2 naturel sur la perfusion et la vasomotio n et l'examen

ChronoThermodynamique l'action rémanente de la thérapeutique, 3 mois après son application. Cet essai nous a permis de confirmer l'absence d'effets secondaires de la carbothérapie d'application percutanée mais de souligner la difficulté d'objectiver une amélioration clinique des patients sur les trois paramètres subjectifs retenus classiquement. Ces paramètres ne nous apparaissant pas très pertinents dans les conditions de cet essai respectant le caractère météo-dépendant des phénomènes de Raynaud, les évaluations paracliniques objectives semblent indispensables dans l'évaluation de leur thérapeutique.

Bibliographie

1. Priollet P, Vayssairat M, Housset E. How to classify Raynaud's phenomenon? Long-term follow-up study of 73 cases. *Am J Med* 1987;83:494-8.
2. Hartmann B. Results of consensus-finding conference on carbon dioxide balneotherapy. *Z Phys Med Baln Med Klim* 1990;19:11-12.
3. Duling BR. Changes in microvascular diameter and oxygen tension induced by carbon dioxide. *Circ Res* 1973;23:370-6.
4. Ito T, Moore JI, Koss MC. Topical application of CO₂ increases skin blood flow. *J Invest Dermatol* 1989;93:259-62.
5. Komoto Y, Nakao T, Sunakawa M. Elevation of tissue PO₂ with improvement of tissue perfusion by topically applied CO₂. *Adv Exp Med Biol* 1985;222:637-45.
6. Savin E, Bailliart D, Bonnin Ph et al. Vasomotor effects of transcutaneous CO₂ in stage II peripheral occlusive arterial disease. *Angiology* 1995;46:785-92.
7. Hartmann B, Bassenge E and Hartmann M. Effects of serial percutaneous application of carbon dioxide in intermittent claudication : results of a controlled trial. *Angiology* 1997;48:957-63.
8. Klocke R, Gurtner G, Farhil L. Gaz transfer across the skin in man. *J Appl Physiol* 1963;18:311-6.
9. Hoffmann U. *Evaluation of flux motion*. In Belcaro GV, Hoffmann U, Bollinger A and Nicolaidis AN, editors, Laser Doppler. London : Med-Orion 1994;55-61.
10. Pollock F, Koman L, Smith B, Holden M, Russel G and Poehling G. Measurement of hand microvascular blood flow with isolated cold stress testing and laser Doppler fluxmetry. *J Hand Surg* 1993;18 A, 1:143-50.
11. Tenland T, Salerud E, Nilsson G and Akeöberg P. Spatial and temporal variations in human skin blood flow. *Int J Microcir* 1983;2:81-90.
12. Wollersheim H, Thien T. *The evaluation of Raynaud's phenomenon*. In Belcaro GV, Hoffmann U, Bollinger A and Nicolaidis AN, editors, Laser Doppler. London : Med-Orion 1994;103-17.
13. Bartelink M, Wollersheim H, Jansen R and al. Reproducibility of the Finger Cooling Test. *Microvasc Res* 1993;45:65-73.
14. Gautherie M, Meyer S, Bruy C and al. Examen chronothermodynamique informatisé des mains. Application à la détection précoce de la maladie professionnelle des vibrations. *Revue de Médecine du Travail* 1992;XIX,1:15-18.
15. Vayssairat M, Evenou P, Baudot N and al. A New Cold Test for the Diagnosis of Raynaud's phenomenon. *Ann Vasc Surg* 1986;1,4:474-8.
16. Huskisson EC. Occasional Survey, Measurement of Pain. *Lancet* 1974;9:1127-31.
17. Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC and al. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon : a 5 region comparison. *J Rheumatol* 1997; 24: 879-89.

18. Fabry R, Monnet P, Schmidt J, Normand B, Krummenacker W and Besancenot JP. Intérêt de l'étude des paramètres climatiques dans les phénomènes de Raynaud. Le cas de la région de Clermont-Ferrand en période automno-hivernale. *Climat et Santé* 2000;21:9-33.
19. Raynaud M. De l'asphyxie locale et de la gangrène des extrémités. Thèse, Paris, 1862.
20. Cerinic M, Generini S and Pignone A. New approaches to the treatment of Raynaud's phenomenon. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9:544-56.
21. Coppock JS, Hardman JM, Bacon PA, Woods LK, Kendall MJ. Objective relief of vasospasm by glyceryl trinitrate in secondary Raynaud's phenomenon. *Postgrad Med J* 1986;62:15-18.
22. Hachulla E, Devulder B. Antagonistes calciques et phénomène de Raynaud. *Thérapie* 1993; 48:707-11.
23. Kahan A, Amor B, Menkès CJ. La nicardipine dans le traitement du phénomène de Raynaud. *Rev Rhum* 1987;54:487-90.
24. White C, Phillips W, Abrahams L and al. Objective Benefit of Nifedipine in the Treatment of Raynaud's phenomenon. *Am J Med* 1986; 80:623-5.
25. Wollersheim H, Thien T, Fennis J, Van Elteren P, Van't Laar A. Double blind, placebo controlled study of prazosin in Raynaud's phenomenon. *Clin Pharmacol Ther* 1986;40:219.
26. Rustin MHA, Almond NE, Beacham JA. The effect of captopril on cutaneous blood flow in patients with Raynaud's phenomenon. *Br J Dermatol* 1987;117:751-8.
27. Pola P, Tondi P, Serrichio M, Favuzzi A and Gerardino L. New Prospects for the Treatment of Raynaud's phenomenon Using A Serotonergic S2 Receptor Antagonist (Ketanserin) and Stable Derivatives of Prostacyclin. *Angiology* 1993; 123-8.
28. Wigley PM, Wise RA, Siebold JR et coll. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double blind study. *Ann Intern Med* 1994;120:199-206.
29. Schnizer W, Erdl R, Schöps P and Seichert N. The effects of external CO2 application on human skin, microcirculation investigation by laser Doppler flowmetry. *Int J Microcirc Clin Exp* 1985; 4:343-50.
30. Watson HR, Rob R, Belcher G and Belch J. Seasonal variation of Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1999;26:1734-7.