

Ulcères de jambe et Drépanocytose

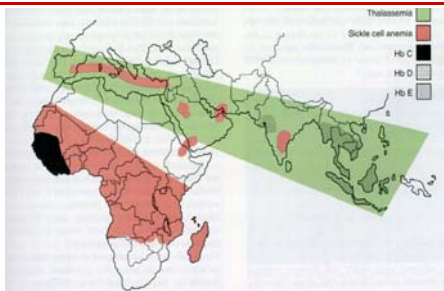
DU Plaies et Cicatrisations.
15 mai 2018

Eléna Foïs
Unité des Maladies Génétiques du Globule Rouge
Hôpital Henri Mondor, Créteil

La drépanocytose

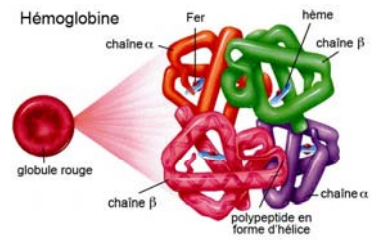
- Problème de santé publique en France métropolitaine et des DOM-TOM
- La drépanocytose est la **1ère maladie génétique** en France parmi les maladies dépistées à la naissance. 12 à 20 000 drépanocytaires en France.
- Maladie autosomique récessive, anémie hémolytique corpusculaire.
- La drépanocytose en métropole en 2010 a une fréquence de 1/2364 nouveau-nés atteints pour la totalité des naissances, 1/794 sur une population ciblée .
- En Ile de France la fréquence est de **1/892** sur la population générale, 1/514 sur une population ciblée.

Epidémiologie



Répartition dans pays d'endémie palustre:
Mode de protection relative contre le paludisme

L' HÉMOGLOBINE

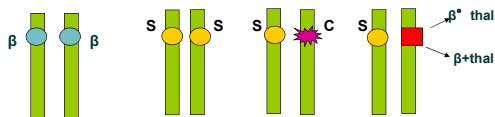


Hémoglobine majoritaire chez l'adulte: **Hémoglobine A**

Syndromes **drépanocytaires**:

Maladies touchant le gène **Bêta** de l'hémoglobine (chromosome 16): anomalies **Qualitatives** (mutation S ou C) ou **quantitatives** (beta thalassémie).

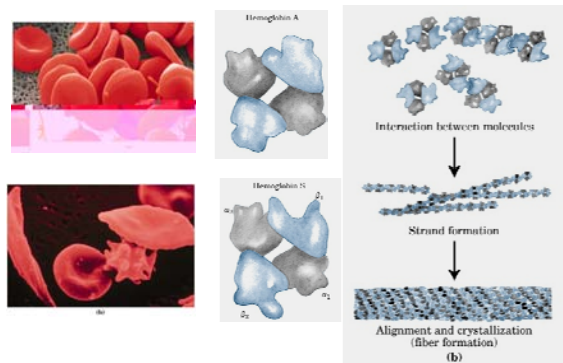
Les syndromes drépanocytaires majeurs

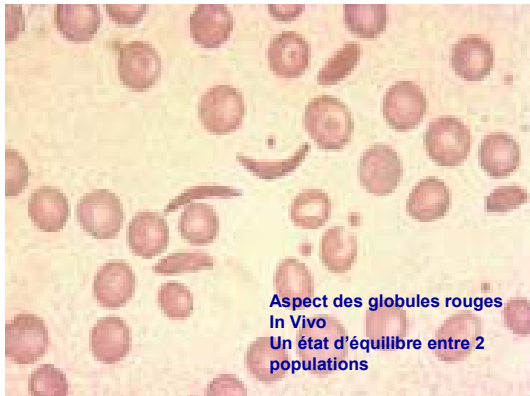


Sujet malade:
-homozygote SS
-hétérozygote SC
-hétérozygote S° βthal
-hétérozygote Sβ+thal
-AS Antilles

Sujet non malade:
-hétérozygote AS
-hétérozygote AC
-A β thalassémie

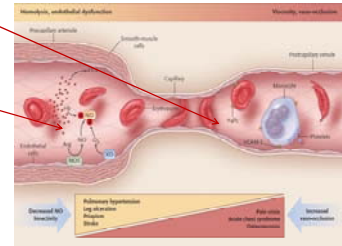
La drépanocytose: maladie de l'Hb



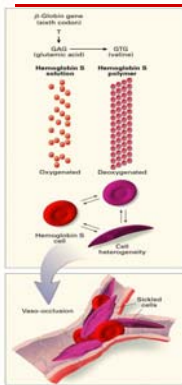


Physiopathologie

- Adhérence du GR à l'endothélium
récepteurs sous-endothéliaux
récepteurs GR
stimulation adrénergique
- Disponibilité du NO
Hb libre capte le NO et sa biodisponibilité diminue
- Rôle d' Hb F (persistance de L' Hb F)
- Échanges ioniques
Canal de Gardos
Canal Kd



Physiopathologie



Anémie hémolytique chronique

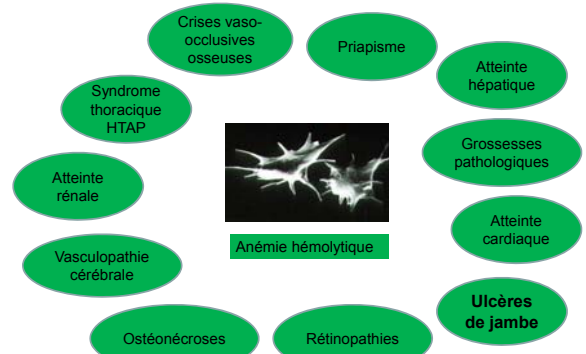
+

Complications vaso-occlusives

Aiguës

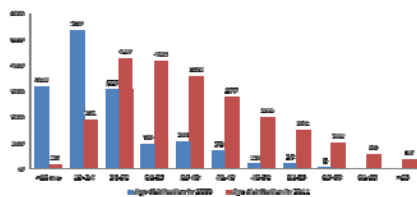
Chroniques

Manifestations cliniques



Espérance de vie

- L'espérance de vie augmente régulièrement avec l'amélioration de la prise en charge. De 18 ans en moyenne à 36 ans en 20 ans.
- il n'existe pas de facteurs prédictifs de sévérité
- Qualité de vie variable



Ulcères de jambe drépanocytaires

- Ulcère d'origine microvasculaire

- Prévalence variable:
 - 1% en Arabie Saoudite
 - 7 à 13% en Afrique
 - 30 à 73% en Jamaïque
 - 14 à 18% en Europe/EU

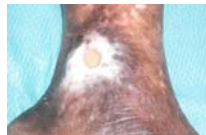


- 10 fois plus fréquents que ds la population générale.
- Surviennent spontanément ou après traumatisme
 - Traumatisme mineur (60%) : piqûre d'insecte, prurit, excoriation
 - Injection intraveineuse

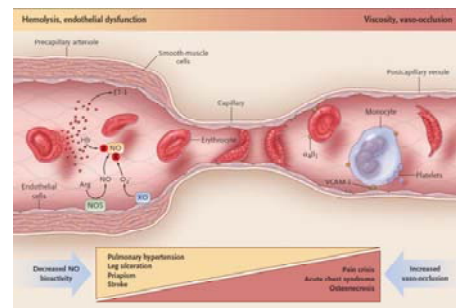
Marti et al, cochrane 2014, Altman et al, IWJ 2016, Minniti et al, AJH 2016.



Cicatrisation pathologique



Physiopathologie



Gladwin et al. NEJM 2008

Physiopathologie

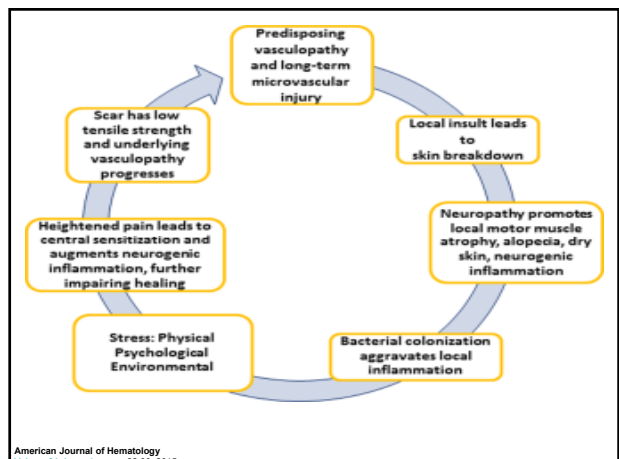
• Facteurs généraux

- Polymorphisme HLA
- Altération de production du NO
- Diminution ATIII, élévation facteur VIII etc..
- Augmentation ICAM 1, IL1 beta etc...

• Facteurs locaux: vasculopathie.

- Vaso occlusion et « hypertension veineuse »
- Dysfonction endothéliale et altération paroi vasculaire
- Vasoconstriction locale
- Hypercoagulabilité locale et microthrombi.
- Inflammation chronique
- Neuropathie II à la vasculopathie.
- Colonisation bactérienne

Marti et al. cochrane 2014, Altman et al. IWJ 2016, Minniti et al. AJH 2016
Alavi et al. UWE 2015, Gladwin et al. NEJM 2008



American Journal of Hematology
Volume 91, Issue 1, pages 22-30, 2015

Caractéristiques

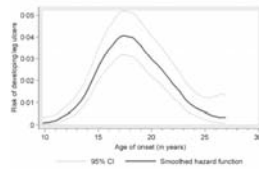
- Ulcère du sujet jeune (jeune adulte)
- Localisation: **tiers inférieur de jambe**, Malléoles internes et externes, tendon d'Achille.
- **Phase prodromique**: douleur ou dysesthésie.
- Peu profonds, fibrineux, pas de nécrose
- Taille variable, unique ou multiple
- Dououreux ++
- Cicatrisation **16 fois plus lente** que les autres ulcères et taux de récurrences élevés: **mais ne dépendrait que de la taille et de la durée de l'ulcère** (Senet et al, BJD, 2016)
- Handicap fonctionnel+++

Caractéristiques (2)

- **Plusieurs profils cliniques**:
 - La majorité: un seul ulcère, ou une récurrence courte lors de périodes de stress
 - Ou petits ulcères récidivants tous les 6 mois à un an pdt qq années.
 - Une minorité: ulcères persistants de longues années
- Globalement profil **HYPERHEMOLYTIQUE**
 - **Hb plus basse**
 - **LDH élevés**
 - **Association priapismes, atteinte rénale, HTAP, moins de crises**

Facteurs de risque (1)

- **Âge > 15 ans**
- Sexe masculin
- ATCD d'ulcère
- Association insuffisance veineuse
- Anémie inf. à 6 g/dl et Hb fœtale basse
- Pas d'Alpha thalassémie associée
- Type de drépanocytose: SS>Sβ0 >SC et Sβthal



Facteurs de risque (2)

- **Âge > 15 ans**
- **Sexe masculin**
- ATCD d'ulcère
- Association insuffisance veineuse
- Anémie inf. à 6 g/dl et Hb fœtale basse
- Pas d'Alpha thalassémie associée
- Type de drépanocytose: SS>Sβ0 >SC et Sβthal

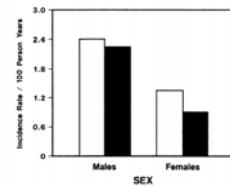
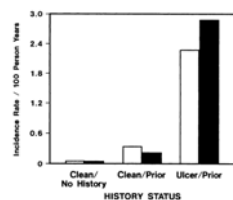


Fig 1. Sex distribution of incidence of leg ulcer among SS and Sβ0-thalassaemia genotypes (N = 71 SP, 5071, 123, 149 SS, 98, 55 n).

Koshy et al, Blood 1989: 15/100 cas/an vs 5/100 cas/an

Facteurs de risque (3)

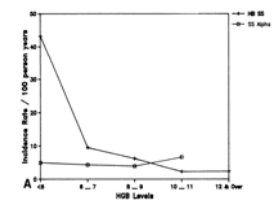
- **Âge > 15 ans**
- Sexe masculin
- **ATCD d'ulcère**
- Association insuffisance veineuse
- Anémie inf. à 6 g/dl et Hb fœtale basse
- Pas d'Alpha thalassémie associée
- Type de drépanocytose: SS>Sβ0 >SC et Sβthal



Koshy et al, Blood 1989

Facteurs de risque (4)

- **Âge > 15 ans**
- Sexe masculin
- ATCD d'ulcère
- Association insuffisance veineuse
- **Anémie inf. à 6 g/dl et Hb fœtale basse**
- **Pas d'Alpha thalassémie associée**
- Type de drépanocytose: SS>Sβ0 >SC et Sβthal



Leg Ulcers in Patients With Sickle Cell Disease

By M. Koshy, R. Ertsohn, A. Koranda, A.P. Kraus, R. Johnson, R. Bellou, Zanel Fourmy-Gil, and P. Leno

Diagnostic différentiel

- **Ulcère veineux:** varices, antécédents de phlébite, aspect
- **Ulcère artériel:** facteurs de risque, claudication, poulx, peau péri-ulcéreuse
- **Maladie systémique:** maladie auto-immune, vascularite

Complications

- **Infections ++**
- Dermohypodermite, ostéo-arthrites
- Foyers à distance: os
- **Eczéma**
- **Douleur:** Addiction aux morphiniques
- **Ankylose, handicap fonctionnel: arrêt de travail**
- **Syndrome dépressif ++**

Conduite à tenir devant un ulcère

- **Bilan général de l'ulcère:** caractéristiques, poulx, peau péri-ulcéreuse
- **Recherche d'une ostéite** sous-jacente (RX ou IRM)
- **Echo-doppler veineux** des membres inférieurs
Varices: Facteur aggravant, non causal
- Recherche de **facteur d'aggravation professionnel** :
arrêt de travail ou aménagement de poste
- **Bilan biologique:** NFS, hémolyse, fonction rénale, FAN

Prise en charge thérapeutique

- Complexe
- Associe soins locaux et traitements généraux
- Pas de traitement parfaitement efficace
- Mesures préventives +++

Prise en charge thérapeutique (2)

- **Traitements locaux**
 - **Traitements généraux**
- Pharmaceutiques:**
- Pansements: colloïdes etc
 - Greffe de peau
 - Antibiotiques topiques
 - Arginine peptide matrix RGD
 - Nitrite de sodium/trinitrine
 - GMCSF
 - Apligraf
 - Greffe locale de cellules souches périphériques
- Non pharmaceutiques**
- **COMPRESSION VEINEUSE +++**
 - ultrasons, laser, pression négative, oxygène hyperbare etc..
- Sulfate de Zinc
 - Hydroxyurée
 - Transfusion
 - Arginine butyrate
 - Pentoxifylline
 - L carnitine
 - Bosentan

Traitements locaux

- **Pharmaceutiques:**
- Pansements: colloïdes.....
- **Règles habituelles de cicatrisation:**
 - Déterision mécanique et/ou chimique
 - Types de pansements selon la phase
 - Ex de Pansements usuels: Hydrocolloïdes, hydrocellulaires, Algostéryl, Jelonet, Mépiléx
 - Pansement occlusif
 - Pas de pansement adhésif. Bandes (Nylex...)
- Traitement antalgique préalable++ local et par voie générale





Traitements locaux (2)

- **Grefte cutanée:** en lambeau, en pastilles ou en peau totale
70% de réussite / 50% de récidence à 1 an
- Vacuum
- **Arginine peptide matrix RGD:** favorise la migration cellulaire, fabrication film de kératinocytes...*Marti-Carvajal et al, cochrane 2014, Wetgers et al, blood 94*
- **Antibiotiques** topiques: controversé...
- **Nitrite de sodium:** libère le NO, favorise la vasodilatation et la cicatrisation, diminue la douleur...*Minniti et al, lancet hematonol 2014*
- Trinitrine: vasodilatateur...

Traitements locaux (3)

- **GMCSF:** prolifération kératinocytes...*Alikhan et al, AmJH, 2004*
Etude Tenon: Cicatrisation de 9 ulcères sur 14 après médiane de 4 mois. Récidive de 3 des 9 ulcères guéris après délai de 1 à 8 mois
- **Apligraf:** « peau artificielle » *O donnell et al, J Vasc Surg 2014, Gordon et al, J Am Ped Assoc 2003*
- Greffe locale de cellules souches *Valber et al, BJH, 2016*
- Greffe de **kératinocytes** autologues *Amni adle et al, J eur acad dermatol venereol 2007*
- **Non pharmaceutiques:**
Bandes de compression veineuses+++
Unna boots...

Traitements généraux

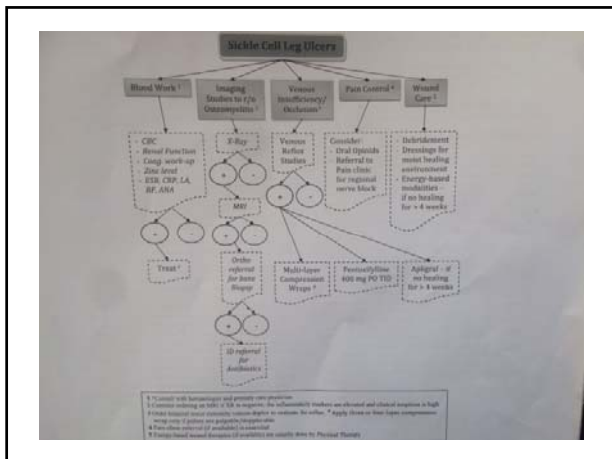
- **Sulfate de Zinc:** augmente la vitesse de cicatrisation: 660 mg/j
succès 13/15 versu 8/14 dans le groupe contrôle
Serjeant, Lancet, 1970
- **Hydroxyurée:** rôle controversé...augmente l' hémoglobine foetale, favorise le relargage du NO etc...
- A doses modérées, a permis la cicatrisation de 14/17 ulcères
Dokérias, Hématologie, 1998
- Induction d'ulcères dans 5/17 malades traités
Chaine B, Arch Dermatol, 2001
- **Transfusion:** diminution du taux d' HbS++..pas d' études randomisées..

Traitements généraux

- Pentoxifylline: vasodilatateur artériel, diminution viscosité sanguine
Frost et al, Int J derm 1990
- L carnitine: amélioration oxygénation des tissus
Serjeant et al, L am acad Dermatol 1997
- Arginine butyrate: stimule la production de collagène, diminue la production de certaines cytokines pro inflammatoires..
McMahon et al, BJH 2010
- Bosentan: vasodilatateur..
Lionnet et al, BJH 2008

Mesures générales

- **Lutte contre l'oedème:** Contention élastique.
Horizontalisation, repos au lit
- Recherche et traitement d'une insuffisance veineuse
- **Kiné motrice** pour éviter les ankylose et la fonte musculaire



Prévention 1aire et 2aire des ulcères

- **Éducation des patients +++:**
- **Éviter traumatismes:**
- Port de chaussures adaptées avec des chaussettes en coton
- Éviter les piqûres de moustique et les traumatismes
- Pas de ponctions veineuses et/ou perfusions sur les MI
- **Éviter l'œdème**
- Contention par bas ou bandes
- **Soins:**
- Éviter la xérose cutanée en utilisant des émoullents
- Soins de toute plaie

Conclusion

- Complication invalidante de la drépanocytose
- Chronique , altération de la qualité de vie
- Traitement long et difficile associant mesures locales et générales
- Répercussions psycho-sociales ++
- Education des patients