

Physiopathologie du syndrome de Raynaud d'origine vibratoire

AUTEURS :

N. Lecomte, A. Aublet-Cuvelier, département Homme au travail, INRS

EN
RÉSUMÉ

Près d'un salarié sur cinq déclare être exposé aux vibrations au moins un quart de son temps de travail dans l'Union européenne. Le syndrome des vibrations main-bras susceptible d'en résulter est une pathologie complexe, dont la physiopathologie n'est pas encore totalement connue, associant des signes neurologiques, vasculaires et/ou ostéo-articulaires. Des travaux de recherche visent à mieux connaître la relation entre l'exposition aux vibrations main-bras et leurs effets sur les troubles angioneurotiques du membre supérieur, notamment le syndrome de Raynaud d'origine vibratoire, de façon à faire progresser la prévention des risques professionnels dans ce domaine. Cet article propose d'en faire une synthèse non exhaustive.

MOTS CLÉS

Vibration / Trouble musculo-squelettique / TMS / Phénomène de Raynaud / Syndrome des vibrations / Système main-bras / Pathologie ostéo-articulaire / Pathologie péri-articulaire

Dans l'Union européenne, près d'un salarié sur cinq déclare être exposé aux vibrations du système main-bras au moins un quart de son temps de travail [1].

En France, d'après l'enquête SUMER 2010, une proportion non négligeable de salariés est également concernée. L'une des pathologies secondaires à l'exposition du système main-bras aux vibrations est le syndrome des vibrations main-bras (SVMB) regroupant des atteintes vasculaires, neurologiques et ostéo-articulaires des membres supérieurs susceptibles d'être reconnues en France comme maladie professionnelle au titre du tableau n° 69 du régime général et n° 29 du régime agricole.

Les symptômes neurologiques évoquent ceux d'une neuropathie périphérique. Ils comprennent des paresthésies, une diminution de la sensibilité, une altération de la dextérité, voire une diminution de la force de préhension. Ils sont généralement plus sévères du côté de la main dominante. Ils précèdent souvent les symptômes vascu-

laires, peuvent s'y associer, mais évoluent indépendamment les uns des autres. La manifestation majeure des symptômes vasculaires est l'apparition d'un syndrome de Raynaud secondaire au niveau d'un ou plusieurs doigts, déclenché par une exposition au froid dont la crise typique se déroule en trois phases successives : une phase ischémique dite « blanche » correspondant à un vasospasme artériel, une phase cyanique dite « bleue » non systématique avec une stase capillaro-veinulaire et une phase hyperhémique dite « rouge » de reperfusion avec vasodilatation réactionnelle souvent douloureuse. Avec la progression de la maladie et la persistance de l'exposition vibratoire, la durée, la fréquence et la sévérité de la phase ischémique s'accroissent. Bien que le rôle des vibrations dans les lésions ostéo-articulaires soit controversé, la présence de kystes osseux a été observée sur les mains et poignets, mais également une fréquence accrue d'ostéo-arthrose du poignet ainsi que d'arthrose et d'ostéophytose du coude.

Physiopathologie du syndrome de Raynaud d'origine vibratoire

Le cadre réglementaire de la prévention des vibrations dans l'Union européenne est régi par la directive 2002/44/CE du 25 juin 2002. Elle définit notamment deux valeurs seuils d'exposition journalière : une valeur d'action ($2,5 \text{ m.s}^{-2}$) au-delà de laquelle l'employeur a l'obligation de mettre en œuvre des actions correctrices, de procéder à des évaluations régulières des niveaux vibratoires et d'engager une surveillance médicale appropriée ; une valeur limite (5 m.s^{-2}) à ne pas dépasser. Ces valeurs seuils se fondent sur la norme ISO 5349-2 qui fait elle-même référence à la norme ISO 5349-1, à l'origine de controverses depuis les années 1990 quant à la pondération en fréquence pour le filtrage de l'accélération. En effet, si le filtre de pondération est adapté pour prévenir les troubles ostéo-articulaires, il entraîne en revanche une sous-estimation des fréquences supérieures à 100 Hz, auxquelles sont pourtant exposés les salariés utilisant des outils à main vibrants et qui sont plus particulièrement impliqués dans les troubles angioneurotiques des membres supérieurs. L'un des axes de recherche suivi par l'INRS vise à développer des connaissances scientifiques afin de mieux évaluer les risques angioneurotiques associés à l'exposition aux vibrations main-bras, connaissances qui pourraient ensuite être utilisées, entre autres, pour faire évoluer le filtre de pondération fréquentielle de la norme ISO 5349-1 à des fins de prévention. C'est dans ce cadre que ce travail de synthèse des connaissances physiopathologiques a été réalisé. Il présente un bilan qui ne prétend pas être exhaustif et pourra être complété à l'aune des résultats des travaux en cours.

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

VASCULARISATION DU MEMBRE SUPÉRIEUR

Le membre supérieur est vascularisé par l'artère axillaire qui se poursuit par l'artère brachiale jusqu'au pli du coude. Elle se divise alors en deux branches principales qui parcourent l'avant-bras : l'artère radiale et l'artère ulnaire. Elles forment deux arcades palmaires, l'une superficielle et l'autre profonde, d'où émergent les artères métacarpiennes puis digitales qui vascularisent les extrémités des doigts où elles formeront en se divisant les artérioles puis le réseau capillaire digital. Le réseau veineux est en miroir du réseau artériel. On retrouve un réseau veineux superficiel et un réseau veineux profond qui forment toutefois un ensemble complexe avec de nombreuses ramifications variables selon les individus.

La microcirculation cutanée est assurée par des unités fonctionnelles constituées d'une artériole et d'une veinule reliées par un canal préférentiel d'où naissent les capillaires. La paroi de l'artériole qui assure le débit afférent est constituée de l'intima qui comporte l'endothélium, une couche cellulaire au contact du flux sanguin, puis de la média qui est particulièrement riche en fibres musculaires lisses et en fibres élastiques et enfin de l'adventice, composé essentiellement de collagène. Entre l'endothélium et la média existe une membrane souple et élastique, la limitante élastique interne. Un sphincter pré-capillaire fait la jonction entre le canal préférentiel et le capillaire et permet la régulation du flux sanguin. Le retour veineux est assuré par

les veinules post-capillaires. Le canal de Suquet, capable de court-circuiter le réseau capillaire entre artériole et veinule, comporte des facultés de vaso-constriction et de vaso-dilatation entraînant des variations de débit sanguin mises en jeu dans la thermorégulation.

INNERVATION DU MEMBRE SUPÉRIEUR

Le plexus brachial, destiné essentiellement à l'innervation motrice et sensitive du membre supérieur, est issu des nerfs spinaux de la 3^e vertèbre cervicale à la 1^{re} vertèbre thoracique. Il se compose de trois troncs nerveux qui donneront plusieurs nerfs et ramifications à l'épaule, au bras et à l'avant-bras. Au niveau de la main, on retrouve principalement les nerfs radial (extension de la main et du poignet), ulnaire (contribution à la préhension et aux mouvements latéraux des doigts) et médian (flexion de la main et des doigts et pronation). Leurs territoires d'innervation sensitive sont clairement définis anatomiquement.

Le système nerveux autonome (SNA) joue un rôle dans le SVMB. Échappant au contrôle volontaire de l'individu, il fait le lien entre les aires du système nerveux central qui régulent le milieu intérieur et des effecteurs spécifiques dont les vaisseaux sanguins. Les fibres du système nerveux autonome passent par des ganglions autonomes localisés à l'extérieur du système nerveux central. Les fibres pré- et post-ganglionnaires entrent en synapse dans les ganglions. Le SNA peut être divisé en deux parties : le système nerveux orthosympathique ou sympathique (SNS) et le système nerveux parasympathique (SNpS) ou vagal. L'augmentation de l'activité

du SNS est associée entre autres à une augmentation de la fréquence cardiaque, une vasoconstriction au niveau des organes viscéraux et des extrémités. La vasodilatation est passive, par diminution de l'action vasoconstrictrice. Les effets du SNpS sont globalement opposés à ceux du SNS. Toutefois, il n'y a pas d'innervation des vaisseaux sanguins par le système parasympathique. L'acétylcholine, sécrétée par les fibres pré-ganglionnaires au sein des ganglions autonomes des systèmes sympathique et parasympathique, joue un rôle de neuro-transmetteur. Les fibres post-ganglionnaires parasympathiques secrètent également de l'acétylcholine, tandis que c'est la noradrénaline qui joue le rôle de neurotransmetteur dans les fibres post-ganglionnaires sympathiques. Les informations captées par le milieu extérieur *via* des mécano-récepteurs (pour les vibrations) ou des nocicepteurs (pour la douleur) sont véhiculées par les fibres afférentes jusqu'au centre végétatif et provoquent une réponse. Différents types de récepteurs vasculaires sont situés à la surface des cellules musculaires lisses au niveau des membranes post-synaptiques. Les récepteurs α_1 et α_2 adrénergiques entraînent une vasoconstriction lors de la stimulation par la noradrénaline. On trouve également des récepteurs β_2 adrénergiques dont la stimulation entraîne une vasodilatation mais qui se situent sur la membrane pré-synaptique. Enfin, il existe des récepteurs sérotoninergiques dont l'activation par la sérotonine entraîne une vasoconstriction. Le SNA est sous le contrôle de l'hypothalamus qui joue un rôle majeur dans l'homéostasie du milieu intérieur.

PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME DE RAYNAUD D'ORIGINE VIBRATOIRE CHEZ L'HOMME

Les données histologiques concernant les effets des vibrations main-bras chez l'Homme émanent de différentes explorations fonctionnelles. Elles sont également issues de l'anatomopathologie à partir des biopsies de doigts réalisées sur des patients souffrant de syndrome de Raynaud d'origine vibratoire (SROV). L'hypothèse principale de la physiopathologie du SROV est celle d'un déséquilibre entre vasoconstriction et vasodilatation artérielle, déclenchant le syndrome de Raynaud, principale manifestation clinique angioneurotique. On retrouve des anomalies de la paroi des vaisseaux, de la régulation neurologique du tonus vasculaire et des médiateurs circulants. Ces différents mécanismes interagissent de façon complexe et restent encore à l'heure actuelle partiellement méconnus.

ANOMALIES STRUCTURELLES DES CAPILLAIRES

Chen et al. [2] ont étudié les caractéristiques de la capillaroscopie réalisée sur des mineurs d'or répartis en trois groupes : un groupe de 35 mineurs exposés de façon chronique aux vibrations main-bras et ayant développé un SROV, un groupe de 39 mineurs exposés aux vibrations main-bras mais indemnes de SROV et un troisième groupe de travailleurs non exposés. Des différences significatives ont été constatées quant aux caractéristiques morphologiques des capillaires selon les groupes. Des zones avasculaires ont été observées chez 74,3 % des

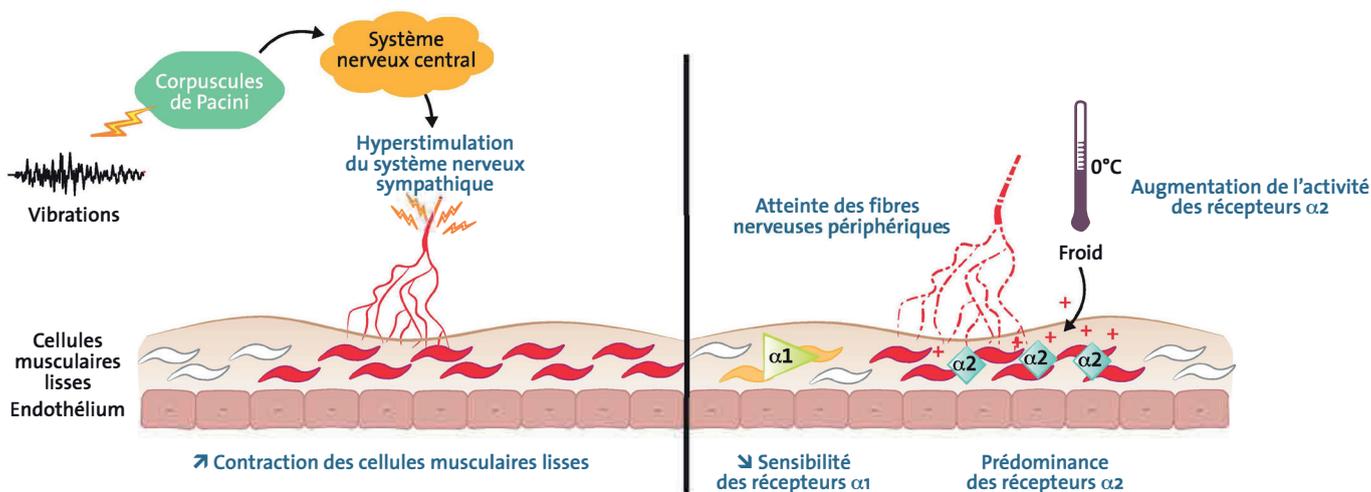
exposés atteints de SROV, 43,6 % des exposés sans SROV et 25,0 % des non-exposés. Le taux de participants présentant des micro-hémorragies était significativement plus important dans le groupe exposé aux vibrations et atteint de SROV (65,7 %) par rapport aux groupes exposés non atteints et des non-exposés (respectivement 7,7 % et 7,5 %). De même, la densité de capillaires était plus faible parmi les mineurs exposés aux vibrations et atteints de SROV que dans les autres groupes et le nombre de capillaires élargis était plus grand dans ce groupe. On observe également des boucles anormalement tortueuses sur les capillaires distaux des personnes souffrant du SROV [3]. Ces anomalies sont le témoin d'une microangiopathie organique digitale dont les mécanismes sont toujours méconnus.

Takeuchi et al. [4] ont mis en évidence trois principales anomalies structurelles sur 60 biopsies de doigts de 30 patients travaillant avec des outils vibrants (tronçonneuses et marteaux pneumatiques) et souffrant du SROV. La première anomalie constatée était une hypertrophie de la média des petites artères et artéoles résultant d'une augmentation du nombre de cellules musculaires lisses, réduisant la lumière vasculaire. La seconde anomalie était une démyélinisation des nerfs périphériques et une augmentation des cellules de Schwann et des fibroblastes, particulièrement au niveau du périneurium, entraînant une diminution de la vitesse de conduction nerveuse ainsi qu'un remodelage fibreux. Enfin, une augmentation du collagène dans le tissu conjonctif cutané a également été mise en évidence.

Physiopathologie du syndrome de Raynaud d'origine vibratoire

Figure 1

Déséquilibre du système nerveux autonome et atteintes des récepteurs alpha adrénergiques dans le syndrome de Raynaud d'origine vibratoire.



$\alpha 1$ = récepteur $\alpha 1$ adrénergique de la cellule musculaire lisse.
 $\alpha 2$ = récepteur $\alpha 2$ adrénergique de la cellule musculaire lisse.
 + = contraction des cellules musculaires lisses.

DYSFONCTIONNEMENT DU SYSTÈME NERVEUX

(figure 1)

DÉSÉQUILIBRE DU SYSTÈME NERVEUX AUTONOME

Le déséquilibre du SNA se traduirait par une hyperactivité orthosympathique éventuellement associée à une hypoactivité parasympathique [5]. L'hyperactivité du système orthosympathique est suspectée à partir de plusieurs symptômes présents dans le SROV. Au niveau local, on observe une augmentation des résistances vasculaires périphériques, une hypothermie des extrémités, mais aussi des troubles sudo-moteurs. Au niveau systémique, on a observé des phénomènes de vasoconstriction induits par le bruit, une variation des taux sériques ou urinaires des catécholamines [6], une réduction

de la variabilité du rythme cardiaque ou encore une variation de la durée de la systole [6]. Une exposition vibratoire peut déclencher chez des volontaires sains un phénomène vasospastique généralisé des quatre extrémités même si une seule main est exposée [7]. L'élément déclenchant de l'hyperactivité orthosympathique serait une hyperstimulation des corpuscules de Pacini [8], mécanorécepteurs situés dans la couche profonde du derme et sensibles aux vibrations entre 30 et 1 500 Hz. D'autres mécanorécepteurs sensibles à d'autres fréquences et amplitudes de vibrations pourraient être activés également. Peu d'études dans la littérature sont en faveur d'une hypoactivité du système parasympathique qui n'intervient pas à l'état basal dans la régulation du tonus vasculaire.

ATTEINTE DES RÉCEPTEURS ET NERFS TERMINAUX

Une affinité excessive des récepteurs nerveux efférents aux substances vasoactives lors d'un refroidissement local a été constatée et favoriserait ainsi l'augmentation des résistances vasculaires périphériques observée dans le SROV [5, 9, 10]. Ces récepteurs adrénergiques se situent à la surface des cellules musculaires lisses des parois vasculaires et sont la cible des catécholamines. Ces cellules musculaires lisses comportent 3 types de récepteurs : $\alpha 1$, $\alpha 2$ et $\beta 2$. Les récepteurs adrénergiques $\beta 2$ sont impliqués dans la vasodilatation tandis que les récepteurs $\alpha 1$ et $\alpha 2$ sont responsables de la vasoconstriction, les $\alpha 2$ étant plus particulièrement présents dans les petites artères et artérioles. Ils jouent vraisemblablement un rôle clé dans

la vasoconstriction sympathique cutanée [11]. Une diminution de la sensibilité des α_1 -adrénorécepteurs chez les personnes atteintes du SROV a été mise en évidence à partir de l'injection de phényléphrine qui stimule spécifiquement les α_1 -adrénorécepteurs [12]. Le flux sanguin mesuré par doppler était significativement plus bas chez les témoins par rapport aux personnes atteintes de SROV. L'utilisation d'une substance spécifique stimulant les α_2 -adrénorécepteurs a démontré que le froid augmentait leur activité [13]. La diminution de la vasoconstriction induite par le froid après utilisation d'un inhibiteur des α_2 -adrénorécepteurs est également en faveur d'une implication de ces récepteurs [5, 14]. La diminution de la vitesse de conduction nerveuse entre les doigts et le poignet observée chez des patients atteints de SROV serait vraisemblablement liée à des altérations structurales (démýélinisation, perte de fibres nerveuses...) observées notamment sur le modèle animal [15].

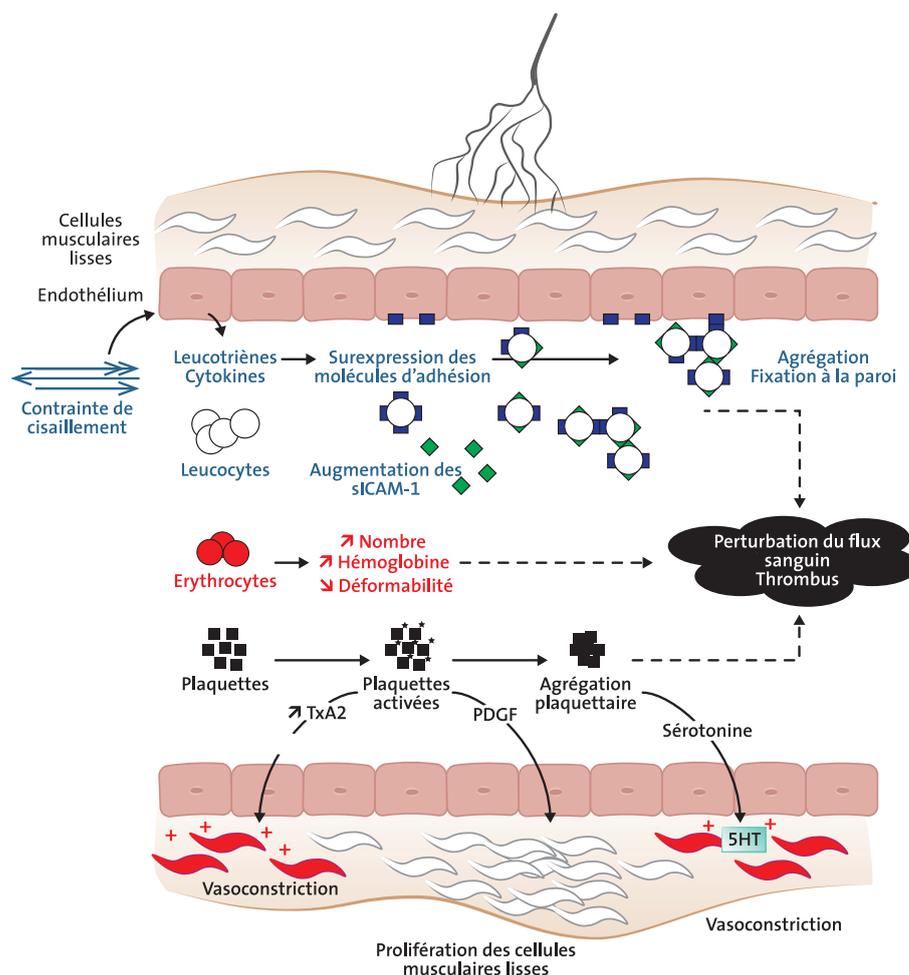
DYSFONCTIONNEMENT DE LA RÉGULATION VASOMOTRICE ARTÉRIOLAIRE (figure 2)

DOMMAGES ENDOTHÉLIAUX

Des lésions endothéliales induites par les vibrations ont été mises en évidence grâce à certains marqueurs. Ainsi, un taux plasmatique élevé de thrombomoduline (protéine de surface membranaire des cellules endothéliales) a été constaté chez les travailleurs exposés aux vibrations [5, 16, 17]. D'autres marqueurs ont également été mis en évidence comme l'augmentation plasmatique de la fibronectine (protéine de la matrice extracellulaire) ou du facteur von Willebrand

↓ Figure 2

Activation cellulaire dans le syndrome des vibrations main-bras (d'après Stoyneva [5]).



sICAM-1 = Molécules solubles d'adhésion intercellulaire de type 1,
 TxA2 = Thromboxane A2,
 TxB2 = Thromboxane B2,
 PDGF = Platelet-Derived Growth Factor,
 5HT = Récepteur sérotoninergique.

chez les travailleurs exposés aux vibrations [18].

DYSFONCTIONNEMENT ENDOTHÉLIAL

L'hypothèse d'une augmentation de la concentration sérique basale de l'endothéline-1 (ET-1), peptide vasoconstricteur sécrété par les cellules endothéliales, est avancée comme facteur de vasoconstriction dans le syndrome de Raynaud [19], en particulier d'origine vibra-

toire. Palmer et Mason [20] ont comparé le taux sérique d'ET-1 de salariés exposés aux vibrations et atteints de syndrome de Raynaud vs salariés exposés mais indemnes et salariés non exposés et indemnes, lors d'un test de provocation au froid. La concentration sérique moyenne et médiane d'ET-1 avant le test au froid était plus faible dans le groupe des sujets exposés et atteints de syn-

Physiopathologie du syndrome de Raynaud d'origine vibratoire

drome de Raynaud par rapport aux autres groupes. Le taux moyen augmentait dans tous les groupes après le test de provocation au froid mais il augmentait significativement plus chez les sujets exposés et atteints (entre 87 et 100 % selon la sévérité des troubles) par rapport aux autres groupes (environ 20 %). On retrouve des résultats identiques lors d'un test de provocation au froid auprès d'ouvriers forestiers exposés aux vibrations dont on compare les résultats avec des salariés de la même entreprise, non exposés. On constate une plus grande augmentation de la concentration salivaire d'ET chez les ouvriers forestiers exposés par rapport aux non exposés mais sans différence significative [21]. En revanche, contrairement à ce qui a été observé au niveau sérique, la concentration basale d'ET-1 salivaire chez les sujets atteints de syndrome de Raynaud (soit 11 % des exposés et 2 % des non-exposés) était augmentée par rapport aux sujets non atteints. D'autres substances vasoconstrictrices comme l'épinéphrine et la norépiphrine ont été retrouvées en concentration significativement augmentée au niveau plasmatique lors de tests de provocation au froid chez des personnes souffrant du SROV par rapport à des témoins sains [22].

DÉFICIT EN CGRP

Lors d'une exposition au froid chez des sujets sains, l'effet vasoconstricteur de l'ET-1 est contrebalancé par l'effet vasodilatateur du *Calcitonin Gene Related Peptid* (CGRP). Cependant, on observe dans le SROV une réduction importante du nombre de fibres nerveuses immunoréactives au CGRP au niveau vasculaire [23] et donc la prédominance de l'effet vasoconstricteur de l'ET-1. De plus, l'ET-1 participe

probablement à l'activation du système orthosympathique [24].

STRESS OXYDANT

Le stress oxydant pourrait également jouer un rôle dans le SROV par sa capacité à entraîner des dommages dus à l'oxydation, à neutraliser les effets myorelaxants du monoxyde d'azote (NO), à interférer dans sa production ainsi qu'à altérer son rôle dans la modulation du tonus vasculaire [25].

STRESS SECONDAIRE AUX CONTRAINTES DE CISAILLEMENT

En plus des mécanismes précédemment décrits, les sujets atteints de SROV présentent un stress cellulaire induit par les contraintes mécaniques de cisaillement. Une activation leucocytaire et plaquettaire a ainsi été démontrée *in vitro* [26], favorisant la perturbation du flux sanguin et l'apparition de thrombus. Ces résultats n'ont toutefois pas été confirmés *in vivo*.

VISCOSITÉ SANGUINE ET ACTIVATION CELLULAIRE (figure 2)

VISCOSITÉ

Une augmentation de la viscosité sanguine et plasmatique a été démontrée chez les travailleurs exposés par rapport aux non-exposés [5, 27]. Cette augmentation de la viscosité associée à la formation d'œdèmes au niveau local favoriserait la formation de phénomènes ischémiques locaux. Au contraire, certains auteurs ont mis en évidence une diminution de la viscosité sanguine chez les travailleurs exposés aux vibrations et l'expliquent comme un mécanisme de compensation visant à fluidifier la circulation sanguine afin de contrer les effets du vasospasme [5, 28].

ACTIVATION ÉRYTHROCYTAIRE

Une exposition aiguë aux vibrations augmente la perméabilité capillaire résultant probablement de lésions endothéliales induites par les vibrations, provoquant une hémococoncentration et une concentration de l'hémoglobine [5]. Une hypodéformabilité des érythrocytes a également été mise en évidence chez les salariés souffrant du SROV [29]. Ces éléments favorisent une agrégation érythrocytaire à l'origine d'une diminution significative du flux sanguin au niveau de la microcirculation périphérique [30].

ACTIVATION PLAQUETTAIRE

Les vibrations peuvent induire une activation plaquettaire [31] qui peut être mise en évidence par l'augmentation sérique du thromboxane A₂. L'activation des plaquettes engendre une libération de *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF) qui est un facteur de croissance pouvant être impliqué dans la prolifération des cellules musculaires lisses retrouvée dans le SROV [32]. Enfin, lors de l'agrégation plaquettaire, il y a libération de sérotonine qui engendre une vasoconstriction via les récepteurs 5HT des fibres postganglionnaires [5, 33]. L'agrégation plaquettaire participe à la formation de thrombus intravasculaires observés dans les formes les plus sévères du SROV.

ACTIVATION LEUCOCYTAIRE

Certains types de leucocytes circulent difficilement dans les capillaires, même en condition physiologique. En formant des structures rigides en s'agrégeant et/ou en se fixant à la paroi des capillaires, les leucocytes activés peuvent ainsi perturber le flux sanguin capillaire, en particulier lors de l'exposition aux vibrations [5, 34].

Lors du stress secondaire aux contraintes de cisaillement, des substances telles que les leucotriènes et les cytokines sont relarguées secondairement aux dommages endothéliaux. Ces médiateurs favoriseraient une surexpression des molécules d'adhésion sur la surface des cellules endothéliales et des leucocytes, favorisant ainsi leur fixation à la paroi vasculaire [5, 35]. De même, lors de la mesure du flux sanguin digital à la provocation d'une vasodilatation par nitroprussiate de sodium chez des patients atteints du SROV, il a été mis en évidence une augmentation de l'expression de molécules solubles d'adhésion intercellulaire (sICAM-1), suggérant ainsi une agrégation accrue des leucocytes lors du SROV [5, 36].

Il existerait également, chez les sujets atteints de SROV, une surproduction par les leucocytes du leucotriène B₄, substance agrégante et chemoattractive sur de nombreux leucocytes, contribuant ainsi aux anomalies de la microcirculation [5, 37].

FIBRINOLYSE

Les données de la littérature sont contradictoires sur les éventuelles modifications de la fibrinolyse dans le syndrome de Raynaud secondaire à une sclérodémie systémique [19]. De plus, il n'existe aucune donnée concluante concernant cette hypothèse dans le cadre du SROV.

AUTRES FACTEURS

TABAGISME

Il est reconnu que le tabac influence la pression artérielle et représente un facteur de risque cardiovasculaire majeur. La nicotine a également une action vasoconstrictrice périphérique. Une diminution de la

pression artérielle systolique digitale a été observée dans un groupe de fumeurs exposé aux vibrations, ce qui doublerait le risque de vasospasme artériel [38]. Le tabagisme est probablement un cofacteur du syndrome de Raynaud, mais ne représente pas un élément majeur de sa physiopathologie.

FACTEURS HORMONAUX

L'hypothèse d'un facteur hormonal est avancée face à la prévalence plus élevée du syndrome de Raynaud chez les femmes. Celles-ci seraient 9 fois plus atteintes que les hommes à âge équivalent, en phase pré-ménopausique. De même, les femmes bénéficiant d'un traitement hormonal substitutif œstrogénique après la ménopause sont plus souvent atteintes de syndrome de Raynaud que celles qui ne bénéficient pas d'un tel traitement. L'effet des œstrogènes se manifesterait *via* leur rôle thermo-régulateur (baisse de la température centrale). Ils accroîtraient l'expression des récepteurs de type α_2c adrénergiques des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire, ces récepteurs étant les seuls impliqués dans la vasoconstriction en réaction au froid et s'exprimant beaucoup plus chez les femmes que chez les hommes [11]. Des études complémentaires s'avèrent toutefois nécessaires pour établir un lien physiopathologique éventuel entre ces facteurs hormonaux et l'exposition aux vibrations main-bras.

CONNAISSANCES ACQUISES À PARTIR DU MODÈLE ANIMAL

L'utilisation d'un modèle animal permet d'observer les modifications histologiques précoces lors

d'une exposition vibratoire. La structure de la paroi des artères du rat est identique à celle des humains. De plus, le diamètre de l'artère centrale de la queue de rat s'est avéré comparable aux diamètres observés des artères de la main [39, 40]. Welcome et al. [41] ont démontré que la réponse biodynamique de la queue de rat pour des fréquences supérieures à 100 Hz était sensiblement la même que pour les doigts chez l'Homme. Le modèle expérimental de la queue de rat apparaît donc comme une approche pratique et raisonnable pour l'étude des effets histologiques des vibrations. La plupart des études évaluent les effets des vibrations à court terme. De rares études concernent les effets d'une exposition chronique aux vibrations.

VASOCONSTRICTION EN FONCTION DE LA PÉRIODICITÉ DE L'EXPOSITION

EFFETS STRUCTURELS ET FONCTIONNELS DE LA PÉRIODICITÉ DE L'EXPOSITION SUR LES VAISSEAUX ARTÉRIELS

Govindaraju et al. [42] ont montré qu'après 4 heures d'exposition aux vibrations en continu, les artères de la queue des rats analysées immédiatement après l'exposition montraient une diminution significative de leur lumière par rapport à des rats non exposés, signant une vasoconstriction. Celle-ci était toujours présente 24 heures après la fin de l'exposition aux vibrations en continu, tandis qu'une exposition intermittente aux vibrations de 10 minutes alternées avec 5 minutes de repos durant 4 heures n'entraînait pas de réduction significative de la lumière artérielle, que ce soit au décours immédiat de l'exposition ou 24 heures après.

Physiopathologie du syndrome de Raynaud d'origine vibratoire

Un groupe de rats a été exposé pendant 4 heures consécutives à 60 Hz et 49 m.s⁻² tandis qu'un second groupe l'était dans les mêmes conditions mais de façon répétée pendant 9 jours consécutifs [43]. Ces deux groupes ont été comparés à un groupe non exposé aux vibrations. Les coupes observées au microscope électronique montrent des signes de vasoconstriction avec une diminution de la lumière artérielle et l'apparition de vacuoles dans la média après un jour d'exposition pour le premier groupe de rats. Ces vacuoles sont limitées par une double membrane, ce qui fait penser que leur origine est cellulaire. Il s'agit de protrusions de la membrane cellulaire et du cytoplasme des cellules musculaires lisses adjacentes [43]. Elles sont absentes chez les rats non exposés. Après 9 jours consécutifs d'exposition aux vibrations, l'endothélium apparaît discontinu sur les coupes de queue de rats et la limitante élastique interne est endommagée. Celle-ci semble particulièrement sensible aux vibrations, quelle que soit leur fréquence, comme l'a montré l'étude de Curry et al. [44] qui a permis de mettre en évidence des lésions pour des fréquences vibratoires de 30, 60, 120 et 800 Hz pendant 4 heures.

FACTEURS INFLUENÇANT LA VACUOLISATION

La vacuolisation est influencée par la fréquence des vibrations, la durée et la périodicité de l'exposition et la température cutanée.

Afin de préciser les phénomènes de vacuolisation, une expérimentation a été réalisée par Curry et al. [45], impliquant trois groupes de rats : un groupe non exposé aux vibrations et deux groupes

exposés aux vibrations dont l'un était prétraité par nifédipine qui inhibe la contraction des cellules musculaires lisses en bloquant les chaînes de calcium membranaire. Les dommages de l'endothélium précédemment décrits sont significativement plus sévères dans le groupe de rats exposés aux vibrations mais non prétraités à la nifédipine, c'est-à-dire dont les mécanismes de vasoconstriction sont maintenus, par rapport aux rats exposés aux vibrations et prétraités à la nifédipine. Dans la même étude, on constate qu'en induisant pharmacologiquement une forte contraction des cellules musculaires lisses avec de l'épinéphrine, des vacuoles de structures identiques apparaissent. L'hypothèse d'un processus en deux étapes est posée. Les vibrations induiraient une vasoconstriction *via* le système nerveux autonome. Cette première étape favoriserait la constitution des vacuoles à partir des cellules musculaires lisses. Ensuite, l'action mécanique des vibrations sur les tissus aboutirait à une transformation des vacuoles avec trois issues possibles : une résorption par la cellule musculaire lisse, un détachement de la vacuole ou une fragmentation. Cette hypothèse a été vérifiée par l'expérimentation animale [46]. Concernant l'effet de la fréquence des vibrations, l'étude de Curry et al. [44] conclut à une augmentation significative du nombre de vacuoles au niveau de l'endothélium et de la média pour les groupes à 60 et 120 Hz, alors que ce n'est pas le cas pour les fréquences de 30 et 800 Hz.

Concernant la durée de l'exposition, Goenka et al. [47], ont démontré, chez des rats exposés aux vibrations à une fréquence de 125 Hz,

4 heures par jour, pendant respectivement 1, 5 et 10 jours, l'augmentation du nombre de vacuoles avec la durée d'exposition et comparativement à un groupe de rats non exposés. Ils disposaient toutefois d'un effectif faible par groupe (1 à 3 rats).

L'influence de la périodicité de l'exposition aux vibrations sur l'apparition des lésions a également été explorée par Govindaraju et al. [42]. Un groupe de rats exposés aux vibrations à 60 Hz, 49 m.s⁻² en continu pendant 4 heures, et un second groupe exposé durant 4 heures par cycles de 10 minutes en alternance avec 5 minutes de repos ont été comparés à un groupe de rats non exposés. L'analyse histologique pour chaque groupe est effectuée ensuite immédiatement pour la moitié des effectifs et 24 heures après la fin de l'exposition pour la seconde moitié. Lors de l'analyse immédiate, on trouve un nombre de vacuoles (endothéliales et au niveau des muscles lisses) plus important dans les groupes exposés en continu et par intermittence par rapport au groupe non exposé. Le nombre de vacuoles est toutefois plus élevé dans le groupe d'exposés en continu (49,6 +/- 11,4) par rapport aux exposés par intermittence (21,5 +/- 11,5). Après 24 heures, l'analyse microscopique montre que 48 % des vacuoles persistent dans le muscle lisse après une vibration en continu, alors qu'il n'y a pas de réduction du nombre de vacuoles endothéliales et musculaires lisses pour les exposés intermittents. Pour étudier l'influence de la température ambiante sur les effets des vibrations, un groupe de rats exposés à des vibrations de la queue à température ambiante est comparé à un groupe de rats exposés dans les mêmes condi-

tions mais avec la queue refroidie à 15 °C [48]. Sur les coupes histologiques, on observe plus de vacuoles dans le groupe de rats exposés aux vibrations à température ambiante. L'influence du froid sur la contraction des artères entre en contradiction avec ce résultat. L'hypothèse des auteurs est que la chaleur dégagée par l'exposition vibratoire des rats masque l'effet du froid.

LÉSIONS NEUROLOGIQUES

L'expérimentation de Govindaraju et al. [42] comporte une analyse au microscope électronique des axones myélinisés des nerfs de la queue de rat. Celle-ci a montré un élargissement et un délaminage de la gaine de myéline après exposition aux vibrations, que celle-ci soit en continu ou par intermittence. Les interruptions de myéline axonale étaient plus nombreuses après exposition intermittente (47,0 +/- 1,9 %) qu'en continu (28,6 +/- 1,7 %) aux vibrations, lors de l'analyse au décours immédiat. Mais 24 heures plus tard, le taux était inchangé pour le groupe exposé de façon intermittente alors qu'il avait augmenté à 36,2 +/- 5,7 % dans le groupe exposé de façon continue. Un œdème interstitiel était significativement plus important pour les exposés en continu au bout de 24 heures et pour les exposés par intermittence au décours immédiat et après 24 heures par rapport aux non exposés.

EFFETS DE L'EXPOSITION VIBRATOIRE PROLONGÉE

Krajnak présente notamment, dans sa revue de la littérature, les effets de l'exposition vibratoire chronique dans l'expérimentation animale [49]. Les expérimentations

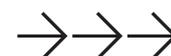
réalisées dans les années 70-80 avec des plates-formes vibratiles stimulaient une patte arrière des rats. On a observé une augmentation de la perméabilité vasculaire après 90 jours d'exposition à raison de 3 heures par jour à 50 Hz et 5 G d'accélération comparativement à un groupe exposé 60 jours dans les mêmes conditions. Une augmentation de la vasoconstriction des artères périphériques est observée dans un groupe de rats exposés 3 heures par jour à 50 Hz et 3,6 G pendant 90 jours. Une rupture de la limitante élastique interne, un épaissement de l'intima et une prolifération des cellules musculaires lisses artérielles sont rapportées après une exposition de 4 heures par jour pendant 90 jours à 60 Hz et 5 G. Des résultats identiques sont retrouvés après une exposition de 4 heures par jour pendant 30 jours à 5 G et 30 Hz ou 480 Hz avec une rupture de la limitante élastique interne dans les deux fréquences, une prolifération de collagène et de tissu élastique au niveau de la limitante élastique interne ainsi qu'un épaissement intimal [50].

CONCLUSION

Le SROV ressort d'une physiopathologie complexe dont la vision est incomplète à ce jour. La chronologie des événements n'est pas suffisamment connue en l'état actuel des connaissances et les interactions entre les différents facteurs lésionnels nécessitent la poursuite des investigations dans ce domaine. Il existe des lésions histologiques précoces dès les premières expositions comme l'a démontré l'expérimentation ani-

male. Les effets à plus long terme sont observés chez l'Homme et l'animal. La prudence s'impose par ailleurs s'agissant des analogies faites entre la physiopathologie du SROV, dont certains mécanismes spécifiques ont été identifiés (rôle des mécanorécepteurs sensibles aux vibrations par exemple), et le syndrome de Raynaud idiopathique et secondaire à d'autres facteurs. Les travaux engagés à l'INRS sont de nature à faire progresser les connaissances sur les effets de vibrations main-bras sur les troubles angioneurotiques du membre supérieur. Ils portent particulièrement sur les aspects vasculaires du SROV, dans l'optique d'établir une relation entre l'exposition aux vibrations et des effets physiopathologiques aigus et chroniques permettant à terme de définir une relation dose-effet en considérant différents paramètres d'influence (température, fréquence vibratoire, durée, périodicité...) et d'alimenter ainsi les pistes de prévention les plus adaptées en milieu professionnel.

POINTS À RETENIR,
BIBLIOGRAPHIE ET
POUR EN SAVOIR +
PAGES SUIVANTES



Physiopathologie du syndrome de Raynaud d'origine vibratoire

POINTS À RETENIR

- Près d'un salarié sur cinq en Europe déclare être exposé aux vibrations du système main-bras au moins un quart de son temps de travail.
- Le syndrome des vibrations main-bras (SVMB) regroupe des atteintes vasculaires, neurologiques et ostéo-articulaires des membres supérieurs.
- Le syndrome de Raynaud d'origine vibratoire (SROV), principale manifestation angioneurotique du SVMB associe des anomalies de la paroi vasculaire, un dysfonctionnement du système nerveux autonome à l'origine des troubles vasomoteurs et des anomalies des cellules et médiateurs circulants.
- Les expérimentations à partir du modèle animal ont permis de constater les effets histologiques précoces et à moyen terme de l'exposition aux vibrations sur les vaisseaux sanguins et le tissu nerveux.
- Les connaissances sur la physiopathologie du SROV nécessitent d'être approfondies de façon à définir des relations dose-effet en fonction de facteurs d'influence (fréquence vibratoire, durée et périodicité de l'exposition, température...).
- Les recherches complémentaires en cours permettront d'optimiser à terme les modalités de prévention en milieu professionnel.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 | PARENT-THIRION A, BILETTA I, CABRITA J, VARGAS O ET AL. - Sixth European Working Conditions Survey. Overview report. TJ-01-16-706-EN-N. Dublin : European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions (Eurofound) ; 2016 : 160 p.
- 2 | CHEN QS, CHEN GP, XIAO B, LIN HS ET AL. - Nailfold capillary morphological characteristics of hand-arm vibration syndrome : a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2016 ; 6 (11) : e012983.
- 3 | LITTLEFORD RC, KHAN F, HINDLEY MO, HO M ET AL. - Microvascular abnormalities in patients with vibration white finger. *QJM*. 1997 ; 90 (8) : 525-29.
- 4 | TAKEUCHI T, FUTATSUKA M, IMANISHI H, YAMADA S - Pathological changes observed in the finger biopsy of patients with vibration-induced white finger. *Scand J Work Environ Health*. 1986 ; 12 (4) : 280-83.
- 5 | STOYNEVA Z, LYAPINA M, TZVETKOV D, VODENICAROV E - Current pathophysiological views on vibration-induced Raynaud's phenomenon. *Cardiovasc Res*. 2003 ; 57 (3) : 615-24.
- 6 | BOVENZI M - Some pathophysiological aspects of vibration-induced white finger. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1986 ; 55 (4) : 381-89.
- 7 | BOVENZI M, GRIFFIN MJ - Haemodynamic changes in ipsilateral and contralateral fingers caused by acute exposures to hand transmitted vibration. *Occup Environ Med*. 1997 ; 54 (8) : 566-76.
- 8 | HEINONEN E, FÄRKKILÄ M, FORSTRÖM J, ANTILA K ET AL. - Autonomic neuropathy and vibration exposure in forestry workers. *Br J Ind Med*. 1987 ; 44 (44) : 412-16.
- 9 | PYYKKÖ I, STARCK J - Pathophysiological and hygienic aspects of hand-arm vibration. *Scand J Work Environ Health*. 1986 ; 12 (4) : 237-41.
- 10 | PYYKKÖ I, GEMNE G - Pathophysiological aspects of peripheral circulatory disorders in the vibration syndrome. *Scand J Work Environ Health*. 1987 ; 13 (4) : 313-16.
- 11 | FARDOUN MM, NASSIF J, ISSA K, BAYDOUN E ET AL. - Raynaud's phenomenon: a brief review of the underlying mechanisms. *Front Pharmacol*. 2016 ; 7 : 438.
- 12 | EKENVALL L, LINDBLAD LE - Is vibration white finger a primary sympathetic nerve injury? *Br J Ind Med*. 1986 ; 43 (10) : 702-06.
- 13 | CHOTANI MA, FLAVAHAN S, MITRA S, DAUNT D ET AL. - Silent alpha(2C)-adrenergic receptors enable cold-induced vasoconstriction in cutaneous arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000 ; 278 (4) : H1075-83.
- 14 | LINDBLAD LE, EKENVALL L - Alpha 2-adrenoceptor inhibition in patients with vibration white fingers. *Kurume Med J*. 1990 ; 37 (Suppl) : S95-99.
- 15 | SAKAKIBARA H, HIRATA M, HASHIGUCHI T, TOIBANA N ET AL. - Digital sensory nerve conduction velocity and vibration perception threshold in peripheral neurological test for hand-arm vibration syndrome. *Am J Ind Med*. 1996 ; 30 (2) : 219-24.
- 16 | TOIBANA N, KANAZUKA M, SHIGEKIYO T - High level of plasma thrombomodulin (TM) concentration and correlation with endothelin (ET)-1 in vibration-exposed patients. *Cent Eur J Public Health*. 1995 ; 3 (Suppl) : 40-42.
- 17 | KANAZUKA M, SHIGEKIYO T, TOIBANA N, SAITO S - Increase in plasma thrombomodulin level in patients with vibration syndrome. *Thromb Res*. 1996 ; 82 (1) : 51-56.

- 18 | POPE MH, JAYSON MI, BLANN AD, KAIGLE AM ET AL. - The effect of vibration on back discomfort and serum levels of Von Willebrand factor antigen: a preliminary communication. *Eur Spine J*. 1994 ; 3 (3) : 143-45.
- 19 | HERRICK AL - Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 ; 44 (5) : 587-96.
- 20 | PALMER KT, MASON H - Serum endothelin concentrations in workers exposed to vibration. *Occup Environ Med*. 1996 ; 53 (2) : 118-24.
- 21 | BOVENZI M, D'AGOSTIN F, RUI F, AMBROSI L ET AL. - Salivary endothelin and vascular disorders in vibration-exposed workers. *Scand J Work Environ Health*. 2008 ; 34 (2) : 133-41.
- 22 | HARADA N, MAHBUB MH - Diagnosis of vascular injuries caused by hand-transmitted vibration. *Int Arch Occup Environ Health*. 2008 ; 81 (5) : 507-18.
- 23 | GOLDSMITH PC, MOLINA FA, BUNKER CB, TERENGI G ET AL. - Cutaneous nerve fibre depletion in vibration white finger. *J R Soc Med*. 1994 ; 87 (7) : 377-81.
- 24 | DAMON DH - Postganglionic sympathetic neurons express endothelin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 1998 ; 274 (3 Pt 2) : R873-78.
- 25 | MÜNDEL T, HEITZER T, HARRISON DG - The physiology and pathophysiology of the nitric oxide/superoxide system. *Herz*. 1997 ; 22 (3) : 158-72.
- 26 | JEN CJ, MCINTIRE LV - Characteristics of shear-induced aggregation in whole blood. *J Lab Clin Med*. 1984 ; 103 (1) : 115-24.
- 27 | OKADA A, INABA R, FURUNO T, NOHARA ET AL. - Usefulness of blood parameters, especially viscosity, for the diagnosis and elucidation of pathogenic mechanisms of the hand-arm vibration syndrome. *Scand J Work Environ Health*. 1987 ; 13 (4) : 358-62.
- 28 | TORÉN K, BERG M, GUDMUNDSSON M, TARKOWSKI A - Rheological and immunological findings in dockers with vibration-induced white fingers. *Int Arch Occup Environ Health*. 1992 ; 64 (2) : 71-73.
- 29 | LACOMBE C, MOUTHON JM, BUCHERER C, LELIEVRE JC ET AL. - Phénomène de Raynaud et viscosité sanguine. *J Mal Vasc*. 1992 ; 17 (Suppl B) : 132-35.
- 30 | DURUSSEL JJ, BERTHAULT MF, GUIFFANT G, DUFAUX J - Effects of red blood cell hyperaggregation on the rat microcirculation blood flow. *Acta Physiol Scand*. 1998 ; 163 (1) : 25-32.
- 31 | KENT PJ, WILLIAMS GA, KESTER RC - Platelet activation during hand vibration. *Br J Surg*. 1994 ; 81 (6) : 815-18.
- 32 | PALMER RA, COLLIN J - Vibration white finger. *Br J Surg*. 1993 ; 80 (6) : 705-09.
- 33 | NOWAK J, BARREGÅRD L, BENTHIN G, GRANUNG G ET AL. - Thromboxane metabolite excretion in patients with hand-arm vibration syndrome. *Clin Physiol*. 1996 ; 16 (4) : 361-67.
- 34 | LAU CS, O'DOWD A, BELCH JJ - White blood cell activation in Raynaud's phenomenon of systemic sclerosis and vibration induced white finger syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1992 ; 51 (2) : 249-52.
- 35 | FISHER TC, MEISELMANN HJ - Polymorphonuclear leukocytes in ischemic vascular disease. *Thromb Res*. 1994 ; 74 (Suppl 1) : S21-34.
- 36 | KENNEDY G, KHAN F, McLAREN M, BELCH JJ - Endothelial activation and response in patients with hand-arm vibration syndrome. *Eur J Clin Invest*. 1999 ; 29 (7) : 577-81.
- 37 | SMITH MJ - Biological activities of leukotriene B₄ (isomer III). *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res*. 1982 ; 9 : 283-92.
- 38 | CHERNIACK M, CLIVE J, SEIDNER A - Vibration exposure, smoking, and vascular dysfunction. *Occup Environ Med*. 2000 ; 57 (5) : 341-47.
- 39 | STRAUCH B, DE MOURA W - Arterial system of the fingers. *J Hand Surg Am*. 1990 ; 15 (1) : 148-54.
- 40 | SOUZA FM, PADILHA AS, STEFANON I, VASSALLO DV - Differences in functional and structural properties of segments of the rat tail artery. *Braz J Med Biol Res*. 2008 ; 41 (5) : 416-23.
- 41 | WELCOME DE, KRAJNAK K, KASHON ML, DONG RG - An investigation on the biodynamic foundation of a rat tail vibration model. *Proc Inst Mech Eng H*. 2008 ; 222 (7) : 1127-41.
- 42 | GOVINDARAJU SR, CURRY BD, BAIN JLW, RILEY DA - Comparison of continuous and intermittent vibration effects on rat-tail artery and nerve. *Muscle Nerve*. 2006 ; 34 (2) : 197-204.
- 43 | CURRY BD, BAIN JL, YAN JG, ZHANG LL ET AL. - Vibration injury damages arterial endothelial cells. *Muscle Nerve*. 2002 ; 25 (4) : 527-34.
- 44 | CURRY BD, GOVINDARAJU SR, BAIN JLW, ZHANG LL ET AL. - Evidence for frequency-dependent arterial damage in vibrated rat tails. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*. 2005 ; 284 (2) : 511-21.
- 45 | CURRY BD, GOVINDARAJU SR, BAIN JLW, ZHANG LL ET AL. - Nifedipine pretreatment reduces vibration-induced vascular damage. *Muscle Nerve*. 2005 ; 32 (5) : 639-46.
- 46 | GOVINDARAJU SR, BAIN JLW, EDDINGER TJ, RILEY DA - Vibration causes acute vascular injury in a two-step process: vasoconstriction and vacuole disruption. *Anat Rec (Hoboken)*. 2008 ; 291 (8) : 999-1006.
- 47 | GOENKA S, PEELUKHANA SV, KIM J, STRINGER KF AL. - Dependence of vascular damage on higher frequency components in the rat-tail model. *Ind Health*. 2013 ; 51 (14) : 373-85.
- 48 | GOVINDARAJU SR, CURRY BD, BAIN JLW, RILEY DA - Effects of temperature on vibration-induced damage in nerves and arteries. *Muscle Nerve*. 2006 ; 33 (3) : 415-23.
- 49 | KRAJNAK K, RILEY DA, WU J, McDOWELL T ET AL. - Frequency-dependent effects of vibration on physiological systems: experiments with animals and other human surrogates. *Ind Health*. 2012 ; 50 (5) : 343-53.
- 50 | INABA R, FURUNO T, OKADA A - Effects of low-and high-frequency local vibration on the occurrence of intimal thickening of the peripheral arteries of rats. *Scand J Work Environ Health*. 1988 ; 14 (5) : 312-16.

POUR EN SAVOIR +

○ Vibrations transmises aux membres supérieurs. INRS, 2013 (www.inrs.fr/risques/vibration-membres-superieurs/ce-qu-il-faut-retenir.html).