

**Congrès du collège de pathologie vasculaire
Paris le 18 mars 2015**

Les nécroses toxiques et médicamenteuses

Docteur Géraldine Perceau
Dermatologue CHU Reims

Groupe d'AngioDermatologie de la Société Française de Dermatologie





Cet intervenant :

- ✓ a déclaré ses liens d'intérêt
- ✓ estime qu'ils ne peuvent pas influencer sur cette présentation

Tous les orateurs ont reçu une déclaration de liens d'intérêt.

Dermite de Nicolau

- ▶ Le syndrome de Nicolau, ou dermite livedoïde, ou embolia cutis medicamentosa,
- ▶ Manifestation cutanée rare faisant suite à une **injection intramusculaire rarement injection intra-articulaire, intraveineuse ou sous-cutanée, ou mésothérapie ou sclérothérapie**
- ▶ **Mécanismes intriqués** : vasculaires prépondérants à type de vasospasme, de thrombose artérielle et d'embolie, et traumatisme direct par l'aiguille d'injection ou une compression péri-vasculaire par le volume injecté.
- ▶ Cliniquement
 - ▶ douleur intense immédiatement après l'injection,
 - ▶ lésions maculeuses érythémateuses puis livédoïdes violacées, extension variable, possibilité de nécrose et d'ulcérations pouvant s'étendre aux plans profonds.
 - ▶ L'évolution imprévisible, risque d'ischémie du membre, surinfection cutanée, parésie ou paralysie, douleurs neuropathiques, ou rhabdomyolyse.
 - ▶ Le traitement symptomatique (antalgique, parage des nécroses cutanées) avec parfois le recours à l'oxygénothérapie hyperbare ou l'héparinothérapie.



Images in vascular medicine. **Nicolau** livedoid dermatitis occurring after sclerotherapy. Korkomaz J. J. Vasc Med. 2014 Oct;19(5):415-6

[A rare side effect of mesotherapy: **Nicolau** syndrome]. Zaragoza J. Ann Dermatol Venereol. 2013 Nov;140(11):713-7

Livedoid dermatitis (**Nicolau** syndrome) following intra-articular glucocorticoid injection. McKinney C, J Clin Rheumatol. 2014 Sep;20(6):339-40

Autres nécroses liées aux injections

➤ Injection par erreur de voie :

- SC au lieu d'IM

➤ mais aussi même si voie a priori adaptée :

- Ceftriaxone SC : risque si 2g par injection et si produit peu dilué
- Aminosides IM : cas de nécrose au point d'injection : mécanismes mixtes



➤ Produit de sclérothérapie :

- Rare : 0,01 à 0,2% , mousses ou produit de sclérose classique
 - Consécutive à une injection extravasculaire. Dououreux ++, diluer ++ et comprimer
 - Consécutive à une injection intra artérielle : rare mais redoutable. Risque surtout au niveau des crosses saphéniennes.
- Prévention : dilution du produit sclérosant, recherche du reflux veineux, éviter volume élevé et faire une pression douce

JDP 2014
Service Dermato de vienne

Venous disorders: treatment with sclerosant foam. Bergan J. J Cardiovasc Surg (Torino). 2006 Feb;47(1):9-18

Cutaneous necrosis, telangiectatic matting, and hyperpigmentation following sclerotherapy. Etiology, prevention, and treatment. Goldman MP, Dermatol Surg. 1995 Jan;21(1):19-29

Nécroses liées aux extravasations

- Chimiothérapie sur PAC ou VC :
 - Douleur, rougeur, oedème puis nécrose, Urgence thérapeutique (protocole suivant le produit)
 - anthracyclines, les alkylants, les alcaloïdes de la pervenche, le 5-FU, la mitoxantrone, les taxanes,
- Calcibronate de calcium IV périphérique
- Potassium à doses élevées en IV périphérique
- Hypodermoclyse :
 - perfusion sous cutanée , peut se compliquer de nécroses : erreur de produit ou de diluant ou de concentration



Autres nécroses liées aux injections

► Interféron :

- Rare
- quel que soit le type d'interféron, le lieu et la dose d'injection avec des délais de 2 mois à 9 ans.
- Les mécanismes physiopathologiques demeurent inconnus.
- Durée de cicatrisation : 4 à 6 mois.
- devant un érythème, premier signe avant la nécrose, changer le lieu d'injection.
- un facteur de thrombophilie à rechercher si nécrose, éliminer tout facteur diminuant la microcirculation (DHE, bêtabloquants, tabac...)
- reprendre les injections prudemment en d'autres sites, les injections étant alors réalisées par une infirmière lorsque le patient les faisait lui-même auparavant.



Nécroses aux héparines

- Des lésions cutanées nécrotiques dans 10 à 20 % des TIH : points d'injection et à distance
- mais aussi en dehors de TIH : nécrose au point d'injection
- Mécanisme: agrégation plaquettaire
- Ces lésions, d'abord ecchymotiques puis nécrotiques, apparaissent de 5 à 14 jours après introduction du traitement par HBPM, le plus souvent aux points d'injection.
- Elle se confirme par la présence d'Ac anti-PF4 et un test de libération de la sérotonine positif.
- Plus fréquent avec Héparine sodique ou calcique , moins avec leq HBPM
- Réintroduction interdite



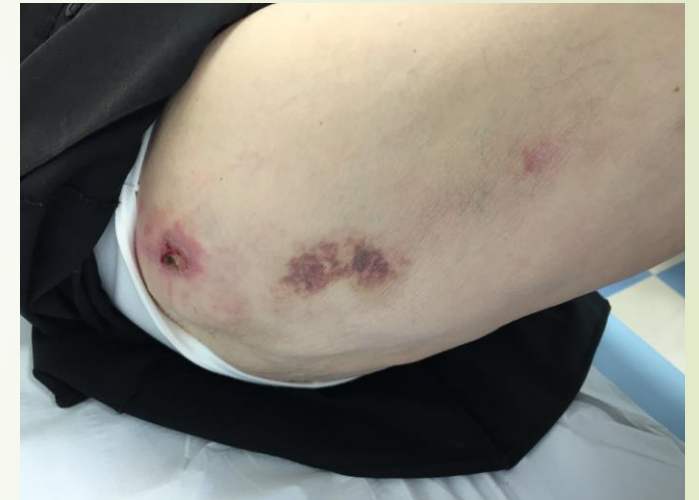
P. Modiano Lille

[**Heparin**-induced thrombocytopenia: recent data]. Gruel Y, Rollin J, Leroux D, Pouplard C.
Rev Med Interne. 2014 Mar;35(3):174-82.

Cutaneous reactions to anticoagulants. Recognition and management. Harenberg J. Am J Clin Dermatol. 2001;2(2):69-75

Cas particulier : Calciphylaxie et injection

- ▶ Pathologie des hémodialysés ++
- ▶ correspondant à des nécroses cutanées en rapport avec une calcinose tissulaire et une artériolopathie calcique des petites artéριοles dermiques et hypodermiques
- ▶ Peut être révélé par des nécroses aux points d'injection SC : soit retardées, soit immédiates : urgence de stopper les injections
- ▶ ++ avec Héparine calcique et autres aussi insuline SC...
- ▶ 2 mécanismes :
 - ▶ Favorise par une inflammation, le traumatisme et sa nature parfois, les dépôts calciques tissulaires hypodermiques : palpables et visibles sur la radio
 - ▶ Décompense une artériolopathie calcique présente par les traumatismes locaux



Nécroses aux AVK

► Forme typique

- Survient entre le 3^{ème} et 10^{ème} jour,
- Femmes obèses , zones adipeuses
- Ecchymoses douloureuses puis nécroses
- Thrombose des veinules et capillaires du derme
- Souvent associé à déficit en Protéine C plus rarement S congénitaux ou acquis
- Favorisé par dose de charge entraînant une baisse rapide du facteur VII et de la protéine C , possibilité de réintroduction sous couvert d'une héparinothérapie

► Formes atypiques :

- **tardive avec ou sans déficit en protéine C (infection ...)**
- **pyoderma like,**
- **angiodermite like,**
- **gangrènes veineuses distales paradoxales ...**



Kakadgia



Angiodermite et AVK

- ▶ Ulcères nécrotiques uniques ou multiples superficiels de la jambe : « Angiodermite like » particulièrement sévères, nécessitant souvent l'arrêt (substitution) des AVK pour obtenir un arrêt de l'évolution.
- ▶ Délai d'introduction des AVK de quelques mois à plusieurs années
- ▶ Éliminer autres causes d'ulcères nécrotiques superficiels (histologie, biologie...) en particulier PAN, vasculite immuno-allergique aux AVK, SAPL...
- ▶ Hypothèse physiopathologique : déséquilibre probable de l'INR qui crée un état paradoxal d'hypercoagulabilité comme dans déficit en protéine C, sur une microvascularisation lésée



Necrotic leg ulcers induced by vitamin K antagonists: five cases_Bezier M. Ann Dermatol Venereol. 2011 Oct;138(10):657-63.

Ulcères a l Hydréa®

- L'hydroxyurée (Hydréa®) agent antitumoral utilisé dans le traitement des syndromes myéloprolifératifs .
- La prise prolongée a été associée à la survenue d'ulcères de jambe ce qui, pour beaucoup, justifie son interruption.
- Mécanisme: toxicité cumulative, délai d'apparition variable (mois à années)
- Les alternatives thérapeutiques existent
- Amélioration longue après arrêt
- les ulcères de jambe chez les patients traités par Hydréa® sont souvent d'origine polyfactorielle (thromboses veineuses profondes ou superficielles, occlusions artérielles ou microcirculatoire), l'hydréa® seul n'explique pas toujours l'UDJ



Systematic **review: Hydroxyurea** for the treatment of adults with sickle cell disease. Lanzkron S, Ann Intern Med. 2008 Jun 17;148(12):939-55

Ulcères chroniques sous hydréa : interrompre le traitement ? :Journal des Maladies Vasculaires Volume 34, n° 2 pages 127-128 (mars 2009)

Ulcères et anti- angiogéniques

- Bevacizumab (Avastin®), Sunitinib (Sutent®), Sorafenib (Nexava®)
- Aggravation d' ulcères préexistants : apparition de zones nécrotiques , douleur...
- Nécroses sur zones fragilisées
- Nécroses sur métastases cutanées
- Précaution si intervention prévue: arrêt avant



-Effet secondaire cutané du bévacizumab : nécroses cutanées localisées sur des vergetures cortico-induites chez un homme traité pour un glioblastome ☆

A. Le Moing. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie Dec 2014 S : 497-8

-Necrosis in breast cancer patients with skin metastases receiving bevacizumab-based therapy. [Cottu J](#) Wound Care

-Localized skin necrosis by bevacizumab. [Frances L](#), Eur J Dermatol 2013 : 23 : 251-2

-Necrotizing handfoot skin reaction induced by antiangiogenic in a patient with Theveanrd disease. [Durant C](#). J Mal Vasc. 2009 May;34(3):222-5.

Nécroses et Médicaments / toxiques

- Toxiques :
 - chrome, chlorure de vinyle, arsenic, résine epoxy, trichloréthylène, benzène et la silice ou le silicone
- Médicaments :
 - Nécroses distales :
 - amines vasopressives, sympathomimétiques vasoconstricteurs nasaux, ergotisme, Bbloquants,
 - Chimiothérapies (troubles vaso moteurs) : bléomycine, le cisplatine, mais aussi l'asparaginase, la dacarbazine, les taxanes, le 5-FU, la doxorubicine, le cyclophosphamide, la carmustine et le flutamide.
 - Gemcitabine, Permetrexed : pseudo cellulite nécrosante
 - Vasopressine et terlipressine : nécroses distales et proximales
 - Nécroses aux points d'injection locale : bléomycine (cheloïde)



Nécroses et toxicomanie

- l'injection de cocaïne, de comprimés de Subutex ou Methadone pilés, de LSD ou autres substances
- Cas particulier : Cocaïne et lévamisole (coupage) : entraîne vascularite nécrosante à ANCA
- Nécroses cutanées: atteintes des membres, du périnée ou distales, parfois associées à AOMI au cannabis

