



Article Original

Ulcère de Jambe du Sujet Drépanocytaire à Brazzaville

Leg ulcer in sickle cell patients

Ngolet LO¹, Bayonne S², Elira Dokekias A¹.

¹ Service d'Hématologie
Clinique : CHU
Brazzaville-Congo. BP:32

² Service de médecine de
l'hôpital de base de
Talangai, Brazzaville-
Congo

Auteur correspondant : Dr
Ngolet Lydie Ocini :
Ingolet@yahoo.fr

Key words: sickle cell, leg
ulcer, adults

Mots clés : drépanocytose,
ulcère de jambe, adulte

ABSTRACT

Objective. Leg ulcer is the most common skin chronic complication sickle cell related. The aim of this study is to report epidemiological, clinical and biological features of adult sickle cell patients with current leg ulcer. **Materials and methods.** This was a comparative cross-sectional descriptive study carried out over a period of one year (from January 1st to December 31st 2016) in the clinical hematology outpatient department. We analyzed epidemiological, clinical and biological features of adult sickle cell encounters in stable period with leg ulcer. **Results.** Thirty five patients (24.65%), in stable period, consulted for leg ulcer. Their mean age at the diagnostic was 26.04. The mean duration of the leg ulcer was 21 days. Leg ulcer occurred spontaneously in 77.14% (n=27). Leg ulcer was single in 91.43% (n=32). The most common site was the internal malleolus: 51.43% (n=18). The mean hemoglobin and LDH rate were respectively 7.53 g/dl and 697.71 UI/L. The multivariate analysis found a statistically significant correlation between the level of the LDH and leg ulcer. Twenty seven patients (77.14%) with leg ulcer had high level of LDH. The LDH level was higher in the sickle cell population with leg ulcer than the one without leg ulcer. The hemoglobin level was lower in the population with leg ulcer (7.53 g/dL). P=0.001. **Conclusion.** High level of LDH, anemia and hyperhemolysis are factors associated with leg ulcer in sickle cell population.

RÉSUMÉ

Objectif. L'ulcère de jambe est la complication chronique de localisation cutanée la plus fréquente chez le sujet drépanocytaire. L'objectif de cette étude est de rapporter les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques du sujet drépanocytaire homozygote ayant un ulcère de jambe actif. **Matériels et méthodes.** Il s'agit d'une étude transversale descriptive comparative réalisée sur une période de un an (1^{er} janvier 2016 au 31 décembre 2016) dans le service de consultation externe d'Hématologie Clinique du CHU de Brazzaville au Congo. Nous avons analysé les paramètres épidémiologiques, cliniques et biologiques des sujets drépanocytaires âgés de 18 ans et plus en période intercritique consultant pour un ulcère de jambe. **Résultats.** Trente cinq patients, en période intercritique, ont consulté pour un ulcère de jambe, soit une fréquence de 24,65%. L'âge moyen au diagnostic était de 26,04 ans. La durée moyenne de l'évolution de la vasculopathie avant la consultation était de 21 jours. Le mode de survenue était spontané chez 77,14% (n=27). L'ulcère de jambe était unique dans 91,43% (n=32), situé en regard de la malléole interne chez 18 patients (51,43%). Le taux moyen d'hémoglobine et de la LDH étaient respectivement 7,53g/dl et de 697,71 UI/L. L'analyse multivariée a montré une corrélation statistique significative entre le taux de LDH et la fréquence de l'UJ. Vingt sept patients (77,14%) ayant un taux de LDH ont en effet développé un UJ. En outre, le taux de LDH était plus élevé par rapport à la population témoin. Le taux d'hémoglobine était significativement plus bas dans le groupe de patients ayant développé un ulcère (7,53g/dl). P=0,001. **Conclusion.** Ces résultats confirment que l'anémie, l'hyperhémolyse et un taux élevé de LDH sont significativement associés à la survenue de l'ulcère de jambe chez le sujet drépanocytaire.

INTRODUCTION

La drépanocytose est la pathologie génétique la plus fréquente au monde avec plus de 120 millions de sujets atteints [1]. Elle résulte d'une anomalie de structure de l'hémoglobine qui aboutit à la formation d'une hémoglobine S (Hb S) [2]. La distribution géographique de la maladie s'observe majoritairement en Afrique

Subsaharienne où naissent 85% des enfants affectés par la maladie [1]. La drépanocytose se présente sous deux formes génétiques que sont : La forme hétérozygote (AS) généralement non symptomatique et la forme homozygote (SS) symptomatique dite majeure [3]. Elle exige une approche multidisciplinaire à cause de la

nature des complications aiguës et chroniques développées par le sujet drépanocytaire.

L'ulcère de jambe (UJ) du sujet drépanocytaire est la manifestation cutanée la plus fréquente de la drépanocytose avec une prévalence variant de 25 à 73% [4,5,6,7]. C'est une perte de substance dermo-épidermique chronique siégeant au niveau de la jambe, en général en regard de la malléole externe ou interne. Il est lent à la cicatrisation perturbant ainsi la qualité de vie des patients, voir la fonctionnalité et ayant des répercussions esthétiques et psychologiques. C'est une complication dite chronique majoritairement retrouvée dans génotype SS [5]. Elle est plus fréquente chez les sujets âgés de plus de 20 ans [5]. L'UJ résulte d'une pathogénèse complexe où sont intriqués différents mécanismes que sont l'obstruction des petits vaisseaux par les globules rouges falciformés, l'anémie, l'hypoxie, la baisse de la biodisponibilité du monoxyde de sodium conduisant à une vasoconstriction [8,9].

Aucune étude n'a été consacrée à ce sujet au Congo où la prévalence de la drépanocytose dans sa forme homozygote varie de 0,9 à 1,25%. Aussi rapportons-nous par la présente étude le profil épidémiologique, clinique et biologique de l'UJ du sujet drépanocytaire homozygote à Brazzaville.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Il s'est agi d'une étude transversale descriptive comparative réalisée du 1^{er} janvier 2016 au 31 décembre 2016, soit 12 mois, dans le service de consultation du service d'Hématologie Clinique. Les sujets inclus étaient de génotype SS, adultes, c'est-à-dire âgé d'au moins 18 ans consultant pour un ulcère de jambe, en période intercritique, sans aucunes complications aiguës associées (crise douloureuses ou de déglobulisations). Le diagnostic de l'UJ était clinique. Il reposait sur la perte de substance dermo-épidermique en regard de la région malléolaire ou du tendon d'Achille. L'UJ était dit surinfecté lorsqu'il laissait sourdre un liquide purulent. Il était dit multiple lorsque qu'il y avait plus d'un ulcère retrouvé à l'examen clinique. L'UJ était dit multiple et bilatéral lorsqu'il y avait plus d'un ulcère et que cet ulcère intéressait les deux jambes des sujets drépanocytaires.

Les antécédents d'UJ à l'interrogatoire reposaient sur les propos ramenés par le patient et étaient confirmés par les cicatrices d'ulcères observées à l'examen clinique.

Afin de déterminer la place de l'anémie et de l'hémolyse dans le développement de l'UJ, nous avons pour chaque patient réalisé un hémogramme et un dosage sérique de la LDH.

Toutes les analyses biologiques ont été faites au sein du laboratoire d'hématologie et de biochimie du CHU de Brazzaville.

Les hémogrammes ont été analysés sur un automate de type PENTRA 120 à partir d'un échantillon de 5 ml de sang prélevé par ponction au pli du coude. Le taux de la LDH de la LDH a été mesuré selon les recommandations de l'International Federal of Clinical Chemistry (IFCC) sur un analyseur Cobas 111. Selon l'IFCC, les valeurs normales de la LDH variaient de 135

à 250 UI/L. Le taux de LDH était dit élevé lorsque celui-ci était supérieur à 250 UI/L. Afin de rechercher une relation entre l'hyperhémolyse, le degré l'anémie et l'UJ, nous considéré comme population de référence 107 sujets drépanocytaire homozygote âgés de plus de 18 ans étant également en période intercritique consultés durant la même période n'ayant jamais eu et non porteur d'UJ.

Patients

Nous avons reçu durant en consultation durant la période d'étude cent quarante deux patients. Parmi eux 39 (27,46%) présentaient un UJ. L'UJ était isolé c'est-à-dire non associé à des complications aiguës dans 35 cas (24,65%) et associé des complications aiguës dans 4 cas (2,81%).

Statistiques

Les sources de données étaient les dossiers de consultation des sujets drépanocytaires adultes. Les données étaient recueillies sur une fiche d'enquête préétablie. L'analyse des données a été faite à l'aide du logiciel de santé publique SPSS (version 17, Chicago-USA). L'estimation des effectifs et des proportions ont été réalisées pour les variables qualitatives et catégorielles. La moyenne ont été déterminés pour les variables quantitatives. Les moyennes ont été comparées à l'aide du test de Student. Les tests étaient statistiquement significatifs quand la p-value est inférieure à 0,05 (5%).

RÉSULTATS

Il s'est agi de 17 femmes (48,57%) et 18 hommes (51,43%) soit un- sex ratio de 1,05. Ils étaient âgés en moyenne de 26,04 ans (extrêmes : 18 et 57 ans). Le groupe âgé de 18 à 24 ans représentait la portion la plus importante de l'échantillon (n=19 soit 54,28 %) suivi de celui âgé de 25 à 31 ans (n=9, soit 25,71 %). Figure 1.

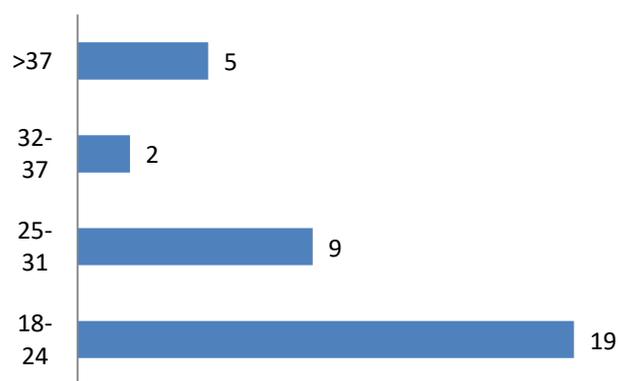


Figure 1 : répartition des patients ayant un ulcère de jambe actif selon leur tranche d'âge

La durée moyenne de l'évolution de l'UJ avant la consultation était de 21 jours (extrêmes : 1 jours et 52 jours). Le mode de survenue de l'UJ était le traumatisme minime chez 8 patients (22,86%), de survenue spontanée

dans 77,14% (n=27).Trois patients (8,57%) rapportaient utiliser des dermocorticoïdes. Quatorze patients (40%) rapportaient avoir développé antérieurement un UJ et 21 (60%) rapportaient un UJ de novo.

La distribution des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques figurent dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques des patients drépanocytaires présentant un ulcère de jambe actif.

N= 35	n(%)
Niveau d'instruction	
Sans	3(8,6)
Primaire	12(34,3)
Secondaire	16(45,7)
Tertiaire	4 (11,4)
Topographie ulcère	
Malléolaire interne	18 (51,43)
Malléolaire externe	16(45,71)
En regard du tendon d'Achille	1(02,86)
Nombre ulcère	
Un	32(91,43)
Multiple	3(8,57)
Taux de LDH (UI/L)	
Moyenne	697,71
Minimum-Maximum	111-3200
Taux d'Hb (g/dl)	
Moyenne	7,53
Minimum-Maximum	4,1-10,6

N=effectif total, n= effectif de groupe

Afin de déterminer la place de la LDH et du taux d'hémoglobine dans le développement de l'UJ, nous avons comparé les caractéristiques biologiques de la population d'étude et d'un groupe témoin ne présentant aucun UJ. L'analyse du tableau 2 montre que 77,14%patients (n=27) avaient un taux de LH élevé. Lorsque l'on compare avec la population témoin, le taux de LDH était élevé chez 38.32% de l'échantillon (41 patients). Le taux d'hémoglobine était plus bas chez les patients ayant développé un UJ (7,53g/dl) comparativement au groupe témoin (8g/dl). P=0,01.

Tableau 2. Répartition des patients selon le taux de LDH et d'hémoglobine

Niveau de LDH		Présence d'un ulcère de jambe		Total
		Non	Oui	
Normal	n	66	8	74
	%	61,68	22,86	
Elevé	n	41	27	68
	%	38,32	77,14	
Taux moyen LDH (UI/L)		675,08	697,71	
Taux moyen d'Hb (g/dl)		8	7,53	
Total	n	107	35	142
P value = 0,00				
Test significatif à 5%				

DISCUSSION

L'UJ est une manifestation cutanée de la drépanocytose homozygote. Il partage avec l'ensemble des ulcère veineux des similarités cliniques, cependant il diffère par sa pathogénèse mais aussi par sa physiopathologie où le shunt artérioveineux, le traumatisme et l'infection sont autant de facteurs impliqués dans la survenue de l'UJ dans la drépanocytose [9].

La fréquence globale de l'UJ dans notre population d'étude est de 27,46%. Elle se distingue de la fréquence des UJ des patients en période intercritique qui est de 24,65%. La prévalence de l'UJ dans la population drépanocytaire est peu connue [5,6,7,10]. En effet, la lecture des différents travaux en rapport permet difficilement de différencier la distribution des UJ actifs et ceux rapportés comme antécédents par les patients. De plus, la prévalence de l'UJ est variable selon les génotypes drépanocytaires et la localisation géographique [5,11]. Ainsi la distribution de cette complication chronique est différemment appréciée selon les auteurs. Elle serait de 1% pour les ulcères actifs selon le travail de Delaney [12]. Tandis que 22% d'une cohorte de 500 participants drépanocytaires avaient développé un UJ [13]. En Afrique Subsaharienne, elle varie de 1,7à 22% [4,6,10]. La fréquence la plus élevée a été reportée en Jamaïque avec in chiffre de l'ordre de 75% [7].

L'UJ de jambe est plus fréquemment observé dans le genre masculin [5,12]. Il est récidivant [5,12]. Prés de la moitié de nos patients avaient déjà développé un UJ tandis que Minniti et al ont retrouvé une fréquence moins importante de l'ordre 21,7% [14]. L'UJ est une complication chronique qui affecte l'adulte jeune dont la moyenne d'âge se situe dans la vingtaine [6].

Les délais de consultation pour l'UC sont longs pour atteindre 5,4 années au Sénégal. Ils relèvent la problématique sur l'accessibilité aux structures sanitaires, mais aussi le manque de campagne de sensibilisation sur la drépanocytose et ses manifestations en région subsaharienne.

Sur le plan physiopathologique, plusieurs facteurs concourent à la formation de l'UJ. Le traumatisme est un facteur retrouvé dans 22, 86% des cas dans notre travail contre 26% pour Ndiaye et coll au Sénégal [6]. La dépigmentation aux corticoïdes, pratique courante en Afrique subsaharienne, ayant pour conséquence une fragilisation et atrophie du derme est aussi cité comme facteur favorisant. Il a concerné 8,57% de notre population, ce qui est proche du résultat de l'étude Sénégalaise 10% [6].

L'UJ est de localisation d'abord malléolaire interne puis externe. Ce résultat est en accord avec les études publiées [5,6,12].

La pathogénèse de l'UJ est mieux connue. Kato et al ont démontré l'importance jouée par la décompartmentalisation de l'hémoglobine et l'arginase contenues dans le globule rouge au cours l'hémolyse intra vasculaire [15]. Ces 2 molécules diminuent la biodisponibilité du NO. Il s'en suit une vasoconstriction impliquée dans la survenue de l'hémolyse et par

conséquent une baisse du taux d'hémoglobine [15]. Ainsi l'effet de l'hyperhémolyse ; c'est-à-dire un taux de LDH élevé et l'anémie seraient directement impliquées dans le développement de la vasculopathie telle que l'UJ [16, 17]. Par conséquent, la valeur sérique de la lactate déshydrogénase (LDH) et le taux d'hémoglobine ont une valeur prédictive sur le développement de l'UJ, mais aussi celui d'autres vasculopathies telles que l'hypertension artérielle pulmonaire, l'accident vasculo cérébral et du priapisme [16,17].

Cette relation a été pour la première fois rapportée en 2006 par l'équipe de la Kato et al qui avait démontré que l'hyperhémolyse et la profondeur de l'anémie étaient corrélées à la survenue de l'UJ [16]. Cette association a été également retrouvée dans notre étude. Le taux d'hémoglobine était plus bas et l'hémolyse plus importante dans le groupe de patient ayant un UJ actif. L'UJ était moins fréquent chez les participants ayant un taux de LDH normal. Bien que plus importante dans la

population d'étude, l'hyperhémolyse était aussi retrouvée dans la population témoin. Ce résultat nuance par conséquent, la place de l'hyperhémolyse dans la physiopathologie de l'UJ. Ce constat a également été relevé par l'équipe de Dubert [18]. Il suggère que l'hémolyse n'est pas un facteur majeur dans le développement de l'UJ chez les sujet drépanocytaires d'Afrique Subsaharienne [18].

CONCLUSION

L'ulcère de jambe est une complication chronique fréquente chez le sujet drépanocytaire homozygote. Il intéresse l'adulte jeune. Elle est plus fréquente chez le sujet ayant un taux d'hémoglobine bas. La place de l'hyperhémolyse est nuancée dans la survenue de la vasculopathie en Afrique Subsaharienne.

CONFLITS D'INTÉRÊT

Les auteurs ne déclarent aucuns conflits intérêt

RÉFÉRENCES

1. World Health Organization. Guidelines for the Control Haemoglobin Disorders. Geneva: World Health: 1-10organization. Hereditary Diseases Program, 1994: 1-32.
2. Pauling L, Itano HA, Singer SJ, Wells JC. Sickle cell anemia, a molecular disease. *Science* 1949; 110: 543-8.
3. Redelsperger MM, Bardakdjian-Michau J, Neonato MG, Girot R. Diagnostic biologique des syndromes drépanocytaires. *La drépanocytose. John Libbey Eurotext* 2003 : 13-30.
4. Akinyanju O, Akinsete I. Leg ulceration in sickle cell in Nigeria. *Trop Geogr Med* 1979; 31: 87-91.
5. Koshy M, Entsuaeh R, Koranda A, et al. Leg ulcers in patients with sickle cell. *Blood* 1989; 74: 1403-8.
6. Ndiaye M, Niang S.O, Diop A, et al. Ulcères de jambe au cours de la drépanocytose : étude rétrospective de 40 cas. *Ann de Dermatologie et Vénérologie* 2016; 143 : 103-7.
7. Serjeant GR. Leg ulceration in homozygous sickle cell disease in Jamaica. *International aspects of sickle cell disease. Proceedings of the international conference on sickle cell disease. A world health problem. Washington DC, 1973; 103.*
8. Mack AK, Kato GJ. Sickle cell disease and nitric oxide: A paradigm shift? *In J Biochem and Cell Biol* 2006; 38(8): 1237-43.
9. Mohan JS, Marshall JM, Reid HL, et al. Postural vasoconstriction and leg ulceration in homozygous sickle cell disease. *Clin Sci (Lord)* 1997; 92: 153-8.
10. Knox-Macaulay HH. Sickle cell in Sierra Leone. A clinical and haematological analysis in older children and adults. *Ann Trop Med Parasitol* 1983; 77: 411-9.
11. Alavi A, Kirsner R. Hemoglobinopathies and leg ulcers. *Int J Low Extrem Wounds* 2015; 14(3): 213-6.
12. Delaney KMH, Axelrod KC, Buscetta A, et al. Leg ulcers in sickle cell disease: current patterns and practice. *Hemoglobin* 2013; 37: 325-32.
13. Nolan VG, Adewoye A, Baldwin C, et al. Sickle cell ulcers: associations with haemolysis and SNPs in Klotho, TEK genes of the TGF- β /BMP pathway. *BJH* 2006; 133(5): 570-78.
14. Minniti CP, Eckman J, Sebastiani P, et al Leg ulcers in sickle cell disease *AM J of Hematology* 2010; 85(10):831-3.
15. Kato JK, Gladwin MT, Steinberg MH et, al. Deconstructiong sickle cell: reappraisal of the role of the hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood reviews* 2007; 21(1):37-47.
16. Kato JK, McGowan V, Machado RF, et al. Lactate dehydrogenase as biomarker of hemolysis-associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension and death in patients with Sickle Cell Disease. *Blood* 2006; 107: 2279-85.
17. Ballas SK. Lactate dehydrogenase and hemolysis in sickle cell disease. *Blood* 2013; 121: 243-44.
18. Dubert M, Menet A, Tolo A, et al. Association entre hyperhémolyse chronique et les complications vasculaire de la drépanocytose en Afrique Subsaharienne. *Le Revue de Médecine Interne* ; 36, A95.