

Ulcère de jambe induit par l'hydroxyurée dans le cadre d'une thrombocythémie essentielle

Aïda Khaled*, Nadia El Guellali*, Lamia Aïssaoui**, Ferial Robbana*, Nadia Ezzine*, Becima Fazaa*, Mohamed Ridha Kamoun*

* Service de Dermatologie, Hôpital Charles Nicolle de Tunis

** Service d'hématologie, Hôpital Aziza Othmana – Tunis

Université Tunis El Manar

A. Khaled, N. El Guellali, L. Aïssaoui, F. Robbana, N. Ezzine, B. Fazaa, M. R. Kamoun

A. Khaled, N. El Guellali, L. Aïssaoui, F. Robbana, N. Ezzine, B. Fazaa, M. R. Kamoun

Ulcère de jambe induit par l'hydroxyurée dans le cadre d'une thrombocythémie essentielle

Hydroxyurea induced-Leg ulcer in polycythemia vera

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°03) : 292 - 294

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°03) : 292 - 294

R É S U M É

Prérequis : L'hydroxyurée (HU) est un agent antimétabolite fréquemment utilisé dans le traitement des syndromes myéloprolifératifs. Les manifestations cutanées potentiellement imputables à ce médicament sont fréquentes et souvent bénignes. Les ulcères de jambe constituent une des rares complications cutanées de ce médicament.

But : Décrire les aspects épidémiocliniques et thérapeutiques des ulcères de jambe induits par l'hydroxyurée.

Observation : Femme âgée de 70 ans, suivie pour thrombocythémie essentielle traitée par de l'hydroxyurée. Elle se présente un an après l'instauration du traitement avec un ulcère malléolaire interne très douloureux ayant initialement bien répondu au traitement sans discontinuation de l'hydroxyurée, mais récidivant 2 mois après, devenant multiple et bilatéral conduisant à l'arrêt du traitement avec une cicatrisation complète des ulcères.

Conclusion : Les ulcères de jambe induits par l'hydroxyurée sont rares. La pathogénie reste mal connue et serait multifactorielle. L'arrêt du médicament en cause reste le traitement de choix pour une guérison complète des ulcères.

S U M M A R Y

Background : Hydroxyurea (HU) is an antineoplastic drug commonly used to treat chronic myeloproliferative disorders. Dermatological side effects are frequent and usually benign. Leg ulceration following HU therapy is less common.

Aim : To describe epidemioclinical and therapeutic features of leg ulcers induced by HU.

Case report: A 70-year-old woman is treated with hydroxyurea for polycythemia vera. One year later; she presented with a malleolar painful ulcer, initially healed without discontinuation of the treatment, but has been recurred 2 months later, becoming multiple and bilateral. HU has been discontinued and ulcers were completely cured.

Conclusion: Leg ulcers induced by hydroxyurea are rare. Pathogenesis of HU-induced ulcers remains unknown and is multifactorial. Discontinuation of treatment is still the option of choice for complete recovery.

Mots-clés

Ulcère de jambe ; hydroxyurée ; syndrome myélo-prolifératif

Key- words

Leg ulcer; Hydroxyurea; myeloproliferative disorder

L'hydroxyurée est un agent antimétabolique fréquemment utilisé dans le traitement des syndromes myéloprolifératifs. Les effets secondaires induits par ce traitement sont fréquents et souvent d'ordre hématologique. Les manifestations cutanées sont multiples et souvent bénignes. Les ulcères de jambe constituent une des rares complications cutanées de ce médicament.

Le but de notre travail est de déterminer les particularités épidémiocliniques, évolutives et thérapeutiques des ulcères de jambe induits par l'hydroxyurée à travers l'observation d'une patiente présentant un ulcère de jambe apparu suite à la prise de l'hydroxyurée pour une thrombocythémie essentielle.

OBSERVATION

Madame MC, âgée de 70 ans est suivie dans notre service depuis un an pour une érythermalgie chronique bilatérale des mains qui a été mise, après le bilan étiologique, sur le compte d'une thrombocythémie essentielle. La patiente a été alors mise sous hydroxyurée à une dose initiale de 4 g/j avec une dégression progressive. Un an après l'instauration du traitement, alors que la symptomatologie initiale a complètement disparu avec une correction des constantes hématologiques, elle a présenté une lésion ulcérée de la cheville droite qui a évolué rapidement vers l'extension. L'examen a objectivé un ulcère en regard de la malléole interne droite, faisant 12 x 6 cm, hémicircconférentiel, à bords déchiquetés et à centre érythémato-croûteux, suintant et surinfecté (Figure 1).

Figure 1 : Ulcère hémicircconférentiel de 12 x 6 cm, en regard de la malléole interne droite, à bords déchiquetés et à centre érythémato-croûteux.



Le tissu periulcéreux était normal, il n'y avait notamment pas de signes d'insuffisance veineuse chronique, ni de lymphoedème. Les poulx périphériques étaient présents et symétriques. Les explorations paracliniques ont permis d'éliminer les causes vasculaires, métaboliques ou neurologiques pouvant induire un ulcère. L'enquête de

pharmacovigilance a conclu à un rôle très probable de l'hydroxyurée dans la genèse de l'ulcère. Au début, l'ulcère avait complètement cicatrisé par un traitement antibiotique, des antalgiques et des soins locaux réguliers sans avoir recours à l'arrêt du traitement. Cependant, 2 mois plus tard la patiente consulte de nouveau suite à l'apparition de trois autres ulcérations de 1 à 2 cm de diamètre au niveau des deux chevilles, alors qu'elle était bien équilibrée sur le plan hématologique. Le rôle de l'hydroxyurée a été fortement suspecté et après avis des pharmacologues et des hématologistes, l'hydroxyurée a été arrêtée amenant à la cicatrisation complète de tous les ulcères.

DISCUSSION

Les manifestations cutanées potentiellement imputables à l'hydroxyurée sont fréquentes mais souvent sous-estimées du fait de leur caractère souvent bénin. Les lésions les plus fréquemment décrites dans la littérature sont l'alopécie, la xérose et l'atrophie cutanée, l'hyperpigmentation, les mélanonychies, la pseudodermatomyosite, et les kératoses actiniques. Cependant, d'autres dermatoses plus rares, induites par l'hydroxyurée peuvent être source d'inquiétude pour les cliniciens, et imposent le changement de classe thérapeutique. C'est en particulier le cas des ulcères de jambe et des carcinomes spinocellulaires. La fréquence des ulcères de jambe dus au traitement par l'hydroxyurée reste mal évaluée, et ce sont souvent des cas isolés qui sont rapportés dans la littérature [1-5]. Elle est estimée à environ 8.5% [6]. Une étude française portant sur 26 patients traités par hydroxyurée, avait montré une fréquence de 30.8% [6]. Une autre étude italienne, avait montré la survenue de cette pathologie chez 5 patients parmi 124 (4%) [1]. Une étude prospective de 292 patients atteints d'une thrombocythémie essentielle, avait rapporté une prévalence de 9% chez ceux traités par l'hydroxyurée contre 0.5% seulement pour les autres traitements [7]. Les ulcères de jambe sur ce terrain semblent être plus fréquents chez les femmes (65% des cas) et les sujets âgés (59% des cas sont âgés de plus de 65 ans et 45% de plus de 70 ans) [1]. Très peu de cas sont décrits avant l'âge de 50 ans. La dose à partir de laquelle une telle complication peut survenir est variable selon les études, et fait appel à la notion de dose cumulative qui varie de 500 g à 5500 g [1, 2]. Ces doses sont souvent atteintes après des durées prolongées. Cependant, la fourchette de temps est d'autant plus variable que la dose, elle varie de 1 an, comme c'est le cas de notre patiente, à plusieurs années [1, 2, 3, 4, 5, 7].

Classiquement, l'ulcère de jambe induit par l'hydroxyurée est décrit comme une ulcération unique de siège malléolaire, ou plus rarement du tibia ou du pied [2,8]. Elle a souvent un fond fibrineux et des bords inflammatoires, sans nécrose. La lésion est constamment douloureuse nécessitant parfois le recours à des antalgiques majeurs [6]. Les ulcères multiples, comme c'est le cas de notre patiente, sont rares. Une étude américaine avait montré des ulcères multiples chez 9 patients parmi 14 [2, 5]. Le mécanisme par lequel cette molécule conduit à la genèse de l'ulcère, reste mal connu et semble être multifactoriel. En effet,

L'hydroxyurée induirait une toxicité cumulative sur la couche basale de l'épiderme et provoque ainsi une atrophie cutanée par inhibition de la synthèse et de la réparation de l'ADN [3, 5, 9, 10]. L'hydroxyurée pourrait aussi altérer la microcirculation et induire une anoxie tissulaire expliquant la survenue d'ulcères cutanés après un traumatisme minime ainsi que leur caractère souvent douloureux [11]. Les ulcères de jambes sont une complication classique des syndromes myéloprolifératifs du fait des thromboses de la microcirculation et des vascularites [6]. Chez notre patiente, cette étiologie est peu probable puisque les lésions sont survenues alors que la patiente était bien contrôlée sur le plan hématologique, de plus elle n'avait pas de risque vasculaire particulier. Le délai d'apparition des ulcères par rapport à la prise du médicament mais aussi leur disparition après son arrêt plaident en faveur du rôle inducteur de l'hydroxyurée. Comme démontré par notre observation et par la plupart des études rapportées, l'arrêt de l'hydroxyurée reste l'alternative de choix pour garantir une guérison complète de l'ulcère. [1, 2, 3, 5-10]. Le délai de cicatrisation après l'arrêt du traitement est en moyenne de 3 mois [6]. Cependant, une

évolution favorable avec une possibilité de cicatrisation de l'ulcère peut rarement se voir, sans avoir recours à la discontinuation du traitement, et ce grâce à des soins réguliers bien conduits, des antalgiques adaptés et une antibiothérapie efficace [3]. D'autres traitements ont été essayés tout en poursuivant l'administration de l'hydroxyurée avec de bons résultats, telles que les prostaglandines E1, la pentoxifylline, le GM-CSF topique et l'apligraf [3, 5, 11].

CONCLUSION

L'étiologie vasculaire des ulcères de jambe demeure sans doute la plus fréquente notamment dans notre pays, cependant, et en l'absence d'un terrain vasculaire prédisposant, une origine médicamenteuse doit être évoquée devant des terrains particuliers notamment au cours des syndromes myéloprolifératifs traités par l'hydroxyurée. Seule une surveillance dermatologique systématique de tous les patients recevant cette molécule permettrait de mesurer la prévalence de ces lésions et éventuellement une meilleure prise en charge.

Références

1. E Ruzzon, ML Randi, F Tezza, G Luzzato, R Scandellari, F Fabris. Leg ulcers in elderly on hydroxyurea: a single center experience in ph- myeloproliferative disorders and review of literature. *Aging Clin Exp Res* 2006; 8: 187-90.
2. K Saravu, P Velappan, N Lakshmi, B Ananthakrishna Shastry, J Thomas. Hydroxyurea induced perimaleolar ulcers. *J Korean Med Sci* 2006; 21: 177-9.
3. J Dissemmond, D Hoefl, J Knab, T Franckson, K Kroger, M Goos. Leg ulcer in a patient associated with hydroxyurea therapy. *Int J Dermatol* 2006; 45:158-60.
4. A Bravo, JL Saster, S Tembras, R Gomez, C Ulibarrena, MO Vasquez. Hydroxyurea-induced skin ulcerations in patients with chronic myeloproliferative disorders. *J hematother Stem Cell Res* 2003; 12: 461-3.
5. JL Sastre, A Bravo, S Tembrás, R Gómez, C Ulibarrena. Leg ulcers associated with hydroxyurea therapy. *Hematologica*. 2003; 88: EIM01
6. V. Salmon-Ehrl, G. Leborgnel, J.P. Vilque, G. Potronj, P. Bernard. Effets secondaires cutanés de l'hydroxyurée : étude prospective de 26 patients consultant dans un service de dermatologie. *Rev Med Interne* 2000; 21: 30-4.
7. Z Demicay, A C.mert, C Adiguzel. Leg ulcers and hydroxyurea: report of three cases with essential thrombocythemia. *Int J Dermatol* 2002; 41: 872-74.
8. K Wirth, E Schoepf, R Mertelsmann, A Lindemann. Leg ulcers in patients treated with hydroxyurea for myeloproliferative disorders; what is the trigger? *Br J Dermatol* 1999;141: 154-79.
9. ME Sirieix, C. Debure, N. Baudot, et al. Leg Ulcers and Hydroxyurea. *Arch Dermatol*.1999 ; 135 :818-20
10. I Hanchi, F Zeglaoui, N Ezzine, et al. Ulcère de jambe chez une malade traitée par hydroxyurée pour maladie de Vaquez. *Press Med* 2006; 35: 7-8.
11. F Flores, WA Eaglstein, R S. Kirsner. Hydroxyurea-induced leg ulcers treated with Apligraf. *Ann Intern Med* 2000; 132: 417-8.