

## Liste des abréviations

**AN** : Angiodermite nécrotique

**AVK** : Anti Vitamine K

**BPCO** : Broncho pneumopathie chronique obstructive

**CHUM** : Centre Hospitalier Universitaire de Martinique

**DS** : Déviation Standard

**ERS** : European Respiratory Society

**ESC** : European Society of Cardiology

**ETT** : Echographie trans-thoracique

**HTP** : Hypertension Pulmonaire

**HTAP** : Hypertension Artérielle Pulmonaire

**HTAPi** : Hypertension Artérielle Pulmonaire Idiopathique

**IL-1 $\beta$**  : Interleukine 1 Bêta

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**IT** : Insuffisance Tricuspidé

**JEADV** : Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology

**NYHA** : New York Heart Association

**PAPm** : Pression Artérielle Pulmonaire Moyenne

**PAPs** : Pression Artérielle Pulmonaire Systolique

**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine

**Vmax** : Vitesse Maximale

## **Table des matières**

I. Introduction générale.....	13
A. Angiodermite nécrotique .....	13
a) Epidémiologie .....	13
b) Terrain et facteurs de risque .....	13
c) Diagnostic clinique.....	13
d) Physiopathologie .....	16
e) Histologie .....	16
f) Diagnostic différentiel .....	16
g) Thérapeutique.....	17
h) Rôle de l'IL-1 $\beta$ .....	19
B. Hypertension pulmonaire (HTP) .....	20
a) Définition de l'HTP.....	20
b) Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).....	20
c) Physiopathologie de l'HTAP .....	20
d) Stratégie diagnostique .....	21
e) Stratégie thérapeutique .....	22
f) Rôle de l'IL-1 $\beta$ .....	22
II. Introduction.....	23
III. Matériels et Méthodes .....	25
A. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	25
B. Procédure .....	25
C. Recueil de données .....	26
D. Analyse statistique.....	27
IV. Résultats .....	28

A. Etude de la pression artérielle pulmonaire .....	28
B. Caractéristiques à l'inclusion.....	29
C. Caractéristiques de l'ulcère.....	30
D. Caractéristiques thérapeutiques et évolutives.....	31
E. Devenir des patients .....	32
V. Discussion.....	33
VI. Conclusion.....	38
VII. Annexes.....	39
A. Annexe 1 : Differential diagnosis of leg ulcers .....	39
B. Annexe 2 : Classification simplifiée des hypertensions pulmonaires .....	40
C. Annexe 3 : Algorithme du diagnostic étiologique d'une HTP .....	41
D. Annexe 4 : Questionnaire standardisé de l'étude .....	42
E. Annexe 5 : Observations détaillées des patients présentant une PAPs >40 mmHg.	44
VIII. Références bibliographiques.....	46

## I. Introduction générale

### A. Angiodermite nécrotique

#### a) Epidémiologie

Les ulcères chroniques représentent un problème majeur de santé public avec un coût annuel (direct et indirect) estimé à 3 milliards de dollars aux Royaume-Uni(1) et à plus de 12 milliards de dollars aux Etats-Unis(2,3). Outre leurs implications financières, ils ont un impact considérable sur la qualité de vie des patients(4,5).

L'angiodermite nécrotique est la 4<sup>ème</sup> cause d'ulcère de jambe d'origine vasculaire (après les étiologies artérielle, veineuse et mixte)(6). Bien que responsable de 15% des hospitalisations pour ulcères en dermatologie(7), cette pathologie est méconnue et sous-diagnostiquée(8). Egalement nommée « ulcère de Martorell » (9) ou « hypertensive ischemic leg ulcer » (10), l'angiodermite nécrotique a été rapportée pour la première fois en 1945 par le cardiologue Fernando Martorell. Ces différentes appellations sèment la confusion et contribuent à son mystère(11).

#### b) Terrain et facteurs de risque

L'angiodermite nécrotique touche essentiellement les femmes(60%)(12), les hypertendus (94%) et les diabétiques (39%)(8). L'âge moyen se situe autour de 75 ans(12,13) mais peut varié de 40 à 85 ans.

#### c) Diagnostic clinique

Il s'agit d'un ulcère de jambe fibrino-nécrotique, superficiel et hyperalgie, survenant en l'absence d'artériopathie occlusive significative. L'ulcère siège préférentiellement à la face antéro-externe de jambe. Ses contours sont irréguliers, en carte

de géographie. La bordure est d'aspect cyanotique, livédoïde. Son apparition est brutale avec une évolution rapide et centrifuge, inconstamment précédée d'un traumatisme minime. L'atteinte controlatérale n'est pas rare. L'évolution naturelle de l'angiodermite nécrotique est illustrée par les photographies 1 et 2.

L'analyse histologique est peu spécifique(14) et n'intervient pas dans la démarche diagnostique classique(7). Bien qu'il s'agisse d'un diagnostic clinique, le délai diagnostique est long, estimé à 11 +/- 9 semaines d'après l'étude prospective de Senet(12).



**Photographie n°1 : Suite à un traumatisme minime, apparition d'un ulcère nécrotique hyperalgique avec une bordure livédoïde**

**Collection photographique du service de dermatologie du CHU de Martinique**



**Photographie n°2 : Extension rapide de l'ulcère nécrotique**

**Collection photographique du service de dermatologie du CHU de Martinique**

## d) Physiopathologie

Peu d'études ont exploré la physiopathologie de l'angiodermite nécrotique. Dès 1947, Hines et Farber(10) remarquaient la présence d'artéries sous-cutanées hypertrophiques sténosées dans certains ulcères de jambe. En 1985, Duncan et Faris(15) décrivaient une augmentation des résistances vasculaires chez les patients atteints d'angiodermite nécrotique, interférant avec la relaxation des artéries distales nécessaire à la perfusion locale, aboutissant à une ischémie cutanée. L'angiodermite nécrotique peut être assimilée à un infarctus cutané, dont les mécanismes intimes ne sont pas encore élucidés.

## e) Histologie

La biopsie cutanée est le témoin d'une artériosclérose aspécifique(16). Elle peut montrer l'atteinte des petits vaisseaux du derme moyen, avec une lumière rétrécie par la hyalinose segmentaire sous-endothéliale, la sclérose de la média et la fragmentation de la limite élastique interne. Des trombi fibrineux sont visibles. En périvasculaire, on peut observer la présence d'infiltrats lymphocytaires, de globules rouges marginés et de suffusion hémorragique. La biopsie n'a d'intérêt que pour éliminer les diagnostics différentiels de nécrose cutanée(17).

## f) Diagnostic différentiel

Toutes les étiologies d'ulcères de jambe peuvent concourir au diagnostic différentiel de l'angiodermite nécrotique, les principales étant l'ulcère d'origine artérielle, veineuse, ou mixte, la calciphylaxie, le pyoderma gangrenosum et les vascularites. La liste exhaustive des étiologies d'ulcère de jambe est disponible dans l'**annexe 1** (tirée de l'article de Vuerstaek(6)).

### **g) Thérapeutique**

Les soins locaux ont pour objectifs d'interrompre l'extension de l'ulcère, de diminuer les douleurs et de favoriser les différentes phases de la cicatrisation que sont la détersión, le bourgeonnement et l'épidermisation. La détersión (autolytique, mécanique ou chirurgicale) est un préalable à la greffe cutanée. Cette dernière a fait la preuve de son efficacité en terme d'antalgie et d'accélération de la cicatrisation(18–20). Cette technique simple et peu couteuse est le traitement de première intention de ce type d'ulcère. La greffe cutanée a l'avantage de pouvoir s'appliquer aux patients âgés quelque soit leurs comorbidités. L'évolution après une greffe en pastilles est illustrée par les photographies 3 et 4. La thérapie par pression négative peut être proposée dans la prise en charge de cet ulcère chronique.

Le contrôle de la douleur est un pilier de la prise en charge symptomatique. Le recours aux antalgiques de palier III est fréquent. Les antalgiques neuropathiques, le MEOPA (Mélange équimoléculaire oxygène-protoxyde d'azote) ou les anesthésiques locaux sont autant de spécialités utiles pour l'amélioration du confort du patient. Les dermocorticoïdes de très forte activité (propionate de clobetasol) appliqués sur les berges purpuriques pendant 3 à 7 jours ont prouvé leur effet antalgique(21).

Le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire fait partie intégrante de la prise en charge de l'angiodermite nécrotique avec une attention particulière pour l'équilibre de la pression artérielle. Les Bétabloquants non sélectifs doivent être évités en raison de leur action vasoconstrictrice.

Malgré les thérapeutiques actuelles, les soins locaux se prolongent des mois durant avant d'obtenir la guérison.



**Photographie n°3 : Greffe en pastilles permettant de stopper l'extension de l'ulcère et de réduire les douleurs**

Collection photographique du service de dermatologie du CHU de Martinique



**Photographie n°4 : Angiodermite en voie de guérison avec épidermisation de l'ulcère**

Collection photographique du service de dermatologie du CHU de Martinique

### **h) Rôle de l'IL-1 $\beta$**

Giot et al(22) ont étudié le profil cytokinique spécifique de l'angiodermite. Ils mettaient en évidence l'implication de l'IL-1 $\beta$  et de l'oncostatine M dans l'apparition de l'acanthose et de l'acantholyse responsables des lésions d'angiodermite grâce à une étude in vivo (sur des oreilles de souris). Ils évoquaient la possibilité d'étudier l'action des biothérapies comme alternative thérapeutique. Ils citaient notamment l'antagoniste de l'IL-1 (nommé anakinra), ce qui n'a jamais été essayé à ce jour.

## B. Hypertension pulmonaire (HTP)

### a) Définition de l'HTP

L'hypertension pulmonaire (HTP) est une maladie vasculaire pulmonaire caractérisée par l'élévation progressive des résistances vasculaires pulmonaires aboutissant à une insuffisance cardiaque droite(23). Elle est définie par une pression pulmonaire artérielle moyenne (PAPm) supérieure ou égale à 25 mmHg au repos lors du cathétérisme cardiaque droit. La classification internationale des HTP(24) définit 5 groupes. Une version simplifiée de cette classification est disponible dans l'**annexe 2**, issue des recommandations de la société européenne de cardiologie (ESC) de 2015 sur l'HTP.

### b) Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

Au sein des HTP, on distingue l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) qui correspond au groupe 1. L'HTAP est une pathologie rare avec une prévalence estimée à 15 cas par million d'habitants en France(25) et à 12 cas par million d'habitants(26) aux Etats-Unis. Son incidence est estimée à 2,4 par million d'habitants adultes/an en 2002-2003(25). La dyspnée d'effort est le maître symptôme. Elle est grevée d'un pronostic sombre avec une médiane de survie sans traitement de 2,8 ans(27).

Dans le monde occidental, l'**HTAP idiopathique** (HTAPi) est le sous-type le plus fréquent d'HTAP, responsable de 39,2%(25) de tous les cas d'HTAP. Elle correspond à la forme sporadique de la maladie en l'absence d'antécédent familial d'HTAP ou de facteur de risque identifié. Sa prévalence en France est estimée à 5,9 cas par million d'habitants(25).

### c) Physiopathologie de l'HTAP

Il s'agit d'une HTP pré-capillaire. Cette pathologie multifactorielle est la conséquence du remodelage intense des artéries pulmonaires(13) dont la

physiopathologie est incomplètement élucidée. De nombreux phénomènes sont impliqués comme la dysfonction endothéliale, la prolifération excessive des cellules musculaires lisses et des cellules endothéliales, la thrombose in situ et la dérégulation de l'inflammation et de l'immunité. Ces anomalies aboutissent à la prolifération des cellules vasculaires pulmonaires et à une vasoconstriction excessive.

#### **d) Stratégie diagnostique**

La démarche diagnostique de l'HTP est représentée par l'algorithme de l'**annexe 3**. Elle se déroule en trois étapes :

Dans un premier temps, l'ETT de dépistage permet de suspecter l'HTP grâce à la mesure de différents paramètres dont l'estimation de la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs), par la vitesse maximale (Vmax) de l'insuffisance tricuspidé (IT). L'HTP est suspectée lorsque la PAPs est supérieure à 35 mmHg. Cependant, ce seuil doit être majoré à 40 mmHg chez les patients âgés de plus 50 ans. Une PAPs supérieure à 50 mmHg au repos est toujours pathologique.

Dans un deuxième temps, le bilan consiste à identifier les étiologies les plus fréquentes d'HTP (groupes 2, 3 et 4).

Enfin, le cathétérisme cardiaque droit est proposé devant toute suspicion d'HTP pour obtenir un diagnostic de certitude et comprendre son mécanisme. Il permet de confirmer l'HTP (définie par une PAPm  $\geq$  25 mmHg au repos) et de préciser le caractère pré-capillaire (pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO)  $\leq$  15 mmHg) menant au diagnostic d'HTAP. Les différentes étiologies possibles d'HTAP sont ensuite rechercher, avant de pouvoir conclure à l'HTAP idiopathique (en l'absence de cause retrouvée).

### e) Stratégie thérapeutique

La prise en charge thérapeutique repose sur l'évaluation de la sévérité clinique de l'HTAP (au moyen de la classification NYHA). Le traitement conventionnel de l'HTAP associe les anticoagulants, les diurétiques, les inhibiteurs calciques et l'oxygénothérapie. Pour les patients symptomatiques, trois classes thérapeutiques sont disponibles en France : les analogues des prostaglandines (Epoprosténol et Ilomédine), les antagonistes des récepteurs de l'endothéline (Bosentan et Ambrisentan) et les inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5 (Sildénafil et Tadalafil). De nouvelles voies thérapeutiques sont à l'étude (Ac anti-CD20, Ac anti-IL6...)(28). Tous ces traitements doivent être introduits dans un centre de référence ou de compétence, après décision collégiale. Cependant, il n'existe pas de traitement curatif. La transplantation pulmonaire est réservée aux patients résistants au traitement médical.

### f) Rôle de l'IL-1 $\beta$

L'IL-1 $\beta$  agit comme un puissant facteur mitogène sur les cellules musculaires lisses des artères pulmonaires en culture. Dans l'étude de Parpaleix(29) étudiant la physiopathologie de l'HTAP, les auteurs soulignent le rôle de l'IL-1 dans l'inflammation et le remodelage des vaisseaux pulmonaires, en activant la voie de signalisation de l'IL-1R1/MyD88. Ils mettent en évidence la régression de l'hypertrophie musculaire des vaisseaux pulmonaires chez des souris souffrant d'HTAP après traitement par anakinra. Le ciblage de la voie IL-1 $\beta$  / IL-1R1 pour le traitement de l'HTAP humaine leur paraît prometteur. Une observation rapportant l'amélioration de l'HTAP chez un patient traité par anakinra pour une maladie de Still, appuie leur hypothèse(30).

# **Recherche d'une association entre l'angiodermite nécrotique et l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique**

## **Etude prospective en Martinique**

## **II. Introduction**

L'angiodermite nécrotique (AN), l'ulcère de Martorell ou encore hypertensive ischémic leg ulcer sont une seule et même entité. Il s'agit d'un ulcère de jambe fibrino-nécrotique superficiel et hyperalgie, de survenue brutale, chez un sujet âgé hypertendu. L'histologie montre des lésions aspécifiques d'artéiolosclérose.

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) correspond à l'ensemble des maladies dont l'origine se situe au niveau des artéries pulmonaires. Elle entraîne une gêne de l'éjection du ventricule droit conduisant à l'insuffisance cardiaque droite. L'histologie montre entre autre une hypertrophie de la média des artéries pulmonaires.

L'angiodermite nécrotique et l'HTAP semblent posséder des similitudes histologiques comme l'atteinte artériolaire, conduisant au rétrécissement de la lumière vasculaire et à l'augmentation des résistances vasculaires. Les mécanismes physiopathologiques de ces deux pathologies sont incomplètement élucidés.

Glutz von Blotzheim et al(31) ont publié en 2012 la première étude rétrospective de faible effectif, menée dans l'hypothèse d'une association entre l'angiodermite nécrotique et l'hypertension pulmonaire (HTP). Ils ont mis en évidence au moyen de l'échographie trans-thoracique (ETT), une augmentation significative de la PAPs chez les patients souffrant d'angiodermite nécrotique (n=14) comparativement au groupe contrôle

hypertendu (n=28) ( $33,8 \pm 16,9$  vs  $25,3 \pm 6,5$  mmHg,  $p = 0,023$ ). L'hypertension pulmonaire était suspectée chez 36% (5/14) des cas versus 7% des témoins ( $p = 0,031$ ).

Depuis, plusieurs études ont exploré les cytokines impliquées dans l'apparition de l'angiodermite nécrotique(22) et de l'HTAP(29), soulignant le rôle de l'IL-1 $\beta$ (22,29)

Ainsi, les connaissances cliniques, histologiques et moléculaires actuelles tendent vers un lien entre l'AN et de l'HTP. Cependant, la seule étude clinique soutenant cette hypothèse(31) n'avait pas été conçue pour confirmer les cas d'HTP suspectés. Cette association nécessiterait d'être explorée par une étude permettant de confirmer les cas d'HTP et de déterminer leurs étiologies.

Peu d'études prospectives sont disponibles sur l'angiodermite nécrotique et aucune n'a été réalisée pour déterminer le profil des patients et l'évolution de cette pathologie en population afro-caribéenne.

L'objectif principal de cette étude était de rechercher une association entre l'angiodermite nécrotique et l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique (HTAPi). Les objectifs secondaires étaient d'étudier les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients atteints d'AN en Martinique.

### **III. Matériels et Méthodes**

Cette étude prospective s'est déroulée au CHU de Martinique, sur une période de dix-huit mois. Les patients atteints d'angiodermite nécrotique ont été inclus de juillet 2014 à décembre 2015 via les services d'hospitalisation, de consultation dermatologique et les avis inter-services.

#### **A. Critères d'inclusion et d'exclusion**

Ont été inclus tous les patients âgés de plus de 18 ans présentant au moins une ulcération de jambe superficielle, nécrotique, douloureuse et d'extension centrifuge. Le diagnostic clinique consensuel d'angiodermite nécrotique était confirmé en staff collégial de dermatologie (par les docteurs EA, EB, AA, AG, ISC et NB). La présence d'une hypertension artérielle ou d'un diabète était en faveur du diagnostic mais leur absence ne l'excluait pas. Un échodoppler veineux et artériel était systématiquement effectué afin d'éliminer une origine artérielle et/ou veineuse responsable du tableau clinique. Les patients étaient exclus en cas d'ulcère de jambe secondaire à une autre pathologie dont l'artérite oblitérante des membres inférieures, l'insuffisance veineuse sévère, la calciphylaxie, le pyoderma gangrenosum, une hémopathie ou une vascularite liée à une connectivité.

#### **B. Procédure**

Tous les patients inclus avaient un dépistage systématique de l'HTP par échographie transthoracique. En cas de suspicion d'HTP (PAPs estimée > 40 mmHg), un bilan étiologique était réalisé, comportant :

- Un angioscanner pulmonaire (pour éliminer une maladie embolique chronique),

- Un dépistage du VIH (car la prévalence de l'HTAP est 6 à 12 fois plus élevée chez les patients séropositifs(32)),
- Un dosage des anticorps anti-nucléaires et des antigènes solubles,
- Un dosage de la TSH,
- Une numération formule sanguine,
- Un bilan biologique hépatique complété par une échographie hépatique si une hypertension portale secondaire à une pathologie hépatique était suspectée(33).

En accord avec les recommandations actuelles(24) et les pratiques du service de cardiologie, une confirmation par cathétérisme cardiaque droit a été proposée à tout patient présentant une suspicion d'hypertension pulmonaire inexpliquée.

## C. Recueil de données

Le recueil de données (disponible dans l'**annexe 4**) était standardisé et intéressait :

- les données socio-démographiques,
- les antécédents personnels,
- l'histoire naturelle de l'ulcère (caractéristiques cliniques, évolution, traitements),
- les données paracliniques relatives au bilan étiologique de l'ulcère (échodopplers veineux et artériels, biologie).

Les données ont été recueillies par les dermatologues du service du CHUM puis saisies sur un tableur Excel.

## D. Analyse statistique

Les statistiques descriptives ont été calculées à l'aide du logiciel Stata 12.0. Les variables quantitatives ont été présentées en moyennes avec déviation standard (DS) (ou en médianes) et valeurs extrêmes. Les variables qualitatives ont été présentées en effectifs et pourcentages.

Le nombre de sujets nécessaire a été estimé, préalablement à la mise en place de l'étude (statistique binomiale effectuée sur epiR-package 0.9-87). La fréquence théorique de l'HTAP étant de 12/1 000 000, un cas d'HTAP sur une série de 15 AN assure une significativité avec un risque alpha de 5% et une puissance de 80%.

## IV. Résultats

De juillet 2014 à décembre 2015, vingt patients dont douze femmes et huit hommes atteints d'angiodermite nécrotique ont été inclus.

### A. Etude de la pression artérielle pulmonaire

La pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) était estimée à 34,9 mmHg en moyenne ( $\pm 13,8$ ) via l'ETT. Sur les vingt patients examinés, cinq (25%) présentaient une PAPs > 40 mmHg faisant suspecter une HTP. Pour ces derniers, les explorations paracliniques et l'analyse des antécédents permettaient de supposer l'étiologie de l'HTP. Le détail des cinq observations est disponible dans l'**annexe 5**. Deux patients présentaient une suspicion d'HTP du groupe 3 (liée à l'insuffisance respiratoire chronique pour l'un et à la BPCO pour l'autre). Un patient présentait une suspicion d'HTP du groupe 5 (liée à l'insuffisance rénale chronique dialysée). Les deux autres, âgés de 81 et 88 ans avaient une PAPs estimée à 43 et 46 mmHg respectivement. Aucune étiologie d'HTP n'était retrouvée lors du bilan paraclinique, rendant leur tableau compatible avec une HTAP idiopathique. Ces patients âgés, asymptomatiques et grabataires n'ont pas eu de procédure invasive par cathétérisme cardiaque droit.

## B. Caractéristiques à l'inclusion

Les principales caractéristiques cliniques et paracliniques des patients inclus sont présentées dans le **tableau 1**.

Concernant le traitement anti-hypertenseur, la majorité des patients étaient sous bithérapie (7/20), d'autres sous trithérapie (5/20) voir quadrithérapie anti-hypertensive (3/20). Trois patients étaient sous monothérapie et deux autres ne suivaient pas de traitement au moment du diagnostic.

**Tableau 1: Caractéristiques et comorbidités à l'inclusion**

Caractéristiques à l'inclusion	Valeurs	Min - Max
Femme, n (%)	12 (60%)	
Age en années, moyenne ( $\pm$ DS)	72,95 ( $\pm$ 11,55)	47 - 88
IMC en kg/m <sup>2</sup> , moyenne ( $\pm$ DS)	25,24 ( $\pm$ 5,36)	17,65 - 41,66
HTA, n (%)	20 (100%)	
Pression artérielle systolique en mmHg, moyenne ( $\pm$ DS)	148,5 ( $\pm$ 24,8)	110 - 200
Pression artérielle diastolique en mmHg, moyenne ( $\pm$ DS)	81 ( $\pm$ 17,4)	60 - 130
Diabète, n (%)	8 (40%)	
Tabagisme (passé ou présent), n (%)	6 (30%)	
Dyslipidémie, n (%)	6 (30%)	
Insuffisance veineuse associée, n (%)	6 (30%)	
Artériopathie (non oblitérante) associée, n (%)	5 (25%)	
Albumine en g/L, moyenne ( $\pm$ DS)	30,6 ( $\pm$ 6,8)	20 - 43

## C. Caractéristiques de l'ulcère

Les données relatives à l'angiodermite nécrotique sont présentées dans le **tableau 2**.

**Tableau 2: Données relatives à l'angiodermite nécrotique**

Caractéristiques de l'ulcère	Valeurs	Min-Max
Antécédent d'AN, n (%)	5 (25%)	
Délai diagnostique en jours, moyenne ( $\pm$ DS)	51,6 ( $\pm$ 32,7)	16 - 113
Origine post-traumatique, n (%)	11 (55%)	
Surface de l'ulcère à l'entrée en cm <sup>2</sup> , médiane	34,54	2,4 - 138,2
Nombre d'ulcère d'AN, moyenne ( $\pm$ DS)	1,7 ( $\pm$ 1,03)	1 - 4
AN bilatérale, n (%)	7 (35%)	

Deux patients présentaient une insuffisance rénale terminale, faisant évoquer le diagnostic différentiel de calciphylaxie. La biopsie cutanée permettait d'éliminer ce dernier par l'absence de calcifications de la média des artéries dermiques et hypodermiques.

## D. Caractéristiques thérapeutiques et évolutives

Dix-huit patients ont été hospitalisés (90%). Dix-sept greffes cutanées ont été réalisées en 18 mois. Les principales données relatives au traitement de l'ulcère sont présentées dans le **tableau 3**.

**Tableau 3: Caractéristiques thérapeutiques et évolutives**

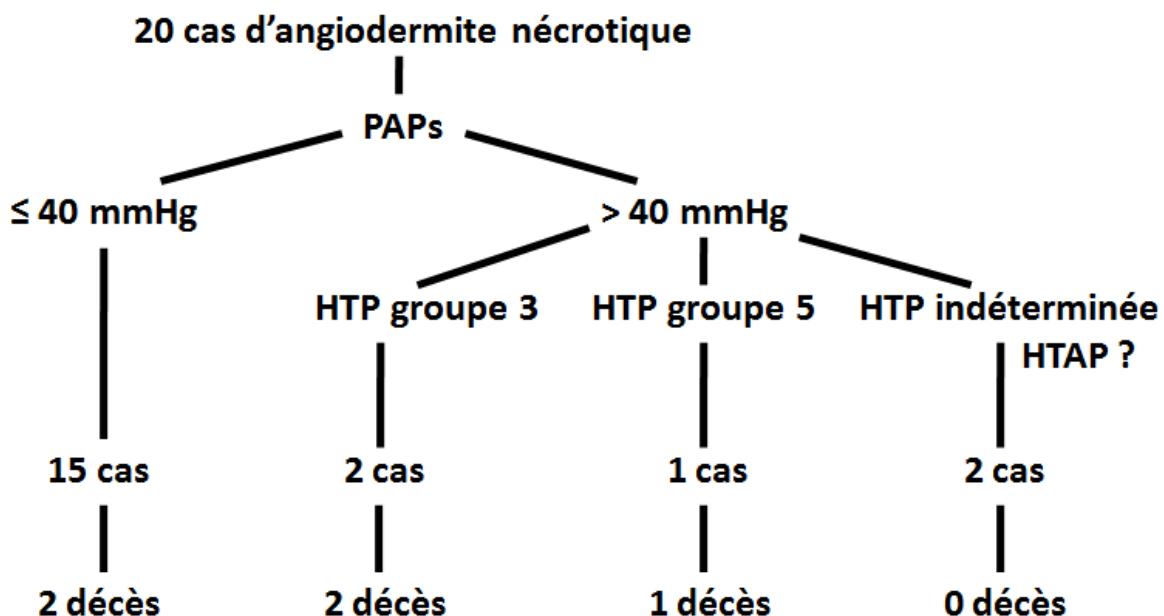
Caractéristiques thérapeutiques et évolutives	Valeurs	Min - Max
Dermocorticoïdes, n (%)	11 (55%)	
Individus greffés, n (%)	14 (70%)	
Thérapie par pression négative, n (%)	7 (35%)	
Antalgiques de palier I, n (%)	20 (100%)	
Antalgiques de palier II, n (%)	13 (65%)	
Antalgiques de palier III, n (%)	10 (50%)	
Récidive de l'AN, n (%)	6 (30%)	
Durée d'hospitalisation en jours, médiane	12,5	3 - 59
Surface maximale de l'ulcère en cm <sup>2</sup> , médiane	56,5	2,6 - 307

## E. Devenir des patients

Les complications rapportées pendant l'hospitalisation étaient : 3 érysipèles, 3 mises à nu des tendons, un surdosage en AVK, 4 complications liés aux antalgiques dont 3 liées aux morphiniques ainsi que la perte d'autonomie.

Cinq patients sont décédés (à l'âge de 84, 82, 79, 72 et 60 ans) de causes indépendantes de l'angiodermite nécrotique. Parmi ces derniers, on constatait la présence des trois patients présentant une suspicion d'HTP (cas n°1, 3, 4). Les deux patients présentant une suspicion d'HTAP idiopathique (cas n°2 et 5 âgés respectivement de 88 et 81 ans) étaient en vie en décembre 2016. La **figure 1** schématise le devenir des patients selon l'étude de la PAPs. La classification des HTP qui apparaît sur ce schéma est supposée à partir des examens cliniques et paracliniques non invasifs.

**Figure 1 : Schéma du devenir des patients selon l'étude de la PAPs et l'étiologie supposée de l'HTP.**



## V. Discussion

La PAPs moyenne de nos patients atteints d'angiodermite nécrotique était de 34,9 mmHg ( $\pm 13,8$ ). Cette valeur pouvait sembler anormalement élevée et posait la question d'une surestimation systématique des mesures. L'âge a cependant une influence sur la vasomotricité systémique et pulmonaire, responsable d'une élévation des pressions pulmonaires. Nos données s'approchaient de celles de Dib(34) rapportant une PAPs moyenne de  $32 \pm 6$  mmHg chez les patients âgées de plus de 80 ans. Bien que notre valeur moyenne de la PAPs se situait dans la norme pour l'âge, elle n'excluait pas la présence de valeurs anormalement élevées évocatrices d'HTP.

Bien que l'ETT soit une technique opérateur-dépendante, nous avons tenté de réduire ce biais en faisant appel à l'expérience des cardiologues (Docteurs JI, SH et AR) du centre de référence de l'HTAP du CHUM. La réalisation du cathétérisme cardiaque est conditionnée par de multiples facteurs tels que : l'âge du patient, son espérance de vie, son état général, sa gêne en relation avec l'HTAP. Les patients asymptomatiques ou ayant une importante altération de la qualité de vie ou une espérance de vie très réduite n'ont pas fait l'objet de cet examen invasif. Par conséquent, aucun cathétérisme cardiaque droit n'a pu être indiqué et réalisé au cours de cette étude.

Dans l'étude de Glutz von Blotzheim, la valeur seuil de la PAPs pour la détection de l'HTP était de 36 mmHg, non adaptée à la population âgée, avec un risque de surestimation du nombre d'HTP. Dans notre étude, ce risque a été minimisé en s'appuyant sur les valeurs de références recommandées pour la détection de l'HTP chez les personnes âgées ( $> 60$  ans). Bien que notre seuil de détection soit plus élevé, notre proportion d'HTP atteignait 25% (versus 36% dans l'étude princeps).

Cinq patients (25%) présentaient une suspicion d'HTP (toute étiologie confondue) dont deux (10%) d'origine indéterminée compatibles avec une HTAP idiopathique. Les données d'incidence et de prévalence de l'HTAP dans la population afro-caribéenne ne sont pas disponibles. Les prévalences mesurées en France et aux Etats-Unis sont respectivement de 15 et 12 cas par million d'habitants. Ces deux suspicions d'HTAP idiopathique ne peuvent être dues au hasard compte tenu de la rareté de l'HTAP dans la population générale (françaises comme américaines) suggérant un lien entre ces deux pathologies.

Ces deux suspicions d'HTAP étaient basées sur l'observation d'une PAPs > 40 mmHg et l'absence d'étiologie retrouvée. Le diagnostic d'HTAP chez le sujet âgé est complexe, ne pouvant se résumer à un seul paramètre, au risque d'aboutir à une surestimation. Plusieurs facteurs de confusion peuvent être responsables d'une élévation des résistances pulmonaires comme l'âge, l'HTA ou l'obésité. Par ailleurs, l'insuffisance cardiaque à pression d'éjection préservée est une anomalie fréquente, responsable d'une HTP (du groupe 2) difficile à discerner de l'HTAP. Or, elle s'observe chez un tiers des 65-74 ans et chez plus de la moitié des patients asymptomatiques de plus de 75 ans(35). Les facteurs qui la favorisent sont : l'âge > 65 ans, l'HTA systolique, le diabète, la fibrillation auriculaire, la coronaropathie et l'obésité. La distinction entre cette pathologie et l'HTAP est délicate à l'ETT(36). A la lumière de ces éléments et par argument de fréquence, l'augmentation de la PAPs des deux patients initialement suspects d'HTAP idiopathique semblerait plutôt secondaire à une insuffisance cardiaque à pression d'éjection préservée, ce d'autant qu'ils ne présentaient pas de dyspnée. En somme, la recherche d'une association entre l'angiodermite nécrotique et l'HTAP n'était pas contributive compte tenu de l'absence de cas confirmé d'HTAP dans notre série.

Tous les patients de notre étude étaient hypertendus, tout comme ceux des études de Nicol et de Glutz von Blotzheim. Or, il est admis que l'hypertension artérielle est responsable d'une élévation des pressions pulmonaires(37). Dans l'étude cas-témoin de Glutz von Blotzheim, l'appariement des cas atteints d'angiodermite nécrotique à des témoins hypertendus permettait de contrôler ce facteur de confusion. Il retrouvait malgré tout une PAPs significativement plus importante dans le groupe d'angiodermite nécrotique.

Les valeurs de PAPs des patients hypertendus sont à interpréter en tenant compte de l'âge et de l'IMC(38). Bien que légèrement supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup>, l'IMC moyen observé dans notre étude était très proche de la norme, ce qui permettait d'écartier ce paramètre des facteurs de confusion. Dans l'étude princeps de Glutz von Blotzheim, les suspicions d'HTP atteignaient 36% (5/14) parmi le groupe AN contre 7% (2/28) parmi le groupe témoin hypertendu. Cette différence significative est à mettre en balance avec la différence significative d'IMC entre les 2 groupes, jouant en faveur du groupe AN.

Cette étude est la première portant sur l'angiodermite nécrotique en Martinique et dans la Caraïbe. Son recrutement exhaustif s'explique par l'association de plusieurs facteurs. D'une part, l'accès aux soins en Martinique est facilité par le système de sécurité sociale français, quelque soit la classe socio-économique. D'autre part, le service de dermatologie du CHUM centralise l'activité hospitalière de dermatologie de l'île et entretient des relations étroites avec les dermatologues libéraux. De plus, il est le seul à disposer de la technique de la greffe en pastilles, incontournable dans la prise en charge de l'angiodermite nécrotique. Au cours des dix-huit mois d'étude, vingt cas d'angiodermite nécrotique ont été inclus. En comparaison, la plus grande étude prospective sur l'AN comportait 59 patients, grâce à la participation de 17 centres sur une période de 5 ans(12).

La première observation de cet ulcère nécrotique a été rapportée par le cardiologue espagnol Fernando Martorell(9) en 1945, à partir de 4 cas. Le profil des patients avait été décrit par Schnier(39) en 1966 (40 cas) puis par Hafner(40) en 2010 (31 cas). A notre connaissance, les séries françaises de Senet(12) et Nicol(13) parues en 2012 et 2017 sont les plus importantes de la littérature portant respectivement sur 59 et 53 patients. Le profil des patients de notre étude était comparable aux données préexistantes ; Les patients atteints d'angiodermite nécrotique en Martinique avaient un âge avancé de  $72,9 \pm 11,6$  ans (versus 72 ans pour Hafner ;  $74,5 \pm 9$  ans pour Senet ;  $74,2 \pm 9,3$  ans pour Nicol). La prédominance féminine était retrouvée à 60% (versus 61% pour Hafner et Senet ; 69,8% pour Nicol). L'IMC moyen étaient de  $25,2 \pm 5,4$  kg/m<sup>2</sup> (versus  $27,8 \pm 4,7$  kg/m<sup>2</sup> pour Senet). Tous les patients présentaient une hypertension artérielle (versus 94,9% pour Senet et 100% pour Hafner et Nicol). Un diabète était présent chez 40% des cas (versus 39,7% pour Senet ; 50,9% pour Nicol ; 58% pour Hafner).

L'AN était bilatérale dans 35% des cas contre 52% pour Hafner et 24,5% dans l'étude de Nicol. La surface médiane des ulcères était relativement comparable à celle observée par Nicol au diagnostic ( $34,5$  cm<sup>2</sup> versus  $30$  cm<sup>2</sup>). Une association à l'artériopathie des membres inférieurs était observée dans 37,5-45% par Henderson(41) et à l'insuffisance veineuse dans 25-40% par Senet(12) (versus 20% et 35% dans notre étude). L'origine post traumatique était plus souvent retrouvée dans notre étude (55%) que dans celles de Nicol (46,2%) et Hafner (25%). Cette différence marquée peut être liée à notre recueil de données prospectif plus adaptée à l'obtention de cette information orale rarement retranscrite dans le dossier du patient. Le recueil rétrospectif est sujet à la perte d'information de ce type.

Le délai diagnostique était inférieur à celui des autres études ( $52 \pm 33$  jours versus  $77,7 \pm 63$  pour Senet et  $112 \pm 78$  pour Nicol). L'expertise dermatologique était facilitée par la localisation centrale du CHUM au sein de l'île et l'accès à une consultation dédiée aux pansements. Le pourcentage de récidive était comparable à celui de l'étude de Nicol (30% versus 27,5%), cependant notre durée de suivi était bien inférieure. Schnier rapportait 80% de récidive pour un suivi allant jusqu'à 13 ans.

La prise en charge de l'angiodermite nécrotique en Martinique peut être comparées à celles des autres équipes hospitalières notamment grâce aux données de l'enquête de Senet parue en 2012(42). Parmi leurs résultats, ils montraient que 48% des services greffaient  $> 6$  AN/an (versus 11 AN greffée en une année dans notre étude). Par ailleurs, ils observaient un usage restreint des dermocorticoïdes (qui ne sont jamais ou occasionnellement prescrits dans 84% des cas) malgré une efficacité reconnue. Quant à nos pratiques, l'application des dermocorticoïdes était objectivée dans 55% des cas.

## VI. Conclusion

L'angiodermite est une pathologie grave, ce d'autant qu'elle atteint le sujet âgé, dénutri et fragilisé par de multiples comorbidités. Une attention particulière doit être portée à la correction des facteurs de risque cardiovasculaire.

Cette étude originale réalisée en Martinique a permis de décrire pour la première fois le profil des sujets afro-caribéens atteints d'angiodermite nécrotique. Ce profil était comparable à celui précédemment observé dans la littérature.

Pour l'heure, il n'existe pas de traitement spécifique de l'angiodermite nécrotique. Sa physiopathologie reste encore à déterminer. Son étude approfondie (et celle du rôle de l'IL-1 $\beta$ ) pourrait conduire à de nouvelles voies thérapeutiques.

En l'absence de cas formellement démontré d'HTAP au sein de notre série d'AN, la recherche d'une association entre ces deux pathologies n'a pas été concluante. L'élaboration d'une étude cas-témoins comparant la PAPs des patients atteints d'angiodermite nécrotique à des témoins appariés augmenterait les chances de mettre en évidence une éventuelle association entre l'angiodermite nécrotique et l'HTAP. L'appariement devrait porter sur les facteurs de confusion connus d'augmentation de la PAPs (dont l'âge, l'IMC et l'HTA). L'exploration par un cathétérisme cardiaque droit des cas suspects d'HTP resterait primordiale en accord avec les recommandations actuelles. Cette procédure invasive pourrait s'intégrer à l'étude après avis favorable du Comité de Protection des Personnes. Un partenariat avec les services de dermatologie de Guadeloupe et de Guyane permettrait d'obtenir l'effectif nécessaire à la réalisation d'une telle étude.

## VII. Annexes

### A. Annexe 1 : Differential diagnosis of leg ulcers

Issu de Arteriolosclerotic ulcer of Martorell de Vuerstaek paru en 2010 dans le JEADV(6)

<b>Vascular causes</b>	Arterial insufficiency Venous insufficiency Combined arterial and venous insufficiency Microangiopathy Calciphylaxis Angiodysplasias Lymph drainage disturbances
<b>Thrombophilia</b>	Protein S deficiency / Protein C deficiency / ATIII deficiency Hyperhomocysteinaemia / Plasminogen activator inhibitor deficiency/increase / Antiphospholipid syndrome Congenital afibrinaemia
<b>Vasculitis</b>	Vasculitis in accordance with collagen disorders Cryoglobulinaemia / Livedo-vasculitis / Necrobiosis lipoidica ANCA associated diseases / Periarteritis nodosa
<b>Pyoderma gangrenosum</b>	
<b>Haematological causes</b>	Sickle cell anaemia / Spherocytosis Thalassaemia / Sideroblastic anaemia
<b>Myeloproliferative causes</b>	Polycythaemia vera / Thrombocythaemia
<b>Neuropathic causes</b>	Diabetic neuropathy / Alcohol neuropathy / Multiple sclerosis / Poliomyelitis / Spina bifida / Syringomyelia
<b>Infections</b>	Mycoses / Bacterial / Protozoan / Viral infections
<b>Metabolic causes</b>	Polidase deficiency / Gout / Rheumatoid arthritis Amyloidosis Drugs (e.g. ergotamine, penicillins, sulphonamides, phenprocoumon, hydroxyurea)
<b>Malignancies</b>	Basal cell carcinoma / Squamous cell carcinoma / Malignant melanoma / Kaposi sarcoma / Metastases Lymphoma
<b>Chemical/physical causes</b>	Burns / Frostbite / Pressure ulcers Ulceration after radiation / Chemical etching
<b>Artefacts</b>	

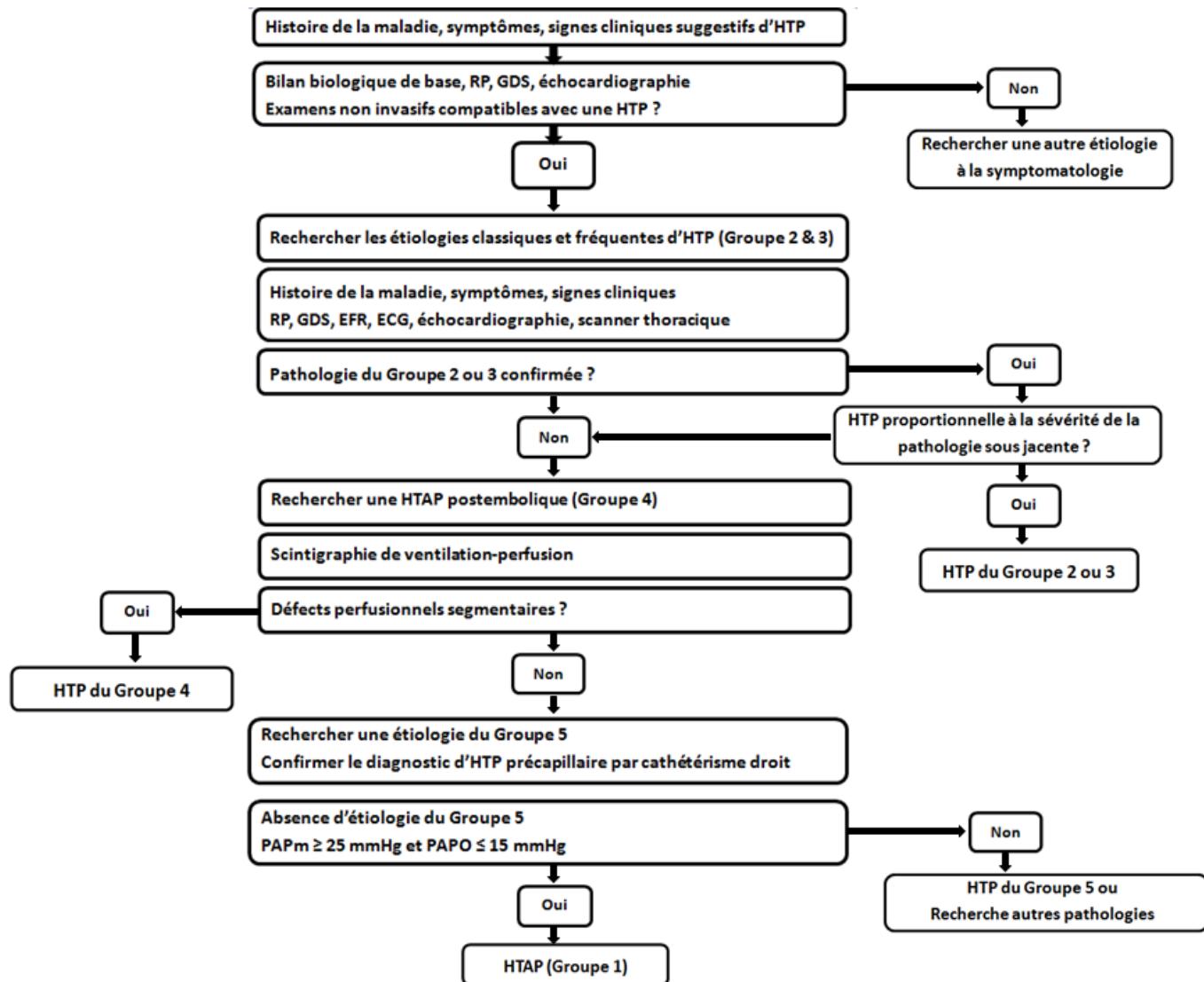
## B. Annexe 2 : Classification simplifiée des hypertensions pulmonaires

Issue des recommandations de l'ESC/ERS de 2015 sur l'HTAP(24)

<b>Groupe 1</b>	<b>Hypertensions artérielles pulmonaires (HTAP)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HTAP idiopathique ou primitive (HTAPi)</li> <li>• HTAP héritable (familiale)</li> <li>• HTAP induite par les médicaments ou les toxiques</li> <li>• HTAP associée à : une connectivite, une cardiopathie congénitale, une hypertension portale, une infection par le VIH, une schistosomiase</li> <li>• HTAP avec atteinte significative des capillaires et/ou veinules pulmonaires</li> <li>• Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né</li> </ul>
<b>Groupe 2</b>	<b>HTP liées aux cardiopathies gauches</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dysfonction systolique</li> <li>• Dysfonction diastolique</li> <li>• Valvulopathies</li> </ul>
<b>Groupe 3</b>	<b>HTP liées aux maladies respiratoires et/ou une hypoxémie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BPCO</li> <li>• Pneumopathies interstitielles</li> <li>• Autres maladies respiratoires restrictives et/ou obstructives</li> <li>• Syndrome d'apnée du sommeil</li> <li>• Syndrome d'hypoventilation alvéolaire</li> <li>• Exposition chronique à l'altitude élevée</li> <li>• Anomalies du développement</li> </ul>
<b>Groupe 4</b>	<b>HTP associée à la maladie thrombotique et/ou embolique chronique</b>
<b>Groupe 5</b>	<b>HTP multifactorielles ou d'origine indéterminée</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladies hématologiques : syndromes myéloprolifératifs, splénectomie</li> <li>• Maladies systémiques : sarcoïdose, histiocytose langheransienne, lymphangioléiomatomate, neurofibromatose, vascularite</li> <li>• Maladies métaboliques : glycogénose, maladie de Gaucher, dysthyroïdies</li> <li>• Autres : obstructions vasculaires pulmonaires tumorales, médiastinites fibreuses, insuffisance rénale chronique dialysée, autres</li> </ul>

### C. Annexe 3 : Algorithme du diagnostic étiologique d'une HTP

Issu de l'item HTAP du Collège des enseignants de pneumologie de 2015



## D. Annexe 4 : Questionnaire standardisé de l'étude

Étiquette patient

PATIENT :

Nom : .....

Prénom : .....

Date de naissance : .....

Age : .....

Sexe :  Masculin  Féminin

Adresse : .....

Commune de résidence : .....

N° de tel Patient : F0596..... P : 0696.....

Personne de confiance :

Nom et Prénom : .....

N° de tel : F0596..... P : 0696.....

Date d'entrée en hospitalisation de dermatologie : .....

Date de sortie de l'hospitalisation : .....

Durée de l'hospitalisation (en jours) : .....

Type d'hospitalisation :  traditionnelle  HDS  consultation pansement

Date de la consultation de dermatologie (si non hospitalisé) : .....

Vivant en Martinique depuis > 6 mois :  oui (1)  non (0)

Poids (Kg): .....

Taille (m) : .....

IMC : .....

Etat général du patient:

Score OMS au début de l'AN: .....

Score OMS après cicatrisation: .....

Si patient décédé, date du décès : .....

ANTECEDENTS :

Hypertension Artérielle :  oui (1)  non (0)

Au moment du diagnostic : PAS : ..... mmHg PAD : ..... mmHg

Diabète :  oui (1)  non (0)

HbA1c : .....%

Date du doppler : .....

Insuf. Veineuse associée :  oui (1)  non (0)

AOMI associée :  oui (1)  non (0)

AOMI sévère :  oui (1)  non (0)

AOMI à prédominance distale :  oui (1)  non (0)

Tabagisme :  Sevré  Actif  Jamais

Nombre de Paquet-Année : .....

Dyslipidémie :  oui (1)  non (0)

ATCD d'EP :  oui (1)  non (0)

ANGIODERMITE :

Photos :  oui (1)  non (0) Date : .....

Date du début des signes : .....

Contexte post traumatique :  oui (1)  non (0)

Date du diagnostic : .....



## **E. Annexe 5 : Observations détaillées des patients présentant une PAPs**

### **>40 mmHg**

**Cas n°1 :** Il s'agissait d'une femme âgée de 79 ans aux antécédents d'HTA, de polyarthrite rhumatoïde et d'insuffisance respiratoire chronique oxygено-dépendante sur pneumopathie interstitielle et dilatations des bronches. Elle présentait une discrète HTP à l'ETT. Compte tenu de ses antécédents, le diagnostic d'HTP secondaire à une maladie respiratoire a été retenu (groupe 3). Cette patiente est rapidement décédée d'un sepsis sévère d'origine pulmonaire.

**Cas n°2 :** Il s'agissait d'un homme âgé de 88 ans, aux antécédents d'HTA et de fibrillation auriculaire, présentant une élévation modérée des pressions pulmonaires avec dilatation de l'oreillette droite et du ventricule droit, sans cardiopathie gauche associée. La PAPs était mesurée à 46 mmHg à l'ETT. La scintigraphie pulmonaire permettait d'éliminer une embolie pulmonaire ou un cœur pulmonaire chronique. Le diagnostic d'HTAP a été évoqué devant l'absence d'argument pour une HTP du groupe 2, 3, 4 et 5. De plus, l'interrogatoire ne retrouvait pas de signe compatible avec une HTAP secondaire, faisant retenir en premier lieu une HTAP idiopathique. Cependant, ce patient âgé et asymptomatique n'a pas fait l'objet d'un cathétérisme cardiaque droit de confirmation. A noter qu'il présentait des ulcères d'angiodermite nécrotique bilatéraux et particulièrement étendus ( $391 \text{ cm}^2$ ).

**Cas n°3 :** Il s'agissait d'un homme âgé de 81 ans aux antécédents d'HTA, de fibrillation auriculaire, de fuite tricuspidale de grade II, d'ectasie de l'aorte descendante et de BPCO. A l'ETT, il présentait une élévation des PAPs estimée à 73 mmHg s'accompagnant d'une dilatation des cavités cardiaques droites sans dysfonction ventriculaire gauche sous jacente. L'angioscanner thoracique montrait la présence de plage de verre dépoli bilatérales

et l'absence d'embolie pulmonaire. Le foie était dysmorphique évoquant une hépatopathie chronique mais le bilan hépatique était sans particularité. Ce patient âgé, grabataire et asymptomatique n'a pas fait l'objet d'un cathétérisme cardiaque droit. L'étiologie retenue de son HTP était sa BPCO (groupe 3).

**Cas n°4 :** Il s'agissait d'un homme âgé de 60 ans aux antécédents d'HTA, d'insuffisance rénale chronique dialysée, de coronaropathie et d'accident vasculaire cérébral. A l'ETT, il présentait une FEVG à 74%, une hypertrophie ventriculaire importante, une dilatation de l'oreillette gauche, une hypertrophie ventriculaire droite modérée et une HTAP très modérée sans valvulopathie significative. Ce patient est décédé de ses comorbidités avant la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit. L'étiologie la plus probable de son HTP restait l'insuffisance rénale chronique dialysée (groupe 5).

**Cas n°5 :** Il s'agissait d'une femme âgée de 81 ans aux antécédents d'HTA, de diabète de type II et d'insuffisance rénale chronique modérée. A l'ETT, elle présentait une HTAP modérée (PAPs 43 mmHg) sans valvulopathie ou cardiopathie gauche, une FEVG à 74 %, une oreillette gauche non dilatée et des pressions de remplissage normales. L'angioscanner était sans particularité. La recherche étiologique n'a pas mis en évidence de cause secondaire, faisant évoquer le diagnostic d'HTAP idiopathique. Cette patiente âgée, grabataire et asymptomatique n'a pas eu de confirmation par cathétérisme cardiaque droit.

## VIII. Références bibliographiques

1. Posnett J, Franks PJ. The burden of chronic wounds in the UK. *Nurs Times.* 22 janv 2008;104(3):44-5.
2. Bickers DR, Lim HW, Margolis D, Weinstock MA, Goodman C, Faulkner E, et al. The burden of skin diseases: 2004 a joint project of the American Academy of Dermatology Association and the Society for Investigative Dermatology. *J Am Acad Dermatol.* sept 2006;55(3):490-500.
3. Markova A, Mostow EN. US skin disease assessment: ulcer and wound care. *Dermatol Clin.* janv 2012;30(1):107-111, ix.
4. Wilson AB. Quality of life and leg ulceration from the patient's perspective. *Br J Nurs Mark Allen Publ.* 10 juin 2004;13(11):S17-20.
5. Briggs M, Flemming K. Living with leg ulceration: a synthesis of qualitative research. *J Adv Nurs.* août 2007;59(4):319-28.
6. Vuerstaek JDD, Reeder SWI, Henquet CJM, Neumann H a. M. Arteriolosclerotic ulcer of Martorell. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* août 2010;24(8):867-74.
7. Kluger N, Koljonen V, Senet P. Martorell ulcer. *Duodecim.* 2013;129(10):1031–6.
8. Alavi A, Mayer D, Hafner J, Sibbald RG. Martorell hypertensive ischemic leg ulcer: an underdiagnosed Entity. *Adv Skin Wound Care.* 2012 Dec;25(12):563-572
9. Martorell F. Las ulcero supramaleolares por arteriolitis de las grandes hipertensas. *Acta Inst Polyclinico Barcelona.* 1945;1:6-9.
10. Hines EA, Farber EM. Ulcer of the leg due to arteriolosclerosis and ischemia occurring in the presence of hypertensive disease (hypertensive-ischemic ulcers); a preliminary report. *J Lab Clin Med.* mars 1947;32(3):323.
11. Salcido RS. Enduring eponyms: the mystery of the Martorell ulcer. *Adv Skin Wound Care.* déc 2012;25(12):535.
12. Senet P, Beneton N, Debure C, Modiano P, Lok C, Bedane C, et al. [Hypertensive leg ulcers: epidemiological characteristics and prognostic factors for healing in a prospective cohort]. *Ann Dermatol Vénéréologie.* mai 2012;139(5):346-9.
13. Nicol P, Bernard P, Nguyen P, Durlach A, Perceau G. Retrospective study of hypertensive leg ulcers at Reims University Hospital: Epidemiological, clinical, disease progression data, effects of vitamin K antagonists. *Ann Dermatol Venereol.* 2017 Jan;144(1):37–44.
14. Hafner J. Calciphylaxis and Martorell Hypertensive Ischemic Leg Ulcer: Same Pattern - One Pathophysiology. *Dermatol Basel Switz.* 2016;232(5):523-33.

15. Duncan HJ, Faris IB. Martorell's hypertensive ischemic leg ulcers are secondary to an increase in the local vascular resistance. *J Vasc Surg.* juill 1985;2(4):581-4.
16. Documents de pathologie humaine du service d'anatomie pathologique du CFB de Caen et du CHPC de Cherbourg. (cited 2017 Sep 3). Ulcères, [en ligne].  
<http://anabible.webethan.org>
17. Cury K, Lagrange S, Wetterwald E, Karcenty B, Moguelet P, Frances C, et al. L'artériosclérose des vaisseaux dermo-hypodermiques n'est pas spécifique de l'angiodermite nécrotique. *J Mal Vasc.* 1 mars 2015;40(2):117-8.
18. D'agregorio G, Guillet G. A retrospective review of 20 hypertensive leg ulcers treated with mesh skin grafts. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* févr 2006;20(2):166-9.
19. Lazareth I, Priollet P. Necrotic angiodermatitis: treatment by early cutaneous grafts. *Ann Dermatol Venereol.* 1995;122(9):575-8.
20. Fourgeaud C, Mouloise G, Michon-Pasturel U, Bonhomme S, Lazareth I, Meaume S, et al. Interest of punch skin grafting for the treatment of painful ulcers. *J Mal Vasc.* 2016 Sep;41(5):323-8.
21. Carre D, Dompmartin A, Gislard A, Loree S, Faguer K, Verneuil L, et al. Benefit of topical steroids in necrotic angiodermatitis. *Ann Dermatol Venereol.* 2003 May;130(5):547-8.
22. Giot J-P, Paris I, Levillain P, Huguier V, Charreau S, Delwail A, et al. Involvement of IL-1 and oncostatin M in acanthosis associated with hypertensive leg ulcer. *Am J Pathol.* mars 2013;182(3):806-18.
23. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 9 janv 1997;336(2):111-7.
24. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* oct 2015;46(4):903-75.
25. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 mai 2006;173(9):1023-30.
26. Frost AE, Badesch DB, Barst RJ, Benza RL, Elliott CG, Farber HW, et al. The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States: how REVEAL differs from historic and non-US Contemporary Registries. *Chest.* janv 2011;139(1):128-37.

27. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1 sept 1991;115(5):343-9.
28. Lau EMT, Giannoulatou E, Celermajer DS, Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol.* 8 juin 2017;
29. Parpaleix A, Amsellem V, Houssaini A, Abid S, Breau M, Marcos E, et al. Role of interleukin-1 receptor 1/MyD88 signalling in the development and progression of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* août 2016;48(2):470-83.
30. Campos M, Schiopu E. Pulmonary Arterial Hypertension in Adult-Onset Still's Disease: Rapid Response to Anakinra. *Case Rep Rheumatol.* 2012;2012:537613.
31. Glutz von Blotzheim L, Tanner FC, Noll G, Brock M, Fischler M, Hafner J, et al. Pulmonary hypertension in patients with Martorell hypertensive leg ulcer: a case control study. *Respir Res.* 2012;13(1):45.
32. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol.* 28 avr 2009;53(17):1573-619.
33. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* oct 2009;30(20):2493-537.
34. Dib JC, Abergel E, Rovani C, Raffoul H, Diebold B. The age of the patient should be taken into account when interpreting Doppler assessed pulmonary artery pressures. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* févr 1997;10(1):72-3.
35. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA.* 8 janv 2003;289(2):194-202.
36. Lador F, Herve P. A practical approach of pulmonary hypertension in the elderly. *Semin Respir Crit Care Med.* oct 2013;34(5):654-64.
37. Alpert MA, Bauer JH, Parker BM, Sanfelippo JF, Brooks CS. Pulmonary hemodynamics in systemic hypertension. *South Med J.* juill 1985;78(7):784-9.
38. Abergel E, Chatellier G, Toussaint P, Dib JC, Menard J, Diebold B. Doppler-derived pulmonary arterial systolic pressure in patients with known systemic arterial pressures. *Am J Cardiol.* 1 avr 1996;77(9):767-9.

39. Schnier BR, Sheps SG, Juergens JL. Hypertensive ischemic ulcer. A review of 40 cases. Am J Cardiol. avr 1966;17(4):560-5.
40. Hafner J, Nobbe S, Partsch H, Läuchli S, Mayer D, Amann-Vesti B, et al. Martorell hypertensive ischemic leg ulcer: a model of ischemic subcutaneous arteriolosclerosis. Arch Dermatol. sept 2010;146(9):961-8.
41. Henderson CA, Highet AS, Lane SA, Hall R. Arterial hypertension causing leg ulcers. Clin Exp Dermatol. mars 1995;20(2):107-14.
42. Senet P, Beneton N, Chosidow O. Enquête de pratique sur la prise en charge thérapeutique des angiodermites nécrotiques. Ann Dermatol Venereol. 2012 Dec;139(12S):B60

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je soit modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je soit déshonoré et méprisé si j'y manque.

## DURAND ANNE-LOUISE

### SUJET DE LA THESE :

RECHERCHE D'UNE ASSOCIATION ENTRE L'ANGIODERMITE NECROTIQUE ET L'HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE : ETUDE PROSPECTIVE EN MARTINIQUE

**THESE : MEDECINE - UNIVERSITE DES ANTILLES**

**ANNEE : 2017**

**MOTS CLEFS :** Angiodermite nécrotique, Ulcère de Martorell, Hypertension artérielle pulmonaire idiopathique, Martinique, Caraïbe

**INTRODUCTION :** L'angiodermite nécrotique (AN) et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) possèdent une histologie commune basée sur l'atteinte des artéries. L'objectif principal de cette étude était de rechercher une association entre l'AN et l'HTAP idiopathique. L'objectif secondaire consistait à décrire le profil des patients afro-caribéens atteints d'AN.

**MÉTHODES :** Cette étude prospective et descriptive s'est déroulée au CHU de Martinique de juillet 2014 à décembre 2015. Tous les patients atteints d'AN avaient un dépistage systématique de l'HTAP par échographie trans-thoracique (ETT).

**RÉSULTATS :** Vingt patients ont été inclus dont 12 femmes (60%). La pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) était estimée à  $34,9 \pm 13,8$  mmHg en moyenne. Cinq cas d'hypertension pulmonaire (HTP) étaient suspectés à l'ETT. Deux cas étaient évocateurs d'HTAP, sans confirmation par un cathétérisme cardiaque droit.

L'âge moyen était de  $72,9 \pm 11,6$  ans. Tous les patients étaient hypertendus et 40% étaient diabétiques. L'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de  $25,2 \pm 5,4$  kg/m<sup>2</sup>.

**DISCUSSION :** En l'absence de cas formellement démontré d'HTAP idiopathique au sein de cette série d'AN, la recherche d'une association entre les deux pathologies n'était pas concluante. Une étude cas-témoin est nécessaire pour évaluer cette association, en tenant compte des principaux facteurs de confusion (âge, hypertension artérielle et IMC) et en confirmant les cas suspects d'hypertension pulmonaire par cathétérisme cardiaque droit.

Le profil des patients afro-caribéens atteints d'AN était comparable aux données de la littérature.

**JURY :** **Président :** Monsieur le Professeur COUPPIE Pierre

**Juges :** Monsieur le Professeur MOLINIE Vincent

Monsieur le Professeur NACHER Mathieu

Monsieur le Docteur INAMO Jocelyn

**Directrice de thèse :** Madame le Docteur AMAZAN Emmanuelle