

Ulcères de jambe. Prise en charge pratique et nouveautés.

Dr Patricia Senet.

Service de Dermatologie; UF de Dermato-Vasculaire
Hôpital Tenon, 75 020 Paris
01 56 01 79 74 ou 79 67
patricia.senet@aphp.fr

Facteurs pronostiques

Ulcères veineux : Facteurs pronostiques



- Critères de Margolis
 - Système de points (20 000 patients USA)
 - 1 point si surface > 10 cm²
 - 1 point si évolution > 12 mois

Points	% patients guéris à S24
0	66%
1	50%
2	33%

Margolis. Wound Repair Regen. 2004 ; 12 : 162.

Ulcères veineux : Facteurs pronostiques

- AOMI associée
- récurrence
- perte d'autonomie
- reflux et/ou obstruction poplitée

Chaby G. Dermatol Surg 2006;32:512-9

- Autres facteurs pronostiques: compliance à la compression, facteurs psycho-sociaux

Chaby G et le GAD. Br J Dermatol 2013

Ulcères artériels.

- Evaluation de l'ischémie +++
 - Index des Pressions Systoliques (pression à la cheville/pression humérale)
 - . Un IPS > 0,8 exclut l'origine ischémique
 - Pression d'orteil (pléthysmographie)
- Ischémie critique si :
 - P cheville < 50 mmHg ou P orteil < 30 mmHg
 - => nécessité d'un geste vasculaire
- Cicatrisation spontanée: 80% si P cheville > 80mmHg

Circulation 1991;84(4) 1S-26S

Bilans

Ce qui est nécessaire.

- Bilan vasculaire ++++
- Écho doppler veineux des membres inférieurs (recherche reflux et/ou obstruction)
- Écho doppler artériel ou angio-IRM des membres inférieurs
- prise des pressions distales (IPS)
- Phléthysmographie
- Artériographie en milieu spécialisé indispensable si
 - . ischémie critique
 - . mauvaise évolution locale d'un ulcère artériel ou mixte

- Bilan des facteurs de risque associés

*Br J Dermatol 1999; 141: 259-263
Vasa 1998;27:224-228*

Ce qui est souvent rentable (1).

- Bilan nutritionnel minimal
 - CRP, albuminémie, hémoglobinémie
- Vitamine C:
 - 42 patients vs 37 témoins, > 65 ans, même centre
 - Taux moyen de vit C: 23,9 vs 33,8 $\mu\text{mol/l}$; $p < 0,003$
 - Pas de déficit ($> 26 \mu\text{mol/l}$): 50 vs 78,4% ($p < 0,01$)
 - Déficit sévère ($< 6 \mu\text{mol/l}$): 26,2 vs 5,4% ($p < 0,01$)

Lazareth I. JMV 2007;32:96-9

Ulcère veineux / état nutritionnel

- Carence protéique: 41 pts vs 43 contrôles, prospectif 3 mois
 - . Hypoalbuminémie ($< 35 \text{ g/l}$): 27 vs 2% ($p < 0,001$)
 - . Syndrome inflammatoire: 31 vs 2% ($p < 0,001$)
 - . Anémie: 29 vs 12% ($p = 0,049$)
- } Non corrélés à taille et durée de la plaie
- Association indépendante de :
 - . Dénutrition protéique / aggravation de la plaie à 3 mois
 - . Syndrome inflammatoire / complications (infection et/ou hospitalisation)
 - En pratique
 - Supplémentation?

Legendre C, Senet P. J Vasc Surg 2008;48:688-93

Bilan: ce qui est utile.

- Biopsie: cancérisation ou diagnostic différentiel
 - RR = 5.8 (*Baldursson B et coll*)
 - systématique si rebelle au traitement bien conduit
 - 3 mois? 6 mois?
- Etude récente prospective sur 150 UDJ rebelles à 3 mois de traitement optimal:
 - \Rightarrow Dépistage plus précoce des carcinomes associés aux UDJ
 - \Rightarrow **Prévalence de l'ordre de 10% dans des centres spécialisés**
- D'autant que biopsie des plaies = geste non aggravant

P Senet et le GAD. Arch Dermatol 2012

Bilan: Allergologie

- 73 % des sujets porteurs d'UJ ont au moins 1 test +
- 3,65 tests + /patients en moyenne
- Corrélation du nb de tests +
 - avec la durée de l'ulcère,
 - pas avec l'étiologie ou la présence d'un eczéma péri-ulcèreux



Contact Dermatitis 2009;60:279-87
Ann Dermatol 1999;126:131-5
Arch Dermatol 2004;140:1241-1246
Br J Dermatol 2004;150:929-935*

Quels sont les produits sensibilisants ? (1)

- Produits finis « historiques »:
 - Biafine™ (15-16%) Cétavlon™ 9% Flammazine: rare (4-4,5%)
 - Antiseptiques: 20%
 - Corticostéroïdes: 8%
- Allergènes batterie européenne:
 - Baume du Perou (*Myroxylon pereirae*): 41%
 - Fragrance mix 1: 26,5%. Rajouter fragrance mix 2

*Ann Dermatol 1999;126:131-5
Arch Dermatol 2004;140:1241-1246
Contact Dermatitis 2009; 60:279-87
Br J Dermatol 2004;150:929-935*

Quels sont les produits sensibilisants ? (2)

- Pansements modernes:
 - Fréquents: Hydrogel avec PEG 10%
 - Rares:
 - Hydrocolloïde: 5 % (croise avec collophane). Série américaine (54 pts:11 %)
 - Alginate de calcium: 2 %
 - A rajouter à la batterie:sulfadiazine argentique, ibuprofène, CMC
- Contention:
 - Caoutchoucs (PPD, mercaptobenzothiazole, thiuram mix): 3-10 %
 - Diminution par interposition de gaze, privilégier coton ou microfibre, couleur chair

*Ann Dermatol 1999;126:131-5
Arch Dermatol 2004;140:1241-1246
Contact Dermatitis 2009; 60:279-87
B J Dermatol 2004;150:929-935*

Ce qui est rarement utile.

- Prélèvement bactériologique de surface (écouvillon)
 - Sauf pour connaître la flore hospitalière
- Bilan exhaustif de l' hémostasie
 - Sauf si thrombophilie familiale ou personnelle

*Ann Dermatol Vénérolog 1999;126:131-5
Dermatol Clin 1993;11:739-747*

Complications

Infections.

- Cellulite (= érysipèle), septicémie, ostéite, tétanos.
- **Erysipèle** =phénomènes inflammatoires (fièvre, douleur, absence de détersion, présence de pus, érythème de la peau périphérique, **retard de cicatrisation +++**)



*Adv Dermatol 1995;10:77-97
Phlebology 1999;52:393-7*

Colonisation

- =multiplication des micro-organismes dans la plaie sans invasion tissulaire (pas de fièvre, ni cellulite)



*Acta Chir Scand 1985;151:313-318
Adv Dermatol 1995;10:77-97
Phlebology 1999;52:393-7*

Altérations de la peau péri-ulcéreuse.

- **Dermite irritative:**
 - Souvent bien limitée
 - Pas de lésion à distance
 - Dessine le pansement
- **Macération**
- **Eczéma de contact**



Prise en charge médicale des ulcères de jambe

Place des antibiotiques.

- Per os ou IV, jamais par voie locale
- **Traitement des infections et pas des colonisations**
- Prise en charge d'un érysipèle:
 - Pénicilline G (IV: 10 à 20 M/j) ou amoxicilline (PO: 3 à 4,5 g/p)
 - ou Pyostacine (PO: 3 gr/j)
 - 10 à 20 jours
- Surveillance +++
- Hospitalisation si diabète et/ou ischémie

*Ann Dermatol Vénéreol 2000;127:336-40
Ann Dermatol Vénéreol 1997; 124:360-4*

Ulcère veineux / pentoxifylline

- Essais contradictoires
- Conférence de consensus peu claire
- Actualisation Cochrane: 11 essais contre placebo
 - 7 avec compression, 4 sans compression
 - Objectif: cicatrisation complète
 - Pentoxifylline + compression > placebo + compression RR=1,56 [1,3-2,24]
 - Pentoxifylline > placebo ou rien RR=2,25 [1,49-3,39]
 - Plus d'effet secondaires (gastro-intestinaux) RR= 1,56 [1,1-2,22]
- En pratique?
 - Efficacité en adjuvant ou non, mais faible.
 - Pentoxifylline ne remplace pas compression !

Jull A. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. Cochrane 2007;CD 001733

Ulcère veineux / simvastatine

- **Simvastatine**: effet sur la cicatrisation (stimulation angiogénèse et épithélialisation)?
- Essai simvastatine 40 mg/j x 10 sem
- 66 patients, UDJ veineux 36 cm2 environ, durée d'évolution moyenne: 3 à 4 ans
- Cicatrisation complète: 72 versus 32%
 - Mais p ?
 - Critères d'exclusion +++
 - Age 56 ans !!
 - Contention non précisée

Evangelista MTP, et coll. Br J Dermatol 2014

Ulcères artériels: traitements alternatifs

- **Thérapie génique**:
 - Etudes phase 1 ou 2
 - Etudes randomisées:
 - . TALISMAN: NVFGF-1: 120 patients
 - Décès 23.2 vs 11.8% (NS)
 - Amputations: 34 vs 16% (p=0.001)
 - Résultats en cours de confirmation par l'étude TAMARIS
 - . HGF: NS pour cicatrisation ou amputations
- **Thérapie cellulaire**:
 - Etudes ouvertes
 - Cellules autologues mononuclées médullaires
 - Cellules mononuclées périphériques + G-CSF
 - Cellules souches mésenchymateuses



*Töngers J. Circulation 2008;118:9-16
Emmerich J. Presse Med 2008;4:234-41
Bura A. Cytotherapy 2014.*

Traitement local: nouveautés

Détersion manuelle

- Analyse rétrospective, 312 744 plaies (26% ulcères veineux; majoritaire); 150 000 patients.
 - Plus les détersions sont rapprochées (< 1 semaine d'intervalle), plus délai de cicatrisation court quelle que soit nature de la plaie (avec délai variable selon nature des plaies)
 - Détersions agressives...modalités?

Wilcox JR. JAMA Dermatol 2013

Flashes « actualités » (1): la fin du bio ?

Larval therapy for leg ulcers (VenUS II): randomised controlled trial

Jo C Dumville, research fellow, Gill Worthy, trial statistician, J Martin Bland, professor of health statistics, Nicky Cullum, professor, deputy head of department, Christopher Dowson, professor, Cynthia Iglesias, senior research fellow, Joanne L Mitchell, research scientist, E Andrea Nelson, reader in wound healing and director of research, Marta O Soares, research fellow, David J Torgerson, professor, director of York trials unit on behalf of the VenUS II team
BMJ 2009; 338:b773



Cost effectiveness analysis of larval therapy for leg ulcers
 Marta O Soares, research fellow, Cynthia P Iglesias, senior research fellow, J Martin Bland, professor of health statistics, Nicky Cullum, professor, deputy head of department, Jo C Dumville, research fellow, E Andrea Nelson, reader in wound healing and director of research, David J Torgerson, professor, director of York trials unit, Gill Worthy, trial statistician on behalf of the VenUS II team
BMJ 2009; 338:b825



Maggot Therapy for Wound Debridement A Randomized Multicenter Trial

Kristina Opletalová, MD; Xavier Blaizot, PhD; Bénédicte Mourougé, RN; Yannick Chêne, MS; Christian Creveuil, PhD; Patrick Combemale, MD; Anne-Laure Laplaud, MD; Ingrid Sohyer-Lebreuilly, MD; Anne Dompormartin, MD, PhD
Arch Dermatol. Published online December 19, 2011.

Topical Negative Pressure / plaies chroniques

- Plaies chroniques:
 - Pas de réduction significative du délai de cicatrisation complète
 - Diminution de 1 à 10 jours /contrôles pour chirurgie secondaire de fermeture
 - Plus de complications (infectieuses)
- Pas plus coûteux mais pas plus efficace (dans système anglo-saxon de soins)
- Peu de données sur douleur et QDV
- En pratique?
 - avant chirurgie reconstructrice
 - avant greffe
 - Plaies aiguës traumatiques ou post chirurgie (transmétatarsienne)

Ubbink DT. Cochrane Database System 2008- CD001898
 Ubbink DT. Br J Surg 2008; 95:685-92
 HAS 2010

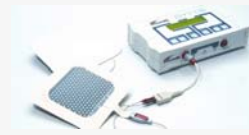


Flashes « actualités » (2): ...l'encadrement de la TPN

HAS
 HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
 SON USAGE DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ
 Traitement des plaies par pression négative (TPN) : des utilisations spécifiques et limitées

<p>Ulcères de jambe nécessitant une greffe cutanée</p>	<ul style="list-style-type: none"> Utilisation : après traitement étiologique, sur une plaie résistante au traitement local bien conduit et suffisamment prolongé (3 à 6 mois pour un ulcère veineux), en vue d'un geste de couverture chirurgicale par greffe cutanée. Alternative : cicatrisation dirigée.
<p>Escarres de stade 3 ou 4 dans l'objectif d'un geste de couverture chirurgicale</p>	<ul style="list-style-type: none"> Utilisation : sur une plaie résistante au traitement général et local bien conduit, en vue d'un geste de couverture chirurgicale (greffe ou lambeau). Alternative : cicatrisation dirigée.
<p>Plaies du pied diabétique avec perte de substance étendue et/ou profonde</p>	<ul style="list-style-type: none"> Utilisation : sur une plaie non ischémique ou après revascularisation efficace, après prise en charge d'une éventuelle infection de l'os ou des parties molles et après détersion ou parage – usage temporaire après un traitement général et local bien conduit. Alternative : cicatrisation dirigée avec mise en décharge.

Flashes « actualités » (3): ...l'offensive de l'électrostimulation



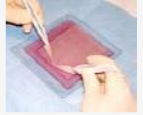
- Augmenterait angiogénèse, migration KC et FB
 -Diminuerait inflammation
- Problème de l'évaluation clinique dans les plaies chroniques *Ennis WJ. Plast Reconstr Surg 2011*
Junger M. Wound Rep regen 2008

Cultures cellulaires (1)

- **Technique commune**
 - Prélèvement par biopsies ou follicules pileux
 - 3 à 6 semaines de culture en bio-réacteurs
 - Livraison sur
 - support inerte (Epibase™, Epidex™, Epicel™)
 - matrice acide hyaluronique (Laserskin™),
 - spray de fibrine (BioSeed S™), polymère (Transcell™)
- **Problèmes:** Absence de composant dermique (brûlures, plaies chirurgicales); coût
- **Avantages:** Applications répétées sans re-prélever

Cultures cellulaires (2)

- **Kératinocytes autologues**
 - Epibase™ / UDJ et angiodermite nécrotique
 - Epidex™ /UDJ: équivalent à une greffe en pastilles
 - BioSeed®-S: KC autologues + thrombine/ fibrinogène, fibrine, plasminogène, F XIII (seringue double chambre)
 - 225 patients: déterision puis 3 applications max en 3 mois + compression Profore®
 - Cicatrisation complète: 38,3 vs 22,4 % (p =0,01)
 - Délai cicatrisation complète: 158 j vs >201 (p<0,001)
 - Meilleurs résultats si UDJ > 12 mois et taille > 10 cm²
 - Effets d' un caillot de fibrine seul?
 - **Kératinocytes + fibroblastes allogéniques**
 - 205 patients, efficace sur réduction surface à S 12 vs véhicule seul (0,5 x10⁶ cellules/ml tous les 14 j). Plaies 5 à 6 cm²
- Kirsner RS. Lancet 2012*
- **En pratique?**



L'avenir? ...Thérapie cellulaire / cellules souches

- Cellules souches mésenchymateuses médullaires
- Multipotentes (os, graisse, muscle etc), Phénotype mésenchymateux et non hématopoïétique
 - CD34-, CD 45-, CD 44+, CD29+, CD105+, CD166+
- Prélevables (aspiration MO 35-50 ml ou lipoaspiration), cultivables
- Applicables sur plaies aiguës ou chroniques dans spray de fibrine
- Capables :
 - De coloniser la plaie
 - De produire de nouvelles fibres élastiques
- **En pratique?** Essai européen dans les années à venir

Falanga V. Tissue Eng 2007;13:1299-1312
Wu Y. Wound Rep Regen 2007;15:518-26

L'avenir?... Thérapie cellulaire? (1)

- **Apligraf®**
 - Substitut cutané allogénique : compartiment dermique et compartiment épidermique
- Arch Dermatol 1998; 134:293-300*
- Problème de commercialisation (rentabilité)



Conclusion...

Traitement étiologique !!!

