



**HAL**  
open science

# Évaluation du Flammacérium versus greffe de peau pour la prise en charge de l'angiodermite nécrotique : étude pilote contrôlée randomisée, réalisée au Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier

Sichan Toch

## ► To cite this version:

Sichan Toch. Évaluation du Flammacérium versus greffe de peau pour la prise en charge de l'angiodermite nécrotique : étude pilote contrôlée randomisée, réalisée au Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-03246358

**HAL Id: dumas-03246358**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03246358>**

Submitted on 2 Jun 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER  
FACULTÉ DE MÉDECINE MONTPELLIER-NIMES

## THÈSE

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
Par

**Sichan TOCH**

Le 16 octobre 2018

TITRE

**Évaluation du Flammacérium versus greffe de peau pour la prise en charge de  
l'angiodermite nécrotique : Etude pilote contrôlée randomisée, réalisée au Centre  
Hospitalier Universitaire de Montpellier**

Directeur de thèse : **Docteur Monira NOU-HOWALDT**

JURY :

Président : **Madame le Professeur Isabelle QUÉRE**

Assesseurs :

**Monsieur le Professeur Christian HERLIN**

**Monsieur le Professeur Philippe LAMBERT**

**Madame le Docteur Monira NOU-HOWALDT**

Membre invité :

**Monsieur le Docteur Luc TÉOT**

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER  
FACULTÉ DE MÉDECINE MONTPELLIER-NIMES

## THÈSE

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
Par

**Sichan TOCH**

Le 16 octobre 2018

TITRE

**Évaluation du Flammacérium versus greffe de peau pour la prise en charge de  
l'angiodermite nécrotique : Etude pilote contrôlée randomisée, réalisée au Centre  
Hospitalier Universitaire de Montpellier**

Directeur de thèse : **Docteur Monira NOU-HOWALDT**

JURY :

Président : **Madame le Professeur Isabelle QUÉRE**

Assesseurs :

**Monsieur le Professeur Christian HERLIN**

**Monsieur le Professeur Philippe LAMBERT**

**Madame le Docteur Monira NOU-HOWALDT**

Membre invité :

**Monsieur le Docteur Luc TÉOT**

## ANNEE UNIVERSITAIRE 2017 - 2018

### PERSONNEL ENSEIGNANT

#### Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves  
 ALRIC Robert  
 ARNAUD Bernard  
 ASTRUC Jacques  
 AUSSILLOUX Charles  
 AVEROUS Michel  
 AYRAL Guy  
 BAILLAT Xavier  
 BALDET Pierre  
 BALDY-MOULINIER Michel  
 BALMES Jean-Louis  
 BALMES Pierre  
 BANSARD Nicole  
 BAYLET René  
 BILLIARD Michel  
 BLARD Jean-Marie  
 BLAYAC Jean Pierre  
 BLOTMAN Francis  
 BONNEL François  
 BOUDET Charles  
 BOURGEOIS Jean-Marie  
 BRUEL Jean Michel  
 BUREAU Jean-Paul  
 BRUNEL Michel  
 CALLIS Albert  
 CANAUD Bernard  
 CASTELNAU Didier  
 CHAPTAL Paul-André  
 CIURANA Albert-Jean  
 CLOT Jacques  
 D'ATHIS Françoise  
 DEMAILLE Jacques  
 DESCOMPS Bernard

DIMEGLIO Alain  
 DU CAILAR Jacques  
 DUBOIS Jean Bernard  
 DUMAS Robert  
 DUMAZER Romain  
 ECHENNE Bernard  
 FABRE Serge  
 FREREBEAU Philippe  
 GALIFER René Benoît  
 GODLEWSKI Guilhem  
 GRASSET Daniel  
 GROLLEAU-RAOUX Robert  
 GUILHOU Jean-Jacques  
 HERTAULT Jean  
 HUMEAU Claude  
 JAFFIOL Claude  
 JANBON Charles  
 JANBON François  
 JARRY Daniel  
 JOYEUX Henri  
 LAFFARGUE François  
 LALLEMANT Jean Gabriel  
 LAMARQUE Jean-Louis  
 LAPEYRIE Henri  
 LESBROS Daniel  
 LOPEZ François Michel  
 LORIOT Jean  
 LOUBATIERES Marie  
 Madeleine  
 MAGNAN DE BORNIER  
 Bernard  
 MARY Henri  
 MATHIEU-DAUDE Pierre

MEYNADIER Jean  
 MICHEL François-Bernard  
 MICHEL Henri  
 MION Charles  
 MION Henri  
 MIRO Luis  
 NAVARRO Maurice  
 NAVRATIL Henri  
 OTHONIEL Jacques  
 PAGES Michel  
 PEGURET Claude  
 POUGET Régis  
 PUECH Paul  
 PUJOL Henri  
 PUJOL Rémy  
 RABISCHONG Pierre  
 RAMUZ Michel  
 RIEU Daniel  
 RIOUX Jean-Antoine  
 ROCHEFORT Henri  
 ROUANET DE VIGNE LAVIT  
 Jean Pierre  
 SAINT AUBERT Bernard  
 SANCHO-GARNIER Héléne  
 SANY Jacques  
 SENAC Jean-Paul  
 SERRE Arlette  
 SIMON Lucien  
 SOLASSOL Claude  
 THEVENET André  
 VIDAL Jacques  
 VISIER Jean Pierre

#### Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude  
 BLANC François  
 BOULENGER Jean-Philippe  
 BOURREL Gérard  
 BRINGER Jacques  
 CLAUSTRES Mireille  
 DAURES Jean-Pierre  
 DAUZAT Michel  
 DEDET Jean-Pierre  
 ELEDJAM Jean-Jacques  
 GUERRIER Bernard  
 JOURDAN Jacques  
 MAURY Michèle  
 MILLAT Bertrand  
 MARES Pierre  
 MONNIER Louis  
 PRAT Dominique

PRATLONG Francine  
 PREFAUT Christian  
 PUJOL Rémy  
 ROSSI Michel  
 SULTAN Charles  
 TOUCHON Jacques  
 VOISIN Michel  
 ZANCA Michel

## Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

### PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)  
BACCINO Eric - Médecine légale et droit de la santé  
BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie  
BONAFE Alain - Radiologie et imagerie médicale  
CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation  
COMBE Bernard - Rhumatologie  
COSTA Pierre - Urologie  
COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile  
COUBES Philippe - Neurochirurgie  
CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie  
CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire  
DAVY Jean Marc - Cardiologie  
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Anesthésiologie-réanimation  
DELAPORTE Eric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales  
DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
DOMERGUE Jacques - Chirurgie générale  
DUFFAU Hugues - Neurochirurgie  
DUJOLS Pierre - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication  
ELIAOU Jean François - Immunologie  
FABRE Jean Michel - Chirurgie générale  
GUILLOT Bernard - Dermato-vénéréologie  
HAMAMAH Samir - Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale  
HEDON Bernard - Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
HERISSON Christian - Médecine physique et de réadaptation  
JABER Samir - Anesthésiologie-réanimation  
JEANDEL Claude - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
JONQUET Olivier - Réanimation ; médecine d'urgence  
JORGENSEN Christian - Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie  
KOTZKI Pierre Olivier - Biophysique et médecine nucléaire  
LANDAIS Paul - Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention  
LARREY Dominique - Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
LEFRANT Jean-Yves - Anesthésiologie-réanimation  
LE QUELLEC Alain - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
MAUDELONDE Thierry - Biologie cellulaire  
MERCIER Jacques - Physiologie  
MESSNER Patrick - Cardiologie  
MOURAD Georges - Néphrologie  
PELLISSIER Jacques - Médecine physique et de réadaptation  
RENARD Eric - Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale  
REYNES Jacques - Maladies infectieuses, maladies tropicales  
RIBSTEIN Jean - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
RIPART Jacques - Anesthésiologie-réanimation  
ROUANET Philippe - Cancérologie ; radiothérapie

SCHVED Jean François - Hématologie; Transfusion  
TAOUREL Patrice - Radiologie et imagerie médicale  
UZIEL Alain - Oto-rhino-laryngologie  
VANDE PERRE Philippe - Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
YCHOU Marc - Cancérologie ; radiothérapie

**PU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

AGUILAR MARTINEZ Patricia - Hématologie ; transfusion  
AVIGNON Antoine - Nutrition  
AZRIA David - Cancérologie ; radiothérapie  
BAGHDADLI Amaria - Pédiopsychiatrie ; addictologie  
BEREGI Jean-Paul - Radiologie et imagerie médicale  
BLAIN Hubert - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
BLANC Pierre - Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
BORIE Frédéric - Chirurgie digestive  
BOULOT Pierre - Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
CAMBONIE Gilles - Pédiatrie  
CAMU William - Neurologie  
CANOVAS François - Anatomie  
CARTRON Guillaume - Hématologie ; transfusion  
CHAMMAS Michel - Chirurgie orthopédique et traumatologique  
COLSON Pasca I- Anesthésiologie-réanimation  
CORBEAU Pierre - Immunologie  
COSTES Valérie - Anatomie et cytologie pathologiques  
COURTET Philippe - Psychiatrie d'adultes ; addictologie  
CYTEVAL Catherine - Radiologie et imagerie médicale  
DADURE Christophe - Anesthésiologie-réanimation  
DAUVILLIERS Yves - Physiologie  
DE TAYRAC Renaud - Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale  
DEMARIA Roland - Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire  
DEMOLY Pascal - Pneumologie ; addictologie  
DEREURE Olivier - Dermatologie - vénéréologie  
DROUPY Stéphane - Urologie  
DUCROS Anne - Neurologie  
FRAPIER Jean-Marc - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
KLOUCHE Kada - Réanimation ; médecine d'urgence  
KOENIG Michel - Génétique moléculaire  
LABAUGE Pierre - Neurologie  
LAFFONT Isabelle - Médecine physique et de réadaptation  
LAVABRE-BERTRAND Thierry - Cytologie et histologie  
LECLERCQ Florence - Cardiologie  
LEHMANN Sylvain - Biochimie et biologie moléculaire  
LUMBROSO Serge - Biochimie et Biologie moléculaire  
MARIANO-GOULART Denis - Biophysique et médecine nucléaire  
MATECKI Stéfan - Physiologie  
MEUNIER Laurent - Dermato-vénéréologie  
MONDAIN Michel - Oto-rhino-laryngologie  
MORIN Denis - Pédiatrie  
NAVARRO Francis - Chirurgie générale  
PAGEAUX Georges - Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
PETIT Pierre - Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

PERNEY Pascal - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
PUJOL Jean Louis - Pneumologie ; addictologie  
PUJOL Pascal - Biologie cellulaire  
PURPER-OUAKIL Diane - Pédopsychiatrie ; addictologie  
QUERE Isabelle - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)  
SOTTO Albert - Maladies infectieuses ; maladies tropicales  
TOUITOU Isabelle - Génétique  
TRAN Tu-Anh - Pédiatrie  
VERNHET Hélène - Radiologie et imagerie médicale

**PU-PH de 2ème classe**

ASSENAT Éric - Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
BERTHET Jean-Philippe - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
BOURDIN Arnaud - Pneumologie ; addictologie  
CANAUD Ludovic - Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire  
CAPDEVIELLE Delphine - Psychiatrie d'Adultes ; addictologie  
CAPTIER Guillaume - Anatomie  
CAYLA Guillaume - Cardiologie  
CHANQUES Gérald-Anesthésiologie - réanimation  
COLOMBO Pierre-Emmanuel - Cancérologie ; radiothérapie  
COSTALAT Vincent - Radiologie et imagerie médicale  
COULET Bertrand - Chirurgie orthopédique et traumatologique  
CUVILLON Philippe - Anesthésiologie-réanimation  
DAIEN Vincent - Ophtalmologie  
DE VOS John - Cytologie et histologie  
DORANDEU Anne - Médecine légale  
DUPEYRON Arnaud - Médecine physique et de réadaptation  
FESLER Pierre - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
GARREL Renaud - Oto-rhino-laryngologie  
GAUJOUX Viala Cécile - Rhumatologie  
GENEVIEVE David - Génétique  
GODREUIL Sylvain - Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
GUILLAUME Sébastien - Urgences et Post urgences psychiatriques -  
GUILPAIN Philippe - Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie  
GUIU Boris - Radiologie et imagerie médicale  
HAYOT Maurice - Physiologie  
HERLIN Christian - Chirurgie plastique ; reconstructrice et esthétique ; brûlologie  
HOUEDE Nadine - Cancérologie ; radiothérapie  
JACOT William - Cancérologie ; Radiothérapie  
JUNG Boris - Réanimation ; médecine d'urgence  
KALFA Nicolas - Chirurgie infantile  
KOUYOUMDJIAN Pasca I- Chirurgie orthopédique et traumatologique  
LACHAUD Laurence - Parasitologie et mycologie  
LALLEMANT Benjamin - Oto-rhino-laryngologie  
LAVIGNE Jean-Philippe - Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
LE MOING Vincent - Maladies infectieuses ; maladies tropicales  
LETOUZEY Vincent - Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
LOPEZ CASTROMAN Jorge - Psychiatrie d'Adultes ; addictologie  
LUKAS Cédric - Rhumatologie  
MAURY Philippe - Chirurgie orthopédique et traumatologique

MILLET Ingrid - Radiologie et imagerie médicale  
MORANNE Olivier - Néphrologie  
MOREL Jacques - Rhumatologie  
NAGOT Nicolas - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication  
NOCCA David - Chirurgie digestive  
PANARO Fabrizio - Chirurgie générale  
PARIS Françoise - Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale  
PASQUIE Jean-Luc - Cardiologie  
PEREZ MARTIN Antonia - Physiologie  
POUDEROUX Philippe - Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
PRUDHOMME Michele - Anatomie  
RIGAU Valérie - Anatomie et cytologie pathologiques  
RIVIER François - Pédiatrie  
ROGER Pascal - Anatomie et cytologie pathologiques  
ROSSI Jean François - Hématologie ; transfusion  
ROUBILLE François - Cardiologie  
SEBBANE Mustapha - Anesthésiologie-réanimation  
SEGNARBIEUX François - Neurochirurgie  
SIRVENT Nicolas - Pédiatrie  
SOLASSOL Jérôme - Biologie cellulaire  
SULTAN Ariane - Nutrition  
THOUVENOT Éric - Neurologie  
THURET Rodolphe - Urologie  
VENAIL Frédéric - Oto-rhino-laryngologie  
VILLAIN Max - Ophtalmologie  
VINCENT Denis - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
VINCENT Thierry - Immunologie  
WOJTUSCISZYN Anne - Endocrinologie-diabétologie-nutrition

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

#### 1<sup>re</sup> classe :

COLINGE Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

#### 2<sup>ème</sup> classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire

VISIER Laurent - Sociologie, démographie

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale**

#### 1<sup>re</sup> classe :

LAMBERT Philippe

#### 2<sup>ème</sup> classe :

AMOUYAL Michel

### **PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale**

DAVID Michel

RAMBAUD Jacques



## PROFESSEUR ASSOCIE – Médecine

BESSIS Didier - Dermato-vénéréologie  
PERRIGAULT Pierre-François - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence  
ROUBERTIE Agathe - Pédiatrie

### Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

#### MCU-PH Hors classe

CACHEUX-RATABOUL Valère - Génétique  
CARRIERE Christian - Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
CHARACHON Sylvie - Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
FABBRO-PERAY Pascale - Epidémiologie, économie de la santé et prévention  
HILLAIRES-BUYS Dominique - Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie  
PELLESTOR Franck - Cytologie et histologie  
PUJOL Joseph - Anatomie  
RAMOS Jeanne - Anatomie et cytologie pathologiques  
RICHARD Bruno - Thérapeutique ; addictologie  
RISPAIL Philippe - Parasitologie et mycologie  
SEGONDY Michel - Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
STOEBNER Pierre - Dermato-vénéréologie

#### MCU-PH de 1<sup>re</sup> classe

ALLARDET-SERVENT Annick - Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
BADIOU Stéphanie - Biochimie et biologie moléculaire  
BOUDOUSQ Vincent - Biophysique et médecine nucléaire  
BOULLE Nathalie - Biologie cellulaire  
BOURGIER Céline - Cancérologie ; Radiothérapie  
BRET Caroline - Hématologie biologique  
COSSEE Mireille - Génétique Moléculaire  
GABELLE DELOUSTAL Audrey - Neurologie  
GIANSILY-BLAIZOT Muriel - Hématologie ; transfusion  
GIRARDET-BESSIS Anne - Biochimie et biologie moléculaire  
LAVIGNE Géraldine - Hématologie ; transfusion  
LE QUINTREC Moglie - Néphrologie  
MATHIEU Olivier - Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie  
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas - Neuroradiologie  
MOUZAT Kévin - Biochimie et biologie moléculaire  
PANABIÈRES Catherine - Biologie cellulaire  
PHILIBERT Pascal - Biologie et médecine du développement et de la reproduction  
RAVEL Christophe - Parasitologie et mycologie  
SCHUSTER-BECK Iris - Physiologie  
STERKERS Yvon - Parasitologie et mycologie  
TUAILLON Edouard - Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
YACHOUH Jacques - Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

#### MCU-PH de 2<sup>ème</sup> classe

BERTRAND Martin - Anatomie  
BRUN Michel - Bactériologie - virologie ; hygiène hospitalière  
DU THANH Aurélie - Dermato-vénéréologie  
GALANAUD Jean Philippe - Médecine Vasculaire  
GOUZI Farès - Physiologie

JEZIORSKI Éric - Pédiatrie  
KUSTER Nils - Biochimie et biologie moléculaire  
LESAGE François-Xavier - Médecine et Santé au Travail  
MAKINSON Alain - Maladies infectieuses, Maladies tropicales  
MURA Thibault - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication  
OLIE Emilie - Psychiatrie d'adultes ; addictologie  
THEVENIN-RENE Céline - Immunologie

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale**

COSTA David  
FOLCO-LOGNOS Béatrice

#### **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale**

CLARY Bernard  
GARCIA Marc  
MILLION Elodie  
PAVAGEAU Sylvain  
REBOUL Marie-Catherine  
SEGURET Pierre

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

##### **Maîtres de Conférences hors classe**

BADIA Eric - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

##### **Maîtres de Conférences de classe normale**

BECAMEL Carine - Neurosciences  
BERNEX Florence - Physiologie  
CHAUMONT-DUBEL Séverine - Sciences du médicament et des autres produits de santé  
CHAZAL Nathalie - Biologie cellulaire  
DELABY Constance - Biochimie et biologie moléculaire  
GUGLIELMI Laurence - Sciences biologiques fondamentales et cliniques  
HENRY Laurent - Sciences biologiques fondamentales et cliniques  
LADRET Véronique - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques  
LAINE Sébastien - Sciences du Médicament et autres produits de santé  
LE GALLIC Lionel - Sciences du médicament et autres produits de santé  
LOZZA Catherine - Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques  
MAIMOUN Laurent - Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé  
MOREAUX Jérôme - Science biologiques, fondamentales et cliniques  
MORITZ-GASSER Sylvie - Neurosciences  
MOUTOT Gilles - Philosophie  
PASSERIEUX Emilie - Physiologie  
RAMIREZ Jean-Marie - Histologie  
TAULAN Magali - Biologie Cellulaire

#### **PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES**

CLAIRE DAIEN - Rhumatologie  
BASTIDE Sophie - Epidémiologie, économie de la santé et prévention  
FAILLIE Jean-Luc - Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie  
GATINOIS Vincent - Histologie, embryologie et cytogénétique  
HERRERO Astrid - Chirurgie générale

PANTEL Alix - Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

PERS Yves-Marie -Thérapeutique, médecine d'urgence ; addictologie

PINETON DE CHAMBRUN Guillaume - Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

TORRE Antoine-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

# REMERCIEMENTS

**A Madame le Professeur QUERE Isabelle,**

Vous me faites le grand honneur de présider le jury de ma thèse. Je vous remercie de m'avoir permis de commencer à découvrir les multiples aspects de la médecine vasculaire dans votre service et pour l'intérêt que vous portez à ce travail. Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

**A Monsieur le Professeur LAMBERT Philippe,**

Vous me faites l'honneur de participer au jury de ma thèse et de juger mon travail. Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance.

**A Monsieur le Professeur HERLIN Christian et Monsieur le Docteur TEOT Luc,**

Vous avez accepté de participer au jury de ma thèse, il était important à mes yeux de vous présenter ce travail, vous qui êtes chirurgiens à Plaies et cicatrisation, parce qu'il existe une excellente collaboration entre les services de médecine vasculaire et de plaies et cicatrisation depuis de nombreuses années. Mais aussi car vous êtes à l'origine de l'utilisation du Flammacérium dans les ulcères chroniques au CHU de Montpellier. Veuillez trouver ici en retour l'expression de mon grand respect.

**A ma directrice de thèse, Madame le Docteur NOU-HOWALDT Monira,**

Je ne sais pas par où commencer, merci pour toute l'aide et tous les conseils que tu m'as apporté à chaque étape de ce travail, avec une disponibilité et une réactivité sans pareil, toi qui es à l'origine de ce projet. J'ai beaucoup d'admiration pour tes compétences, ta rigueur mais également pour le relationnel que tu as avec tes patients. J'ai aussi beaucoup de gratitude pour tout le soutien que tu m'as apporté depuis que je suis arrivé dans le service, en plus de tes nombreux enseignements. Merci pour tout Monira.

A Madame le Docteur MESTRE-GODIN Sandrine, merci pour ta gentillesse et les multiples enseignements que tu m'as donné en particulier sur le lymphœdème. C'est un réel plaisir de travailler avec toi.

A Mesdames les Docteurs BOGE Gudrun et BENHAMOU Murielle ainsi qu'à Messieurs les Docteurs LAROCHE Jean-Pierre et BRISOT Dominique, merci pour vos enseignements en médecine vasculaire.

A mes amis les Docteurs LHORTE Pauline, LE COLLEN Lorris, FANDOS-BLANQUIER Aurore, HENNETON Pierrick, BOZON Guillaume, MANZANILLA Adriel, VALDELIEVRE Emilie et CALAIS Clémence,

Cela a été vraiment un plaisir de vous rencontrer, je vous remercie aussi pour tous les enseignements que vous m'avez donnés depuis mon arrivée en médecine B, qui m'ont permis de progresser. Beaucoup de bons moments les amis.

A mes amis capacitaires Taher, Myriam, Meriem et les autres. C'est un plaisir de travailler avec vous !

A tous les collègues de travail et amis du CHU de Montpellier, que ce soit dans le service, aux explorations ou en consultation de médecine vasculaire. Merci pour votre gentillesse et aussi pour votre participation à l'étude. Pour n'en citer que quelques-uns : Magalie, Géraldine, Myriam, David, Tatïe, Bertrand, Cédric, Emilie, Marion, Stéphanie... et tous les autres.

Aux patients, qui ont accepté de participer à cette étude.

A mes parents chéris, je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous avez fait. Si j'en suis là c'est grâce à vous. Merci maman pour ton soutien inconditionnel et ton aide précieuse tout au long de ces années.

A Chanty, ma petite sœur adorée, que de fous rires entre nous, on s'adore. J'espère qu'on restera toujours aussi proches et tu le sais mais je suis fier de toi.

A ma petite amoureuse Morgane, je te remercie pour toute l'aide et le soutien que tu m'apportes au quotidien et tu sais à quel point tu es importante pour moi.

Aux membres de ma famille.

Le côté français : Papy et Mamie, je pense très souvent à vous, que de bons souvenirs depuis toutes ces années, vous restez une source d'inspiration pour moi. Votre petit fils qui vous aime.

A tonton Olivier et tata Véro.

Mais aussi le côté cambodgien : Lok ta de la part de ton petit fils, notre dernière rencontre au Cambodge m'a laissé un souvenir impérissable.

A mes oncles et tantes, tata Sila et Jae, tata Srey et tonton Kheng, tata Anny, pour nos bons souvenirs aux Etats Unis, en France et au Cambodge.

A tata Vanna et aux cousins de Tours.

A mes anciens colocataires Marine et Oliv pour ces 3 ans de folie et cette magnifique colocation rue Michel Trocmé qui restera dans nos mémoires. Une amitié qui vient seulement de débiter.

A la famille poitevine Nass, Clem, JB, Stef et Flo. Une amitié qui dure depuis des années et à chaque fois que l'on se revoie c'est toujours comme avant. Il faut venir habiter dans le sud les gars.

A Yoann et Nico, une superbe rencontre à Narbonne et si je ne m'abuse le trio infernal.

A Benj et la Busse, mes très bons amis de la team golf, en souvenir de nos parties acharnées à Châlons les vendredis et de notre magnifique séjour dans le pays Basque.

A mes petites Mahaut et Bouboure, un long chemin parcouru depuis Narbonne jusqu'à Béziers puis Montpellier avec une escale au concert de Black M mémorable.

A Marie et Alix, pour cette amitié débutée pendant les pauses à la BU et nos nombreux fous rires (notamment lors d'un séjour au ski détonnant avec des flambys et des chutes).

A Djoulai, pour nos longs trajets musicaux en voiture entre Poitiers à Montpellier en voiture, nos très nombreuses discussions y compris en télésiège.

A mes amis, Stani le bricoleur pour les chants religieux dès le matin, Aurelie « bébé Beltai » et Stef pour ces petits repas le soir à Léon Blum. De bons souvenirs de cohabitation les amis.

A mes amis de la team festoch : Toto et Céline les rois des mojitos, mes petites Ju, Le Rendu et Lulu, ce bon vieux Simsim et Clara, un petit rhum simsim ? De supers moments et de supers souvenirs ensemble les copains!

A mon équipe hyper compét : Quentin (allez le marié), Hugo, Amin et Moka. A quand le prochain match de babyfoot ou de badminton? A mes bons amis Manu et Mimoune, Cassandre, Senam, une petite bière manu ? A mes amis de l'internat de Béziers Sarah et Yaya pour nos nombreuses discussions et l'amélioré kebab, Manon et Ludo pour leur talent golfique, Laure le voisinage, Guigui, pour les nombreux et bons moments passés ensemble.

A la team poitevine: Guigui, Martin, Elise et Claire, pour cette belle arrivée dans le sud. Allez Poitiers !!

Aux narbonnais : Soso, Laure « Chef », Lisa, Sarah, Meryl pour ce superbe premier semestre à Narbonne.

A Nada et Mika, félicitations pour l'heureux évènement à venir.

A tous les autres, Polo Dorier le tchatcheur du bateau, Salah le mec au peignoir, PEC pour le petit squash à prévoir, Chloé et son blouson framboise, Flo et Joelle, Franco Coulibaly, Dam la famille au plaisir, mon cousin Boran, Nico le cardio et Rima en souvenir du Portugal, Quentin pour les travers de porc à la cambodgienne qu'on mangera un jour, mon ancienne voisine Cécile. A Sara Jidal et Yacine pour nos fous rires. A la future collègue Aurélie. A mes amis, Pascale, Fabrice, Johnny et Sandra. A Marie-Céline et Vivien, une belle rencontre. A mes co-internes actuels et anciens Elvira, Oussama, Antoine, Chloé, Marine, Romu, Flavien et Caro et aux amis des DU et congrès Mika, Anne-So et Cédric pour ces fameuses 10h de train pour La Rochelle..

# SOMMAIRE

<b>Liste des enseignants de la faculté .....</b>	<b>2</b>
<b>Remerciements .....</b>	<b>10</b>
<b>Sommaire .....</b>	<b>13</b>
<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>15</b>
<b>Liste des figures .....</b>	<b>16</b>
<b>Liste des tableaux .....</b>	<b>18</b>
<b>I. Introduction .....</b>	<b>19</b>
<b>II. Première partie : Données de la littérature et analyse rétrospective .....</b>	<b>21</b>
A. Définition de l'angiodermite nécrotique .....	21
B. Indications de la greffe de peau .....	24
C. Indications du Flammacérium .....	26
D. Données de la littérature sur le traitement de l'angiodermite nécrotique .....	27
1. Bénéfice de la greffe de peau .....	27
2. Le Flammacérium dans les ulcères de jambe .....	27
3. Les traitements alternatifs .....	28
E. Analyse rétrospective dans le service de médecine vasculaire : Recueil de données .....	30
1. Type d'étude.....	30
2. Méthode de recueil et données recueillies .....	31
3. Résultats .....	32
• Description de la population globale de l'analyse .....	33
• Analyse du groupe Flammacérium .....	36
• Analyse du groupe greffe de peau .....	37
• Analyse du groupe Flammacérium et greffe de peau .....	38
4. Discussion .....	43
<b>III. Deuxième partie : essai clinique = phase pilote .....</b>	<b>46</b>
A. Type d'étude .....	46
B. Objectifs de l'étude .....	46
C. Outils et méthode .....	47
1. Population étudiée .....	47

2. Questionnaire de recueil de données .....	48
3. Données recueillies et méthode de recueil.....	48
4. Modalité de suivi et des consultations .....	49
5. Critères de jugement principal et secondaires .....	51
6. Analyse statistique .....	52
<b>D. Résultats .....</b>	<b>52</b>
1. Description de la population globale .....	52
2. Le groupe Flammacérium .....	55
3. La greffe de peau .....	56
4. Critère de jugement principal : la douleur.....	57
5. Critères de jugement secondaires .....	61
<b>IV. Discussion .....</b>	<b>67</b>
• Caractéristiques des patients inclus et des ulcères .....	67
• Analyse du critère de jugement principal .....	68
• Analyse des critères de jugement secondaires .....	69
• Les points forts de l'étude .....	71
• Les limites de l'étude .....	71
<b>V. Conclusion .....</b>	<b>72</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>73</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>77</b>
• Récapitulatif du suivi .....	77
• Dossier de recueil de données .....	78
• DLQI .....	82
• Dossier inclusion .....	84
• Dossier à remettre au patient lors de l'inclusion .....	86
<b>Serment .....</b>	<b>88</b>
<b>Permis d'imprimer .....</b>	<b>89</b>
<b>Résumé .....</b>	<b>90</b>



# LISTE DES ABRÉVIATIONS

*AMM = Autorisation de Mise sur le Marché*

*AMT = Auto-Mesure Tensionnelle*

*AN = Angiodermite Nécrotique*

*ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament*

*AOMI = Artériopathie oblitérante des membres inférieurs*

*CHU = Centre Hospitalier Universitaire*

*CHRU = Centre Hospitalier Régional Universitaire*

*DIM = Département de l'Information Médicale*

*DLQI = Dermatology Life Quality Index*

*DRI = Direction de la Recherche et de l'Innovation*

*EVA = Echelle Visuelle Analogique*

*EVS = Echelle Verbale Simple*

*HAS = Haute Autorité de Santé*

*HBA1c = Hémoglobine Glyquée*

*HTA = Hypertension artérielle*

*IDE = Infirmier Diplômé d'Etat*

*IPP = Identifiant permanent du Patient*

*IPS = Index de Pression Systolique*

*OMS : Organisation Mondiale de la Santé*

*PMSI = Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information*

*TA = Tension artérielle*

*TcPO2 = Transcutané Pression en Oxygène*

*UJ = Ulcère de jambe*

*USB = Universal Serial Bus*

# Liste des Figures

<b>Figure 1</b> : Aspect typique d'une angiodermite nécrotique .....	21
<b>Figure 2</b> : Capacités distinctives histologiques de l'angiodermite nécrotique au microscope électronique .....	22
<b>Figure 3</b> : Ulcère artériel .....	23
<b>Figure 4</b> : Deux exemples de calciphylaxie .....	23
<b>Figure 5</b> : Vascularites cutanées .....	24
<b>Figure 6</b> : Pyoderma gangrenosum .....	24
<b>Figure 7</b> : Angiodermite nécrotique ayant bénéficié d'une greffe de peau en pastille .....	25
<b>Figure 8</b> : Angiodermite nécrotique circonférentielle ayant bénéficié après détersion d'une greffe de peau en filet au bloc .....	26
<b>Figure 9</b> : Pot de Flammacérium .....	26
<b>Figure 10</b> : Répartition des 82 patients atteints d'angiodermite nécrotique selon le traitement dont ils ont bénéficié du 1 janvier 2013 au 1 avril 2018 au CHU de Montpellier .....	33
<b>Figure 11</b> : Pourcentage de patients atteints d'angiodermite nécrotique traités par greffe et peau et/ou Flammacérium selon le délai avant la disparition complète de la douleur au CHU de Montpellier entre 2013 et 2018 .....	39
<b>Figure 12</b> : Evolution sur les 7 premiers jours après intervention de la douleur moyenne (évaluée par EVA) des groupes Flammacérium et greffe de peau .....	59
<b>Figure 13</b> : Evolution de J0 à M3 de la douleur moyenne (évaluée par EVA) des groupes Flammacérium et greffe de peau .....	60
<b>Figure 14</b> : Réduction moyenne de la douleur (en pourcentage) des groupes Flammacérium et greffe de peau au cours du suivi de J0 à M3 .....	61

**Figure 15** : Réduction moyenne de la surface des ulcères de type AN par patient, des groupes Flammacérium et greffe de peau au cours des consultations de J0 à M3..... 63

**Figure 16** : Evolution du pourcentage en tissu fibrineux, bourgeonnant ou nécrotique de la surface des ulcères de type angiodermite nécrotique ..... 65

# Liste des Tableaux

<b>Tableau 1</b> : Caractéristiques des patients du recueil de données .....	35
<b>Tableau 2</b> : Caractéristiques des patients du groupe Flammacérium et greffe de peau (groupe F+GP) ainsi que des deux sous-groupes qui le compose .....	42
<b>Tableau 3</b> : Caractéristiques de la population totale et des 2 groupes de l'essai clinique .....	54
<b>Tableau 4</b> : Evolution de la douleur mesurée par EVA pour chaque patient du groupe Flammacérium .....	57
<b>Tableau 5</b> : Evolution de la douleur mesurée par EVA pour chaque patient du groupe greffe de peau .....	58
<b>Tableau 6</b> : Evaluation de la douleur moyenne et diminution moyenne de celle-ci lors du suivi pour les groupes Flammacérium et greffe de peau .....	59
<b>Tableau 7</b> : Evaluation de la surface moyenne des ulcères de type angiodermite nécrotique pour chaque patient et diminution moyenne de celle-ci pour les groupes Flammacérium et greffe de peau .....	62

# I. INTRODUCTION

Les ulcères de jambes sont particulièrement fréquents chez les sujets âgés et ont un impact socio-économique non négligeable en terme de soins médicaux et d'arrêt de travail, et réduisent la qualité de vie des patients. On retrouve dans la littérature une prévalence de la maladie ulcéreuse estimée à 0.045% à 0.63% de la population générale, avec une fréquence qui augmente avec l'âge pour atteindre 3% chez les sujets de plus de 80 ans [1] [2]. Dans les pays occidentaux, environ 1 à 2% du budget consacré à la santé est lié à leur prise en charge ce qui représente un coût non négligeable pour la société.

L'étiologie vasculaire est la cause la plus fréquente d'ulcères de jambe. Ils sont principalement dus à une insuffisance circulatoire veineuse dans 57 à 82% des cas, artérielle pure dans 10 à 30% des cas, ou les deux c'est-à-dire mixte dans 13 à 20% des cas, enfin, une atteinte de la microcirculation est présente dans environ 10% des cas [3].

L'angiodermite nécrotique (AN) est secondaire à une atteinte de la microcirculation avec une occlusion des artéioles sous cutanées. Il s'agit d'un ulcère extrêmement douloureux, avec un délai de cicatrisation variable allant de quelques semaines à plusieurs mois. Le traitement standard est la greffe de peau qui permet une diminution de la douleur et un délai de cicatrisation plus court. Mais plusieurs séries de cas se sont intéressées à des alternatives de traitement telles que : la greffe de tissus adipeux, l'auto-hémothérapie, l'application de Flammacérium et celle de corticoïdes locaux.

Le Flammacérium est une crème stérile utilisée depuis plusieurs années dans le traitement des ulcères chroniques sans avoir l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication [4]. Au CHU de Montpellier, son application est fréquemment utilisée pour le traitement d'AN que ce soit en 1<sup>ère</sup> ou en 2<sup>ème</sup> intention. Le choix entre la greffe de peau et l'application de Flammacérium dépend essentiellement des habitudes du médecin. Dans notre expérience, l'application de Flammacérium permettrait de réduire la douleur

rapidement et de manière significative, puis de limiter la poussée inflammatoire jusqu'à aboutir à une cicatrisation complète.

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'efficacité de l'application de Flammacérium dans l'AN et de la comparer à la greffe de peau.

## II. Première partie : Données de la littérature et analyse rétrospective

### A. Définition de l'angiodermite nécrotique

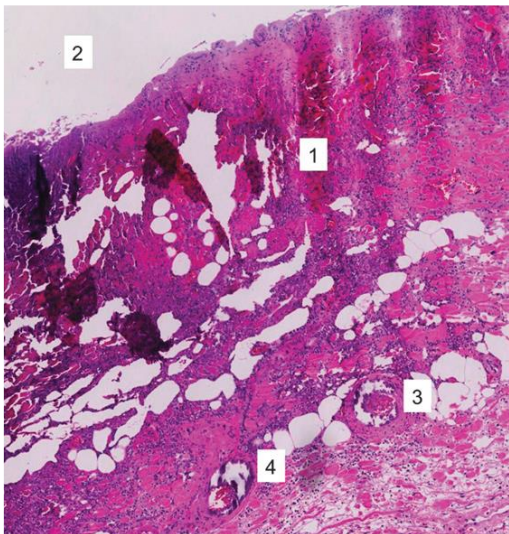
L'angiodermite nécrotique (ou ulcère de Martorell) est considérée comme la quatrième cause d'ulcère de jambe d'origine vasculaire, malgré une sous-estimation du fait d'une méconnaissance des signes diagnostiques. La prévalence oscille entre 9 et 15% selon les séries. Initialement décrit par Martorell en 1945 chez des patients jeunes [5], la moyenne d'âge actuelle des patients est d'environ 70 à 75 ans avec une prédominance féminine. Il touche surtout les sujets hypertendus et est également connu sous le nom d'ulcère hypertensif.

L'ulcère se caractérise initialement par une lésion superficielle, purpurique ou livédoïde, d'extension centrifuge, évoluant rapidement vers une nécrose puis une ou plusieurs ulcérations superficielles à bords irréguliers en carte de géographie. L'AN se localise préférentiellement sur des zones suspendues, notamment sur la face antérieure de jambe mais également sur la face postérieure, ou bien au niveau de la zone du tendon d'Achille. Elle est associée à des douleurs très importantes et insomniantes résistantes aux antalgiques de palier 2 voire 3. L'évolution se fait par poussées, que l'on reconnaît notamment par un halo inflammatoire et des traînées violacées serpigneuses.



**Figure 1 : Aspect typique d'une angiodermite nécrotique**

L'histologie de l'AN montre une artériosclérose des artérioles dermo-hypodermiques et des petites artérioles musculaires, une paroi vasculaire épaissie, une réduction de la lumière due à un épaississement intimal, une altération de la limitante élastique interne et une turgescence endothéliale. Un épaississement et une fibrose de la média et une hyalinose sous endothéliale sont également possibles. Ces signes ne sont pas spécifiques car ils sont retrouvés chez de nombreux patients hypertendus. Le diagnostic est clinique, la biopsie cutanée n'est pas utile au diagnostic.



L'infraction cutanée (1) (2) est causée par l'athérosclérose sous cutanée (3,4). On retrouve au niveau des artérioles un épaississement de la paroi vasculaire au dépend de la lumière du vaisseau (3), une thrombose et dans 70% des lames d'histologie une calcification de la média (4).

**Figure 2 : Capacités distinctives histologiques de l'angiodermite nécrotique au microscope électronique [6]**

Les deux principaux facteurs de risque d'AN sont l'hypertension artérielle (présente à 95-100%) et le diabète (présent à 40%) [6] [7]; leur prise en charge fait partie du traitement. Le diagnostic est clinique dans la forme typique. Dans 50% des cas, il existe un traumatisme local comme facteur déclenchant mais parfois, la survenue est spontanée. Le délai de cicatrisation est variable allant de quelques semaines à plusieurs mois. Les formes mixtes sont possibles lorsqu'il existe une participation veineuse ou artérielle à l'atteinte microcirculatoire, mais cette participation ne doit pas expliquer à elle seule la présence de la plaie.

La prise en charge doit comprendre un traitement symptomatique local de l'ulcère, un contrôle de la douleur avec un traitement antalgique adapté. Le traitement standard reste la



greffe de peau qui permet une diminution de la douleur et un délai de cicatrisation plus court (1 à 2 mois) [8] [9] |10] [11].

Les diagnostics différentiels sont les ulcères artériels, la calciphylaxie, les vascularites cutanées, les nécroses cutanées iatrogènes, et d'autres pathologies comme un pyoderma gangrenosum ou un ecthyma gangrenosum.



**Figure 3 : Ulcère artériel**



**Figure 4 : Deux exemples de calciphylaxie**



**Figure 5 : Vasculites cutanées**



**Figure 6 : Pyoderma gangrenosum**

## **B. La greffe de peau**

La greffe de peau correspond à la prise d'un fragment de tissu cutané, complètement séparé de son site donneur pour être fixé sur un site receveur destiné à le revasculariser spontanément. Il faut donc qu'elle soit parfaitement immobilisée et maintenue au contact de la zone receveuse. Le greffon ne peut survivre que si la zone receveuse est bien vascularisée. Il faut également que la plaie ne soit pas trop exsudative et qu'elle ne présente pas d'infection.

Les greffes de peau sont classées suivant leur épaisseur histologique. Les principales techniques sont les greffes en peau mince et demi-épaisse comprenant les greffes en filet, les greffes en peau totale et les greffes en pastille [12]. Concernant l'AN, après une phase de détersion, l'application se fait soit par pastilles pour les ulcères de petites surfaces, soit par filet pour les ulcères de plus grandes tailles.

La greffe en pastille est la technique la plus utilisée. Elle a été inventée par le Docteur Reverdin en 1865 et son utilisation dans l'AN remonte au milieu des années 1990 où un travail mené par Lazareth et al. [10] a démontré son efficacité. Il s'agit d'une technique simple à réaliser ayant comme principal avantage une prise satisfaisante, même sur un lit de plaie mal vascularisé. Chaque pastille est de petite surface, d'épaisseur variable, plus importante au centre qu'en périphérie. Les greffons sont généralement prélevés en cuisse

sur la face externe. Le prélèvement peut se faire soit au punch, soit au bistouri ou à l'aide d'une aiguille recourbée et d'une paire de ciseau, les pastilles sont ensuite posées sur la zone receveuse et maintenues en place par une interface neutre et un alginate. Une immobilisation est nécessaire afin de limiter les mouvements de cisaillements qui pourraient altérer la prise des greffons. L'ouverture du pansement se fait en général entre le 3<sup>ème</sup> et le 4<sup>ème</sup> jour de la greffe.



**Figure 7 : Angiodermite nécrotique ayant bénéficié d'une greffe de peau en pastille**

La greffe en filet est une technique de greffe en peau mince, à base d'épiderme et de derme (en laissant en place une partie de la membrane basale) permettant une épithélialisation spontanée de la zone donneuse à partir de celui-ci. L'épaisseur de la peau prélevée est voisine de 2 à 3 dixièmes de millimètres. Le prélèvement se fait à l'aide d'un dermatome ou d'un rasoir avec une lame à usage unique. Avec cette technique, il est possible de multiplier la surface de greffe prélevée par un facteur variable de 1.5 à 6. La greffe est ensuite fixée par des points périphériques et des points de capitons, puis couverte par un pansement. Une immobilisation du membre est souvent nécessaire pour optimiser la prise de la greffe. L'épithélialisation se fait à partir des mailles du filet vers les espaces libres.



**Figure 8 : Angiodermite nécrotique circonférentielle (photo 1) ayant bénéficié après déterision d'une greffe de peau en filet au bloc opératoire (photo 2)**

### **C. Indications du Flammacérium**

Le Flammacérium est une crème stérile, composée de CERIUM NITRATE 2,2 % + SULFADIAZINE ARGENTIQUE 1 %, ayant des propriétés antalgiques, anti-inflammatoires et anti-infectieuses. Elle a l'AMM pour la prévention et le traitement des infections dans les brûlures étendues avec des lésions profondes. Cette pommade est disponible en officine hospitalière.



**Figure 9 : Pot de Flammacérium**

## **D. Données de la littérature sur le traitement de l'angiodermite nécrotique**

### **1. Bénéfice de la greffe de peau**

Il s'agit d'un traitement de référence, plusieurs séries s'y sont intéressées et ont pu mettre en évidence son intérêt dans cette indication.

- En 1987, Moulin and al. [13] a montré à travers une étude rétrospective comprenant 15 patients que l'excision complète de l'ulcère et de la peau pré nécrotique suivi d'une greffe cutanée de bord à bord suturée permettait une diminution du délai de cicatrisation.
- Puis l'équipe de Lazareth and al. [10] en 1995 dans une étude prospective avec 13 patients et 16 ulcères de type AN, a conclu que les greffes cutanées en pastille réalisées de façon précoce permettaient une réduction du délai de cicatrisation avec une cicatrisation totale en 33 jours de moyenne et une diminution rapide des douleurs en 5 jours.
- D'autres études ont montré l'efficacité et la tolérance des greffes précoces en pastille ou en résille, on peut citer celle menée par Dagregorio and Guillet en 2006 [14] où sur 20 patients qui ont bénéficié d'une greffe en filet, 14 avaient cicatrisé après 2 semaines de décharge et tous n'avaient plus de douleur. Mais aussi celle de El Khatik and al. [9] en 2009.

### **2. Le Flammacérium dans les ulcères de jambe**

L'application de Flammacérium a depuis plusieurs années, montré son intérêt dans la prise en charge des brûlés, et maintenant commence à être utilisée dans les ulcères chroniques. Plusieurs publications de case report, ont révélé des résultats intéressants dans la prise en charge d'ulcères veineux, on peut citer ceux de Abdalla and al. [15] en 2003 où pour deux patients, le Flammacérium avait permis une réduction significative de la taille de l'ulcère et celui de Dadalti and al. [16] en 2007.

En 2010, Signe-Picard and al. [17] a émis l'hypothèse que le Flammacérium pouvait être bénéfique pour la stabilisation des ulcères nécrotiques sans geste de revascularisation possible. Sur 99 patients avec des plaies nécrotiques de diverses étiologies, il a été montré une amélioration locale des ulcères avec une diminution de la douleur, une amélioration de

la qualité de vie du patient et que cela pouvait permettre dans certains cas de préparer l'ulcère à une greffe de peau. Ces résultats sont intéressants et montrent une probable efficacité dans les ulcères chroniques que ce soit pour les nécroses ou alors pour les ulcères veineux. A ce jour, aucune étude prospective n'a étudié spécifiquement ces résultats dans les ulcères de jambe ou dans l'AN.

### **3. Les traitements alternatifs**

Plusieurs séries de cas se sont intéressées à des alternatives de traitement.

- L'autohémothérapie : En 2005, Courivaud and al. [18] a émis l'hypothèse que l'application de sang frais autologue additionné d'héparine et recouvert par un pansement hydrocolloïde (autohémothérapie locale), pouvait préparer l'ulcère à la greffe et soulager le patient. Les résultats ont été satisfaisants. 10 malades sur 11 ont eu une diminution de la surface de l'ulcère en 6 jours, avec pour ces patients une possibilité de réalisation de greffe de peau dans de meilleures conditions. Mais en l'absence d'étude contrôlée, il est cependant difficile d'affirmer un effet bénéfique de l'autohémothérapie.
- La greffe de tissu adipeux : a été étudiée par l'équipe de Chopinaud and al. en 2017 [19]. 10 patients (100%) ont eu une diminution significative de la surface de l'ulcère avec une diminution de la réaction inflammatoire de la zone péri ulcéreuse. 9 d'entre eux ont signifié une diminution des douleurs.
- Les dermocorticoïdes : Hofman and al. en 2007 [20] a émis l'hypothèse que supprimer l'inflammation des ulcères chroniques accélérerait la cicatrisation et donc que les corticoïdes locaux pourraient être un traitement efficace. 34 patients ont été inclus et 27 ont eu une évolution favorable de leur ulcère que ce soit en terme de réduction de taille, de douleur ou d'aspect. 2 patients ont vu leur ulcère se détériorer rapidement et le traitement a dû être arrêté.

- L'électrostimulation est reconnue comme une technique utile à la cicatrisation des plaies chroniques, en particulier pour les ulcères veineux et les escarres. Elle bénéficie d'un niveau de recommandation élevé dans les guidelines européennes et américaines depuis plusieurs années suite à plusieurs études ayant montré son effet antalgique. On peut citer le travail réalisé par Feedar and al. en 1991 [22] qui avait étudié sur 47 patients atteints d'ulcères d'étiologie différente, l'effet de d'une stimulation électrique pulsée contre une stimulation électrique simulée. Il a été montré à 4 semaines, une diminution de taille de 67% pour le groupe traité et une diminution de 44% dans le groupe témoin. Les taux de guérison par semaine étaient respectivement de 14% et 8,25%. Les résultats de cette étude indiquent que la stimulation électrique pulsée a un effet bénéfique sur la guérison des ulcères cutanés chroniques. En France, c'est la thérapie Woundel qui est disponible, elle repose sur l'utilisation d'impulsions de courant continu pulsé générant un champ électrique proche des champs électriques endogènes. Plusieurs équipes ont travaillé sur la thérapie Woundel avec des patients atteints d'AN, on peut citer Leloup and al. en 2015 [23] avec une étude rétrospective sur 73 patients dont 17 souffrant d'AN, il avait été noté sur les patients souffrant d'AN une diminution significative de l'EVN moyenne à 6.88 à J0 ; à 2.82 à J7 ( $p=0.001$ ) ainsi que pour la consommation d'antalgique ( $p=0.01$ ) et la diminution du nombre de morphiniques utilisés ( $p=0.04$ ). Biron and al. en 2012 [24] avec une étude prospective sur 11 patients souffrant d'AN ou d'ulcères artériels, ont montré que la thérapie Woundel avait permis une régression rapide des douleurs locales et une détersion satisfaisante des ulcères chez les 11 patients.
- Les autres études : En 2001, Martin and Al. [25] ont étudié chez 4 patients l'effet d'une thérapie cellulaire Epibase correspondant à des kératynocytes autologues. Les résultats sont semblables à ceux obtenus avec la greffe cutanée, mais le coût du produit est plus élevé. Pacifico et al. en 2011 [26] ont montré lors d'un essai contrôlé avec 10 patients que l'injection intra veineuse de prostaglandines par rapport au traitement anti hypertenseur de type calcique ou bloqueurs du système ARA 2 permettait une diminution de la surface de l'AN et un meilleur

contrôle de la douleur grâce à une amélioration de la vascularisation périphérique. Le gel de Becaplermin, un facteur de croissance dérivé des plaquettes, a été essayé par Senet and al en 2011 [27] avec un essai contrôlé versus un hydrogel avec des résultats non concluants également.

D'autres travaux avaient étudié d'autres traitements comme la sympathectomie lombaire [28], les échanges plasmatiques [29], l'héparine de bas poids moléculaire [30] et l'hyperbaric oxygen (HBO) [31] avec des résultats peu concluants. Ces options sont actuellement abandonnées.

Au total, les données de la littérature sont diverses et variées. De multiples traitements ont été testés avec des résultats plus ou moins satisfaisants. Le niveau de preuve de ces différentes analyses est insuffisant. La greffe de peau reste le gold standard. Néanmoins, l'application de Flammacérium est régulièrement utilisée pour le traitement d'AN en 1<sup>ère</sup> ou en 2<sup>ème</sup> intention par différentes équipes du CHU de Montpellier. Il semble que le Flammacérium soit une alternative intéressante à la greffe de peau. En effet, il a été constaté un bénéfice sur la douleur et sur les poussées inflammatoires et dans certains cas, une cicatrisation a été obtenue. Jusqu'ici, le choix entre la greffe de peau et l'application de Flammacérium dépendait essentiellement des habitudes du médecin. C'est dans ce contexte que nous avons décidé d'initier ce travail.

## **E. Analyse rétrospective dans le service de médecine vasculaire : Recueil de données**

### **1. Type d'étude**

Il s'agit d'une analyse rétrospective, monocentrique, réalisée dans le service de médecine vasculaire au CHU de Montpellier à Saint Eloi.

L'objectif de ce recueil de données est de fournir des informations sur la population souffrant d'angiodermite nécrotique, sur les pratiques thérapeutiques du service de médecine vasculaire et de pouvoir comparer les différents traitements.



Les patients inclus souffrent d'AN et ont bénéficié entre le 1<sup>er</sup> janvier 2013 et le 1<sup>er</sup> avril 2018 d'un des 2 traitements : la greffe de peau ou l'application de Flammacérium, que ce soit en consultation ou en hospitalisation de médecine vasculaire.

Une participation veineuse ou artérielle de l'ulcère n'est pas un critère d'exclusion, tant que la part microcirculatoire est prédominante.

Ils ont été divisés en 3 groupes :

- le groupe Flammacérium (F)
- le groupe Greffe de peau (GP)
- le groupe Flammacérium et Greffe de peau (F+GP) divisé lui-même en 2 sous-groupes selon l'ordre d'administration de ces deux traitements :
  - le sous-groupe Flammacérium puis Greffe de peau
  - le sous-groupe Greffe de peau puis Flammacérium

## **2. Méthode de recueil et données recueillies**

Les patients ont été inclus dans cette étude à partir des données retrouvées sur le logiciel d'exploitation des données du CHU de Montpellier : *Dx Care*.

Avec l'aide du département d'imagerie médicale (DIM) de Montpellier, nous avons obtenu la liste des Identifiants Permanents des Patients (IPP) suivis dans le service de médecine vasculaire en consultation ou en hospitalisation ayant soit :

- une cotation PMSI « QZEA » correspondant aux « greffes cutanées ».
- le mot « Flammacérium » écrit dans un compte rendu ou dans un protocole de soins.
- La cotation PMSI « L97 » correspondant à un « ulcère de membre inférieur, non classé ailleurs »

Tout patient avec une AN a été inclus dans l'analyse rétrospective.

Les données recueillies comprennent :

- Le nom, l'âge et le sexe du patient
- Les antécédents personnels dont les antécédents d'ulcères
- La présence d'un diabète ou d'une HTA, et s'ils sont équilibrés ou pas

- Les traitements médicamenteux habituels du patient
- L'histoire de l'ulcère et son évolution, la présence d'un traumatisme ou non.
- Les traitements du ou des ulcère(s) déjà réalisés, le changement de thérapeutique
- L'aspect du ou des ulcère(s), leur nombre, leur taille et leur suivi.
- L'évolution de la douleur
- L'association de l'AN à une atteinte veineuse ou artérielle.

### **3. Résultats**

728 dossiers de patients ont été étudiés :

- 278 avec la cotation L97 » correspondant à un « ulcère de membre inférieur, non classé ailleurs ».
- 159 avec le mot Flammacérium.
- 291 avec la cotation QZEA correspondant à une « greffe cutanée ».

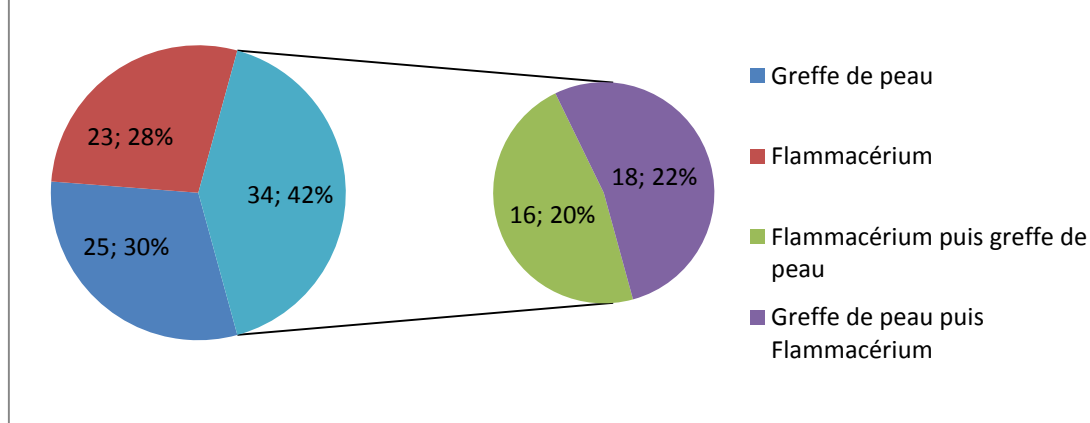
A l'issue du regroupement des données : 82 patients avec un ou plusieurs ulcères, diagnostiqués en tant qu'AN ont été inclus.

Ils ont été classés en 3 groupes, selon le ou les traitements dont ils ont bénéficié :

- Flammacérium (n= 23 patients)
- Greffe de peau (n= 25 patients)
- Flammacérium et Greffe de peau (n=34), divisé en 2 sous-groupes selon le traitement dont le patient a bénéficié en premier. Flammacérium puis greffe de peau (n= 16) et Greffe de peau puis Flammacérium (n= 18).

Les tableaux 1 et 2 résument les caractéristiques des patients inclus puis de chaque groupe.

**Figure 10 : Répartition des 82 patients atteints d'angiodermite nécrotique selon le traitement dont ils ont bénéficié du 1 janvier 2013 au 1 avril 2018 au CHU de Montpellier.**



- **Description de la population globale de l'analyse**

Parmi les 82 patients inclus, 46 sont des femmes (56.1%) et 36 sont des hommes (43.9%). L'âge moyen lors de la prise en charge est de 76.7 années, pour une médiane de 80 ans, avec un maximum de 95 ans et un minimum de 40 ans.

Les comorbidités sont les suivantes :

- Une HTA pour 74 patients (90.2%) avec pour 19 patients (23.2%) une tension artérielle non équilibrée et un ajustement du traitement anti hypertenseur.
- Un diabète pour 29 patients (35.4%).
- Un antécédent personnel d'AN pour 17 d'entre eux (20.7%).
- Une artériopathie oblitérante des membres inférieurs pour 37 d'entre eux (soit 45.1%), évaluée par un examen clinique, un écho-doppler artériel des membres inférieurs, une mesure des pressions de perfusion distales (IPS ou SYSTOe) ou des TcP02.
- Une insuffisance veineuse chronique pour 46 patients (56.1%), avec pour 33 de ces patients (40.2%) une part fonctionnelle, pour 22 (26.8%) des varices et pour 6 (7.3%) un syndrome post thrombotique. 13 patients ont bénéficié de sclérose pour la prise en charge des varices.

Le délai d'apparition de l'ulcère avant sa prise en charge est compris entre 0 et 90 jours pour 45 patients (54.8%), supérieur à 90 jours pour 19 (23.2%) et de délai inconnu pour 18 (22%).

Concernant le nombre d'ulcères, 46 patients (56.1%) ont 1 ulcère, 19 ont 2 ulcères (23.2%) et 17 d'entre eux (20.7%) ont 3 ou plus de 3 ulcères à type d'AN.

La localisation concerne le pied pour 4 patients (4.9%), la cheville pour 22 (26.8%), les jambes pour 64 (78.0%). Aucun n'est situé en gonal et en sus-gonal.

Un traumatisme est rapporté pour 33 des patients (40.2%), (choc, grattage, piqûres d'insecte).

La disparition complète de la douleur est constatée entre 0 et 30 jours pour 27 patients (32.95%), entre 30 et 90 jours pour 27 autres (32.95%) et à un délai supérieur à 90 jours pour 15 (18.3%). Le devenir de la douleur est inconnu pour 13 patients (15.8%).

Concernant le délai avant la cicatrisation complète, 19 patients (23.2%) ont cicatrisé entre 0 et 90 jours, 22 (26,8%) entre 91 et 180 jours, et 20 patients (24,4%) au-delà de 180 jours. 21 (25,6%) ont été perdus de vue.

34 patients (41.5%) ont bénéficié d'une antibiothérapie durant la prise en charge pour une surinfection de l'AN.

57 d'entre eux (69.5%) ont été hospitalisés soit pour l'introduction du traitement, soit pour une complication de l'AN.

**Tableau 1 : Caractéristiques des patients du recueil de données**

	Population totale	Groupe Flammacérium	Groupe Greffe de peau	Groupe Flammacérium et Greffe de peau
	n= 82	n= 23	n=25	n= 34
<i>Caractéristiques des patients</i>				
Age moyen, année	76.7	75.8	77.3	76.9
Homme, n (%)	36 (43.9)	7 (30.4)	13 (52)	16 (47)
HTA, n (%)	74 (90.2)	18 (78.3)	23 (92)	32 (94.1)
Modification traitement	19 (23.2)	3 (13)	3 (12)	13 (38.2)
Diabète, n(%)	29 (35.4)	8 (34.8)	8 (32)	14 (41.2)
Antécédent AN, n (%)	17 (20.7)	6 (26.1)	4 (16)	7 (20.6)
AOMI, n (%)	37 (45.1)	11 (47.8)	12 (48)	14 (41.2)
Insuffisance veineuse, n (%)	46 (56.1)	16 (69.5)	14 (56)	16 (47)
Fonctionnelle	33 (40.2)	11 (47.8)	11 (44)	11 (32.3)
Varices	22 (26.8)	8 (34.8)	3 (12)	11 (32.3)
Syndrome post thrombotique	6 (7.3)	3 (13)	1 (4)	2 (5.9)
<i>Caractéristiques de l'ulcère</i>				
Nombre d'ulcère, n (%)				
1	46 (56.1)	13 (56.5)	12 (48)	21 (61.8)
2	19 (23.2)	5 (21.75)	7 (28)	7 (20.6)
3 ou plus	17 (20.7)	5 (21.75)	6 (24)	6 (17.6)
Localisation, n (%) :				
Pied	4 (4.9)	1 (4.3)	0	3 (8.8)
Cheville	21 (25.6)	5 (21.7)	8 (32)	8 (23.5)
Jambe	64 (78)	19 (82.6)	18 (72)	27 (79.4)
Gonal et sus gonal	0	0	0	0
Délai avant prise en charge, jours, n (%)				
[0-30]	45 (54.8)	14 (60.9)	10 (40)	21 (61.8)
Plus de 30	19 (23.2)	3 (13)	10 (40)	6 (17.6)
Inconnu	18 (22)	6 (26.1)	5 (20)	7 (20.6)
Traumatisme, n (%)	33 (40.2)	10 (43.5)	9 (36)	14 (41.2)
Infection, n (%)	34 (41.5)	8 (34.8)	12 (48)	14 (41.2)
Délai de disparition totale de la douleur en jours, n (%)				
[0-30]	27 (32.95)	9 (39.1)	8 (32)	10 (29.4)
[30-90]	27 (32.95)	10 (43.5)	8 (32)	8 (23.5)
Plus de 90	15 (18.3)	2 (8.7)	3 (12)	11 (32.3)
Inconnu	13 (15.8)	2 (8.7)	6 (24)	5 (14.7)
Délai avant cicatrisation complète en jours, n (%)				
[0-90]	19 (23.2)	6 (26.1)	8 (32)	5 (14.7)
[90-180]	22 (26.8)	5 (21.7)	2 (8)	15 (44.1)
Plus de 180	20 (24.4)	7 (30.4)	6 (24)	7 (20.6)
Inconnu	21 (25.6)	5 (21.7)	9 (36)	7 (20.6)
Hospitalisation, n (%)	57 (69.5)	9 (39.1)	22 (88)	26 (76.5)

*Abréviations : AN, Angiodermite nécrotique ; AOMI, Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; HTA, Hypertension Artérielle*

- **Analyse du groupe Flammacérium**

23 patients ont bénéficié de l'application de Flammacérium. 16 (69.6%) sont des femmes et 7 sont des hommes (30.4%). L'âge moyen lors de la prise en charge est de 75.8 années, pour une médiane de 80 ans, avec un maximum de 95 ans et un minimum de 40 ans.

Ils ont les comorbidités suivantes :

- Une HTA pour 18 patients (78.3%).
- Un diabète pour 8 patients (34.8%).
- Un antécédent personnel d'AN pour 6 (26.1%).
- Une AOMI pour 11 d'entre eux (47.8%), évaluée par un examen clinique, un échodoppler artériel des membres inférieurs, une mesure des pressions de perfusion distales (IPS ou SYSTOe) ou des TcPO<sub>2</sub>.
- Une insuffisance veineuse chronique pour 16 patients (69.5%), avec pour 11 de ces patients (47.8%) une part fonctionnelle, pour 8 (34.8%) des varices et pour 3 d'entre eux (13%) un syndrome post thrombotique.

Le délai d'apparition de l'ulcère, avant sa prise en charge, est compris entre 0 et 90 jours pour 14 patients (60.9%), supérieur à 90 jours pour 3 (13%) et de délai inconnu pour 6 patients (26.1%).

Concernant le nombre d'ulcères, 13 patients (56.5%) ont 1 ulcère de type AN, 5 ont 2 ulcères (21.7%) et 5 d'entre eux (21.7%) ont 3 ou plus de 3 ulcères de type AN.

La localisation concerne le pied pour 1 patient (4.3%), la cheville pour 5 (21.7%) et les jambes pour 19 (82.6%).

Un traumatisme est rapporté pour 10 des patients (43.5%).

La disparition complète de la douleur est notifiée entre 0 et 30 jours pour 9 patients (39.1%), entre 31 et 90 jours pour 10 autres patients (43.5%) et à un délai supérieur à 90 jours pour 2 d'entre eux (8.7%). Le devenir de la douleur est inconnu pour 2 d'entre eux (8.7%).

Concernant le délai avant cicatrisation complète, il est compris entre 0 et 90 jours pour 6 patients (26.1%), entre 91 et 180 jours pour 5(21.7%) et supérieur à 180 jours aussi pour 7 (30.4%). Il est inconnu pour 5 autres patients (21.7%).

8 patients (34.8%) ont bénéficié d'une antibiothérapie durant la prise en charge pour une surinfection de l'AN.

9 (39.1%) ont été hospitalisés soit pour l'introduction du traitement, soit pour une complication de l'AN.

- **Analyse du groupe greffe de peau**

Parmi les 25 patients de ce groupe, 12 sont des femmes (48%) et 13 sont des hommes (52%). Leur âge moyen est de 77.3 années avec une médiane de 83 ans, un maximum de 90 ans et un minimum de 43 ans.

Ils ont les comorbidités suivantes :

- Une HTA pour 23 d'entre eux (92%).
- Un diabète pour 8 (32%)
- Un antécédent personnel d'AN pour 4 (16%).
- Une AOMI pour 12 patients (48%), évaluée par un examen clinique, un écho-doppler artériel des membres inférieurs, une mesure des pressions de perfusion distales (IPS ou SYSTOe) ou des TcPO2.
- Une insuffisance veineuse chronique pour 14 patients (56%), avec pour 11 de ces patients (44%) une part fonctionnelle, pour 3 (12%) des varices et pour 1 autre (4%) un syndrome post thrombotique.

Le délai d'apparition de l'ulcère avant sa prise en charge est compris entre 0 et 90 jours pour 10 patients (40%) et supérieur à 90 jours pour 10 autres patients (40%). Le délai entre l'apparition de l'ulcère et le début de sa prise en charge est inconnu pour 5 patients (20%)

Concernant le nombre d'ulcères, 12 patients (48%) ont 1 ulcère, 7 en ont 2 (28%) et 6 (24%) ont 3 ou plus de 3 ulcères de type AN.

Leur localisation concerne la cheville pour 8 patients (32%), les jambes pour 18 (72%).

Un traumatisme est rapporté pour 9 patients de ce groupe (36%)

Il est constaté après le début du traitement une disparition des douleurs complète entre 0 et 30 jours pour 8 patients (32%), entre 31 et 90 pour 8 patients aussi (32%) et une durée supérieure à 90 jours pour 3 (12%). Le délai est inconnu pour 6 patients (24%).

Concernant le délai avant cicatrisation complète, il est compris entre 0 et 90 jours pour 8 patients (32%), entre 91 et 180 jours pour 2 patients (8%) et supérieur à 180 jours aussi pour 6 patients (24%). Il est inconnu pour 9 (36%).

12 d'entre eux (48%) ont bénéficié d'une antibiothérapie durant la prise en charge pour une surinfection de l'AN. Et 22 patients (88%) ont été hospitalisés soit pour l'introduction du traitement ou soit pour une complication de l'AN.

- **Analyse du groupe Flammacérium et greffe de peau**

Parmi les 34 patients de ce groupe, 18 sont des femmes (53%) et 16 sont des hommes (47%). Leur âge moyen est de 76.9 années avec une médiane de 77.5 ans, un maximum de 94 ans et un minimum de 54 ans.

Ils ont les comorbidités suivantes :

- Une HTA pour 32 patients (94.1%)
- Un diabète pour 14 (41.2%)
- Un antécédent personnel d'AN pour 7 (20.6%)
- Une AOMI pour 14 patients (41.2%), évaluée par un examen clinique, un écho-doppler artériel des membres inférieurs, une mesure des pressions de perfusion distales (IPS ou SYSTOe) ou des TcPO2.
- Une insuffisance veineuse chronique pour 16 patients (47%), dont 11 (32.3%) ont une part fonctionnelle, 11 (32.3%) des varices et 2 (5.9%) un syndrome post thrombotique.

Le délai d'apparition de l'ulcère avant sa prise en charge est compris entre 0 et 90 jours pour 21 patients (61.8%), supérieur à 3 mois pour 6 autres patients (17.6%) et de délai inconnu pour 7 autres (20.6%).

Concernant le nombre d'ulcères, 21 patients (61.8%) ont 1 ulcère, 7 en ont 2 (20.6%) et 6 d'entre eux (17.6%) ont 3 ou plus de 3 ulcères de type AN.

Leur localisation concerne le pied pour 3 patients (8.8%), la cheville pour 8 patients (23.5%), les jambes pour 27 (79.4%).

Un traumatisme est rapporté pour 14 patients (41.2%).

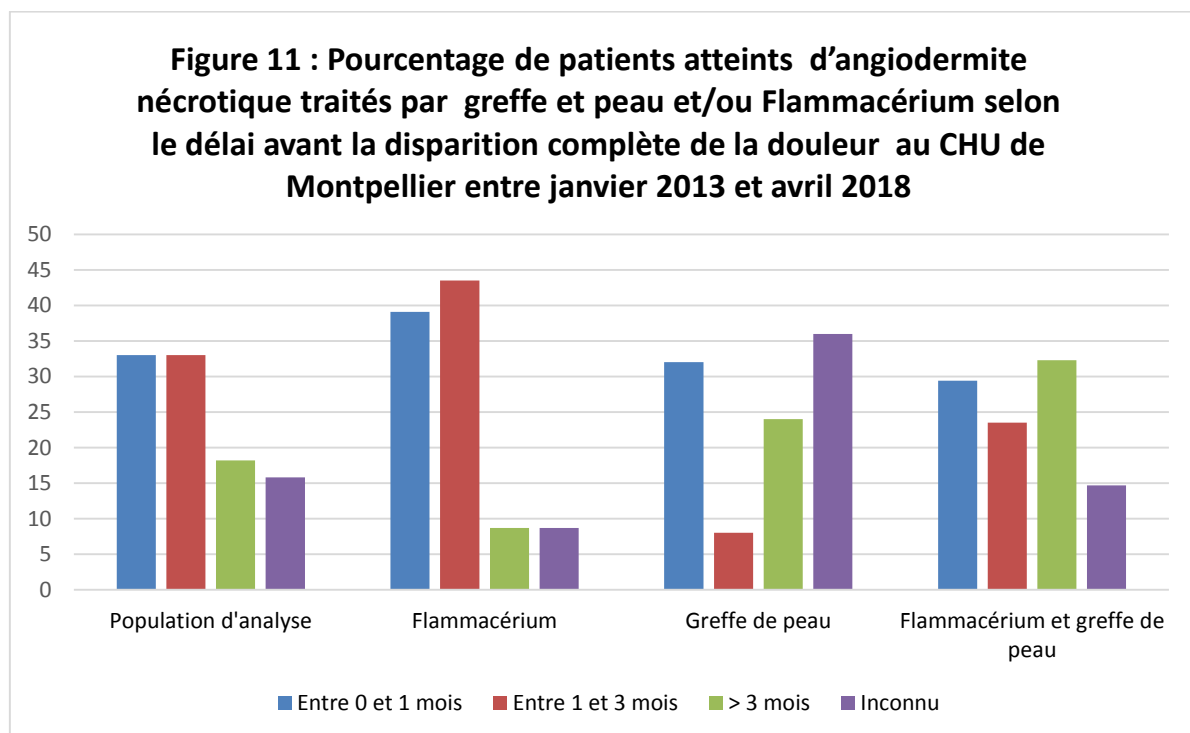


Il est constaté après le début du traitement une disparition des douleurs complète entre 0 et 30 jours pour 10 patients (29.4%), entre 31 et 90 jours pour 8 patients aussi (23.5%) et une durée supérieure à 90 jours pour 11 (32.3%). Pour 5 patients (14.7%) le délai est inconnu.

Concernant le délai avant cicatrisation complète, il est compris entre 0 et 90 jours pour 5 patients (14.7%), entre 91 et 180 jours pour 15 patients (44.1%) et supérieur à 180 jours aussi pour 7 (20.6%). Il est inconnu pour 7 autres (20.6%).

14 patients (41.2%) ont bénéficié d'une antibiothérapie durant la prise en charge pour une surinfection de l'AN. Et 26 (76.5%) ont été hospitalisé soit pour l'introduction du traitement ou soit pour une complication de l'AN.

La figure 11 nous montre les délais avant disparition complète de la douleur, en pourcentage pour chaque groupe.



Voici les caractéristiques des patients de chaque sous-groupe du groupe Flammacérium et Greffe de peau.

- Sous-groupe Flammacérium puis Greffe de peau :

Le relais entre l'application de Flammacérium et la réalisation d'une greffe de peau a été effectué pour 16 patients pour différentes raisons :

- Habitude du médecin : certains médecins du service, en attendant une hospitalisation pour la réalisation de la greffe de peau, commencent par un traitement par Flammacérium. Cette procédure a concerné 11 patients, avec une diminution de la douleur sous Flammacérium et une évolution satisfaisante. Le délai entre les deux traitements va de 4 jours à 20 jours. Le but de cette procédure est de diminuer la poussée inflammatoire de l'ulcère et de préparer le fond de l'ulcère à la réalisation d'une greffe de peau.
- Choix du médecin : Pour 1 patient, malgré une évolution très favorable, une greffe de peau en pastille a été réalisée afin d'accélérer la cicatrisation.
- Une mauvaise tolérance au Flammacérium pour 1 patient, avec une majoration de douleur.
- Une évolution défavorable ou une absence d'évolution favorable pour 3 patients avec la réalisation d'une greffe de peau à 1 mois pour un patient et 2 mois pour 2 patients.

Pour 5 patients, il a de nouveau été appliqué du Flammacérium après la greffe de peau devant :

- Une absence de prise des greffons pour 1 patient, pour lequel l'application de Flammacérium a été efficace, avec une cicatrisation à 4 mois.
- Une nouvelle poussée inflammatoire pour un patient.  
Une évolution lentement favorable ou défavorable pour 3 patients. Pour 2 patients, le suivi est connu et la cicatrisation avec réépidermisation a été obtenue à 7 et 8 mois.

Une disparition complète des douleurs après le début du traitement est constatée entre 0 et 30 jours pour 7 patients (43.8%), entre 30 et 90 jours pour 4 patients (25%) et à une durée supérieure à 90 jours pour 3 patients (18.8%). Le suivi de la douleur est inconnu pour 2 des patients (12.5%).

Le délai avant cicatrisation complète est compris entre 0 et 90 jours pour 3 patients (18.8%), entre 91 et 180 jours pour 7 patients (43.8%) et supérieur à 180 jours pour 3 (18.8%). Le délai avant cicatrisation est inconnu pour 3 autres patients (18.8%) suite à un arrêt du suivi.

- Sous-groupe Greffe de peau puis Flammacérium :

Le relais entre la réalisation d'une greffe de peau et de l'application de Flammacérium a été effectué pour 18 patients pour différentes raisons :

- Echec de prise des greffons : pour 4 patients avec un relais par Flammacérium rapide. Pour 2 patients le devenir est connu, il y a eu une sédation rapide de la douleur et une cicatrisation complète en moins de 3 mois pour un patient et en 4 mois pour le deuxième.
- Une évolution défavorable ou une absence d'évolution favorable pour 12 patients suite à la greffe. Après application de Flammacérium, l'évolution a été favorable pour 6 de ces patients avec une diminution rapide de la douleur et une cicatrisation dans les 5 mois. L'évolution a été défavorable pour 6 patients, avec pour le premier une persistance de la douleur pendant plusieurs mois, pour le 2<sup>ème</sup> une évolution défavorable suite à une AOMI décompensée et pour les 4 derniers la réalisation d'une nouvelle greffe de peau où pour 3 des patients l'efficacité a été satisfaisante.
- Une cause inconnue pour 2 patients, avec une absence de suivi.

Une disparition complète de douleurs après le début du traitement est constaté entre 0 et 30 jours pour 3 patients (16.7%), entre 30 et 90 jours pour 4 patients (22.2%) et à une durée supérieure à 90 jours pour 8 patients (44.4%). L'évolution de la douleur est inconnue pour 3 patients (16.7%).

Le délai avant cicatrisation complète est compris entre 0 et 90 jours pour 3 patients (16.7%), entre 91 et 180 jours pour 8 patients (44.4%) et supérieur à 180 jours pour 3 patients (16.7%). Le délai avant cicatrisation est inconnu pour 4 autres patients (22.2%) suite à un arrêt du suivi.

**Tableau 2 : Caractéristiques des patients du groupe Flammacérium et greffe de peau (groupe F+GP) ainsi que des deux sous-groupes qui le compose.**

	Groupe Flammacérium et Greffe de peau	Sous-groupe Flammacérium puis Greffe de peau	Sous-groupe Greffe de peau puis Flammacérium
	n= 34	n= 16	n=18
<i>Caractéristiques des patients</i>			
Age moyen, année	76.9	74.4	79.1
Homme, n (%)	16 (47)	11 (68.7)	5 (27.8)
HTA, n (%)	32 (94.1)	15 (93.8)	17 (94.4)
Modification traitement	13 (38.2)	6 (37.5)	8 (44.4)
Diabète, n (%)	14 (41.2)	6 (37.5)	8 (44.4)
Antécédent AN, n (%)	7 (20.6)	3 (18.8)	4 (22.2)
AOMI, n (%)	14 (41.2)	5 (31.3)	9 (50)
Insuffisance veineuse, n (%)	16 (47)	9 (56.3)	7 (38.9)
Fonctionnelle	11 (32.3)	5 (31.3)	6 (33.3)
Varices	11 (32.3)	8 (50)	3 (16.7)
Syndrome post thrombotique	2 (5.9)	2 (12.5)	0
<i>Ulcère type AN</i>			
Nombre d'ulcère (%)			
1	21 (61.8)	11 (68.7)	10 (55.5)
2	7 (20.6)	2 (12.5)	5 (27.8)
3 ou plus	6 (17.6)	3 (18.8)	3 (16.7)
Localisation, n (%)			
Pied	3 (8.8)	2 (12.5)	1 (5.6)
Cheville	8 (23.5)	4 (25)	3 (16.7)
Jambe	27 (79.4)	12 (75)	16 (88.9)
Délai avant prise en charge en jours, n (%)			
[0-30]	21 (61.8)	11 (68.7)	10 (55.5)
Plus de 30	6 (17.6)	2 (12.5)	4 (22.2)
Inconnu	7 (20.6)	3 (18.8)	4 (22.2)
Traumatisme, n (%)	14 (41.2)	7 (43.8)	7 (38.9)
Infection, n (%)	14 (41.2)	4 (25)	10 (55.5)
Délai avant disparition totale de la douleur en jours, n (%)			
[0-30]	10 (29.4)	7 (43.8)	3 (16.7)
[30-90]	8 (23.5)	4 (25)	4 (22.2)
Plus de 90	11 (32.3)	3 (18.8)	8 (44.4)
Inconnu	5 (14.7)	2 (12.5)	3 (16.7)
Délai avant cicatrisation complète, jours, n (%)			
[0-90]	5 (14.7)	3 (18.8)	3 (16.7)
[90-180]	15 (44.1)	7 (43.8)	8 (44.4)
Plus de 180	7 (20.6)	3 (18.8)	3 (16.7)
Inconnu	7 (20.6)	3 (18.8)	4 (22.2)
Hospitalisation, n (%)	26 (76.5)	11 (68.7)	15 (83.3)

*Abréviations : AN, Angiodermite nécrotique ; AOMI, Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; HTA, Hypertension Artérielle*

#### **4. Discussion**

En analysant les résultats, beaucoup d'éléments sont en accord avec les données de la littérature :

- l'âge médian des patients est de 76.7 ans avec une prépondérance féminine.
- Une HTA est retrouvée dans plus de 90.2% des cas, un diabète dans 35% des cas. Une notion de traumatisme est évoquée dans près de 40% des cas.
- La topographie en jambe prédomine également (78% des patients avec une ou plusieurs AN touchant la jambe), puis la cheville, en particulier autour des malléoles (25.6%). Aucune AN n'a été retrouvée en gonale et en sus-gonale.
- Une AOMI est retrouvée dans 45,7% des cas ce qui est proche des données de la littérature. Cela confirme l'intérêt de réaliser un dépistage systématique en cas d'UJ car l'AOMI peut être un facteur de retard de cicatrisation et être un diagnostic différentiel de l'AN si la part macrovasculaire prédomine.
- La présence d'une insuffisance veineuse chronique doit également être recherchée car les patients douloureux présentent souvent un œdème en rapport avec une position antalgique quelque soit le type de traitement choisi. La prévalence de celle-ci est de 56.1%, avec en plus de la part fonctionnelle retrouvée chez 40.2% des patients, une part liée à des varices, retrouvée chez plus de 25% des patients de l'étude. Il est donc important de la traiter dans un second temps.

Si l'on s'intéresse aux 3 groupes : Flammacérium, greffe de peau et Flammacérium/Greffe de peau, nous remarquons qu'ils sont comparables en de nombreux points : âge moyen, prévalence de diabète, d'AOMI et d'insuffisance veineuse fonctionnelle. Les caractéristiques des ulcères sont également semblables (localisation prédominante en jambe, nombre d'ulcère et délai avant prise en charge).

Les principales différences que l'on peut noter concernent :

- Un effectif plus important dans le groupe F+GP avec 34 patients contre 23 dans le groupe F et 25 dans le groupe GP.

- Une prévalence masculine dans le groupe F inférieure à celle des autres groupes (30.4%), difficilement explicable, mis à part un choix du médecin ou alors du patient.
- Un pourcentage d'HTA légèrement inférieur dans le groupe F (78.3%) que dans les deux autres groupes (92% et 94.1%). Pour le groupe F+GP, une modification du traitement anti hypertenseur plus importante a concerné 38.2% des patients. Nous pouvons expliquer cette différence par une meilleure surveillance des facteurs de risque d'AN dont l'HTA chez les patients qui ont bénéficié d'un changement de traitement suite à un échec de la première des thérapeutiques réalisées.

39.1% des patients du groupe F versus 32% du groupe GP et 29.4% du groupe F+GP ont eu une disparition complète des douleurs dans les 30 premiers jours après le début du traitement. Si l'on additionne les pourcentages des catégories : entre 0 et 30 jours avec celle entre 31 et 90 jours, on peut voir que 82.6% des patients du groupe GP n'ont plus de douleur dans les 90 jours, versus 64% et 52.9% des groupes F et F+GP. Et 32.3% des patients du groupe F+GP ont eu une disparition complète des douleurs à plus de 90 jours. Ces résultats nous indiquent que le Flammacérium semble avoir un effet antalgique plus rapide et au moins aussi efficace que la greffe de peau. Mais ces résultats sont à nuancer devant le nombre important de patients pour lesquels nous ne connaissons pas l'évolution de la douleur et en particulier dans le groupe GP (20%).

47,8% des patients du groupe F ont totalement cicatrisé en moins de 6 mois versus 40% du groupe GP. 58.8% des patients du groupe F+GP ont totalement cicatrisé en moins de 6 mois. Ces résultats suggèrent que le Flammacérium pourrait également avoir un bénéfice sur la cicatrisation.

39.1% des patients du groupe F ont été hospitalisés contre 88% de ceux du groupe GP et 26% du groupe F+GP. Il s'agit d'un résultat important car il montre que le Flammacérium pourrait éviter un nombre conséquent d'hospitalisations du fait de sa facilité de mise en œuvre par rapport à la réalisation d'une greffe de peau qui requiert, en plus d'un matériel adapté, un personnel qualifié et pour le patient un décubitus strict de quelques jours afin de faciliter la prise des greffons de peau.

Si nous nous intéressons maintenant aux 2 sous-groupes, là aussi les effectifs sont comparables mis à part un seul point, il s'agit de la prévalence homme/femme, 27.8% des patients du sous-groupe Greffe de peau puis Flammacérium sont des hommes versus 68.7% de ceux du sous-groupe Flammacérium puis greffe de peau.

Les résultats sont similaires entre les 2 sous-groupes concernant le délai de cicatrisation. Par contre concernant la douleur, le taux de patients ayant ressenti un bénéfice sur la douleur est plus rapide dans le sous-groupe Flammacérium puis greffe que dans le groupe Greffe puis Flammacérium. Ces éléments suggèrent une nouvelle fois la supériorité du Flammacérium sur la composante douloureuse.

Au regard des résultats de cette analyse rétrospective, il semble que le Flammacérium ait un effet bénéfique en terme de douleur et de pronostic de cicatrisation au moins aussi efficace que la greffe de peau. Néanmoins une analyse plus précise de la douleur notamment par l'usage d'une échelle standardisée (type EVA) est nécessaire. Les critères de cicatrisation n'ont pas pu être définis correctement (diminution de l'inflammation, réduction de surface etc...) et mériteraient d'être précisés. Enfin, l'évaluation de l'HTA dans le temps n'a pas non plus été réalisée, or ce pourrait être un facteur de risque de non réponse au traitement voir de récurrence. La suite de notre travail a pour objectif peut-être d'apporter des éléments de réponses.

# III. Deuxième partie : Essai clinique = phase pilote

## A. Type d'étude

Il s'agit d'une étude de faisabilité, contrôlée contre traitement de référence, entre le 1<sup>er</sup> avril 2018 jusqu'au 1<sup>er</sup> septembre 2018, ouverte et monocentrique, réalisée dans les services de Plaies et Cicatrisation à l'hôpital Lapeyronie et de Médecine Vasculaire à l'hôpital Saint Eloi du CHU Montpellier.

Une randomisation en deux bras parallèles a été effectuée, à l'aide de 2 clefs USB où il est installé sur chacune d'entre elle un fichier EXCEL avec une formule permettant d'attribuer aléatoirement à chaque patient un groupe et une intervention. Elles sont entreposées dans les classeurs d'inclusions se trouvant dans chacun des deux services.

En prévision de la réalisation d'un essai clinique randomisé rentrant dans le cadre d'une recherche interventionnelle qui comporte une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle (catégorie 1 loi JARDE), nous avons rédigé un dossier en coordination avec le service de la Direction de la Recherche et de l'Innovation (DRI) et le (DIM) du CHU qui sera été envoyé à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et au Comité de protection des personnes (CPP) si ce travail pilote confirme la faisabilité de l'étude.

## B. Objectifs de l'étude

L'objectif principal est de comparer l'efficacité antalgique du Flammacérium par rapport à la greffe de peau chez des patients atteints d'AN.



Les objectifs secondaires sont de comparer les délais de cicatrisation, la qualité de vie, la présence ou non de signes inflammatoires entre les deux traitements, l'évolution de l'HTA au cours du suivi et d'évaluer le taux de récurrence et d'échec de traitement.

Des critères de tolérance ont également été déterminés car il s'agit d'une recherche interventionnelle : nous avons notifié et pris en charge les éventuels effets indésirables des différents traitements.

## **C. Outils et méthode**

### **1. Population étudiée**

Les critères d'inclusions sont :

- la présence d'une ou plusieurs ulcérations de la jambe présentant les critères diagnostiques cliniques de l'angiodermite nécrotique<sup>7</sup> avec une surface totale supérieure à 1 cm<sup>2</sup> et inférieure à 50 cm<sup>2</sup>
- un âge supérieur ou égal à 18 ans
- d'être affilié(e) ou bénéficié (e) d'un régime de sécurité sociale

Les critères de non inclusions sont :

- une artériopathie des membres inférieurs nécessitant un geste de revascularisation : TCPO2 inférieure à 30mmHg, pression de perfusion distale inférieure à 70mmHg en cheville et 50mmHg à l'orteil, ischémie critique ou aiguë des membres inférieurs.
- les patients protégés ou dans l'incapacité de donner son consentement selon l'article L1121-8 du Code de la Santé Public (CSP).
- les personnes en incapacité d'exprimer une douleur

---

<sup>7</sup> Collège des enseignants de dermatologie Masson 2014, Item 226 – UE8- S191 : Les caractères évocateurs de l'ulcère sont:

- un début par une plaque purpurique ou livedoïde extensive, évoluant rapidement vers une nécrose noirâtre puis une ou plusieurs ulcérations superficielles à bords irréguliers en «carte de géographie»
- une localisation suspendue à la face antéro-externe de la jambe;
- des douleurs très importantes, insomniantes

- les patients dont l'espérance de vie est inférieure à 6 mois.
- les femmes enceintes ou allaitantes selon l'article L1121-5 du CSP.
- les personnes vulnérables selon l'article L1121-6 du CSP.
- les patients mineurs.
- la participation simultanée à tout autre protocole de recherche.
- l'application de Flammacérium dans les 30 jours qui précèdent l'étude
- une hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients du Flammacérium<sup>8</sup>

## **2. Questionnaire de recueil de données**

Dans les salles de consultation de plaies et cicatrisation à l'hôpital Lapeyronie et des « Troubles trophiques » de médecine vasculaire à l'hôpital Saint Eloi, ont été placé un classeur d'inclusion comprenant :

- un récapitulatif de suivi ainsi que le contenu de chacune des 6 consultations
- les dossiers à compléter pour chaque consultation

En annexe ont été placés le récapitulatif de suivi et les fiches du dossier du recueil.

## **3. Données recueillies et méthode de recueil**

Les données recueillies en consultation comprennent :

- l'examen clinique du patient : Recueil des comorbidités, des traitements et du mode de vie du patient.
- l'histoire de la maladie avec l'histoire de l'ulcère et son évolution
- Une évaluation de la douleur par une échelle visuelle analogique (de 0 à 10) lors de chaque consultation, avant et après changement du pansement.
- une évaluation de la qualité de vie par le Dermatology Life Quality Index (DLQI) (en annexe), un questionnaire évaluant la qualité de vie des patients ayant une dermatose sur les 7 derniers jours. Il est complété lors de l'inclusion avant la

---

<sup>8</sup> Excipients du Flammacérium selon l'ANSM : Polysorbate 60, polysorbate 80, monostéarate de glycérol 40-50, alcool cétylique, propylène glycol, paraffine liquide, eau purifiée.

réalisation de l'intervention, aux consultations du 15<sup>ème</sup> jour et du 3<sup>ème</sup> mois après la réalisation de l'intervention.

- Une évaluation des signes inflammatoires locaux (halo inflammatoire, érythème péri-lésionnel, chaleur locale) ainsi que de la cicatrisation complète (épidermatisation complète). Des photos sont réalisées à chaque consultation et sont accessibles sur le logiciel Dx Care pour juger de l'évolution de l'ulcère.

L'échec du traitement est défini par l'absence de bénéfice sur la douleur et peut justifier d'un changement de thérapeutique au 30<sup>ème</sup> jour de l'étude.

Un appel téléphonique est réalisé au 4<sup>ème</sup> mois de suivi pour évaluer le taux de récurrence ou de nouvelle plaie.

Les autres données recueillies sont :

- les automesures tensionnelles : lors de la première semaine, il est demandé aux patients de réaliser une surveillance tensionnelle par automesure, selon les critères de l'OMS, avec 3 mesures matin, midi et soir pendant 3 jours. Les résultats sont remis à la visite du 7<sup>ème</sup> jour du début du traitement (J7). En cas de valeur moyenne supérieure à 135/85 mmHg, une modification du traitement antihypertenseur est réalisée avec une nouvelle surveillance les 7 jours suivants.
- La surveillance des diabétiques : avec une consultation des glycémies capillaires à jeun réalisées entre les consultations et la dernière HBA1c.
- l'échec du traitement. En cas d'échec du traitement, il est possible de proposer une alternative thérapeutique par greffe ou par Flammacérium (selon le groupe initial d'inclusion) à la 4<sup>ème</sup> visite (J30)

#### **4. Modalités de suivi et des consultations**

Chaque patient est informé des modalités de l'étude et son consentement est recueilli. Après signature de celui-ci, le patient est affilié à un groupe suite à la randomisation. Le traitement est alors débuté (J0) :

- Groupe greffe : la réalisation d'une greffe de peau est réalisée de suite ou après une phase de détersion précédant la greffe. Le choix de la technique de greffe de peau est laissé au médecin (greffe en pastille, greffe en filet). Le pansement appliqué est une interface neutre et un alginate. L'intervention peut justifier une courte hospitalisation. Après la réalisation de cette greffe, le patient doit rester en décubitus strict pendant 4 jours et bénéficier, sauf contre-indication, d'une anticoagulation préventive.
- Groupe Flammacérium : application du Flammacérium tous les jours pendant 7 jours, à partir de J0, puis 1 jour sur 2 pendant 45 jours sans phase de détersion. Le pansement secondaire appliqué est un alginate. L'intervention peut, selon l'avis du médecin, être suivie d'une hospitalisation si besoin.

En cas d'insuffisance veineuse fonctionnelle (liée à l'impotence fonctionnelle et aux troubles de la marche liés à la douleur) ou d'insuffisance veineuse chronique, le port d'une compression veineuse adaptée à la morphologie et à la tolérance du patient est proposé. En cas d'infection avérée, une antibiothérapie peut être prescrite.

Une évaluation de la qualité de vie par le questionnaire DLQI est remplie au cours de la consultation.

Une fiche de suivi de la douleur et d'auto-mesure de la tension artérielle est remise au patient au cours de la consultation.

Des consultations de suivi sont prévues au 7<sup>ème</sup>, 15<sup>ème</sup>, 30<sup>ème</sup>, 45<sup>ème</sup> jour et au 3<sup>ème</sup> mois du début du traitement. Il est possible de changer de protocole en cas d'échec du traitement alloué lors de la randomisation au cours de la visite du 30<sup>ème</sup> jour. Un appel téléphonique est effectué au 4<sup>ème</sup> mois.

Des visites supplémentaires peuvent être réalisées si besoin.

## **5. Critères de jugement principal et secondaires**

Le critère de jugement principal est la mesure de la douleur liée à l'ulcère par l'échelle visuelle analogique tous les jours les 7 premiers jours après le début du traitement puis à chaque visite.

Les critères de jugement secondaires sont :

- le délai avant la cicatrisation complète (épidermisation complète de l'ulcère, réduction de surface avec planimétrie)
- la régression des signes inflammatoires : halo inflammatoire, érythème péri-lésionnel, avec l'aide des photographies réalisées lors des consultations antérieures.
- Le test DLQI lors de l'inclusion et aux consultations du 15<sup>ème</sup> jour et du 3<sup>ème</sup> mois après le début du traitement.
- L'évaluation du taux de récurrence après la cicatrisation complète ou l'apparition d'une AN 4 mois après l'inclusion dans l'étude, par un appel téléphonique par un médecin qui a participé au suivi du patient dans l'étude.
- l'évaluation du traitement à la consultation du 30<sup>ème</sup> jour et 3<sup>ème</sup> mois après le début du traitement et la recherche de critères d'échec : en cas d'absence de bénéfice sur la douleur réalisation d'une alternative thérapeutique.

Les critères de tolérance sont la surveillance de la survenue des effets indésirables. Les effets indésirables connus sont systématiquement recueillis :

- Pour la greffe de peau : un saignement sur le site de prélèvement de la peau, une dyschromie de la greffe ou l'hypertrophie de sa zone donneuse ou une nécrose (complication majeure des greffes de peau) qui peut être d'origine ischémique et/ou infectieuse.
- Pour l'application de Flammacérium : une intolérance cutanée, une allergie ou une leucopénie (peu fréquent).

## **6. Analyse statistique**

L'équipe méthodologique chargée de la méthodologie et de l'analyse de l'étude est l'équipe de recherche clinique et méthodologique du CHU de Montpellier.

La population d'analyse comprend la population en intention de traiter. Tous les sujets randomisés ayant au moins une mesure de l'EVA lors d'une consultation de suivi ont été inclus.

Concernant le plan d'analyse elle comprend une analyse descriptive et une comparaison de tous les critères de jugement.

### **D. Résultats**

#### **1. Description de la population globale**

Parmi les 14 patients atteints d'AN inclus dans l'étude, 8 (57.1%) sont des femmes et 6 (42.9%) sont des hommes, pour un âge moyen de 76.3 ans (56 à 89 ans). 4 (28.6%) ont un antécédent d'AN.

13 patients (92.9%) ont une hypertension artérielle connue et traitée, et 8 (57.1%) ont bénéficié d'un ajustement du traitement anti hypertenseur suite au monitoring tensionnel.

4 sujets (28.6%) ont un diabète de type 2.

11 patients (78.6%) ont une insuffisance veineuse chronique avec pour 10 (71.4%) une part fonctionnelle et pour 6 (42.9%) des varices. 1 patient a bénéficié d'une sclérose lors du suivi.

Aucun patient n'a de syndrome post thrombotique.

7 patients (50%) ont une AOMI compensée, non symptomatique.

Le délai d'apparition avant la prise en charge pour la réalisation de l'intervention est de 4.2 mois en moyenne pour une médiane de 2 mois (0.5mois à 28 mois). Chez 8 patients (57.1%) un traumatisme est rapporté (choc, grattage ou piqûre d'insecte).

Concernant le nombre d'ulcères, 7 patients (50%) ont 1 ulcère, 4 patients (28.6%) en ont 2 et 3 patients (21.4%) en ont 3 ou plus. Au niveau de la localisation, 13 patients (92.9%) ont un ou plusieurs ulcères au niveau de la jambe, 3 (21.4%) en ont au niveau de la cheville et 1 (7.1%) en a au niveau du pied. Aucun n'est situé en gonal et en sus-gonal. Les caractéristiques moyennes avant intervention sont de 65% de fibrine, 12.1% de nécrose et 22.9% de bourgeons.

La surface moyenne des ulcères est de 7.3 cm<sup>2</sup> pour une médiane de 4.5 cm<sup>2</sup> avec une étendue de 1 à 30cm<sup>2</sup>.

Les caractéristiques cliniques retrouvées lors de la première consultation sont :

- Une lésion purpurique pour 10 patients (71.4%)
- De la nécrose pour 9 patients (64.3%)
- Un halo inflammatoire péri ulcéreux pour 14 patients (100%)
- Une trainée livédoïde pour 3 patients (21.4%)
- Une évolution centrifuge pour 11 patients (78.6%)
- Un ulcère superficiel pour 14 patients (100%)

La douleur moyenne mesurée par EVA avant l'intervention est de 6.5 sur 10.

9 patients (64.3%) ont un traitement antalgique de palier 1, 3 (16.7%) de palier 2 et 2 (12.5%) de palier 3.

Concernant la qualité de vie, selon le questionnaire DLQI utilisé pour les dermatoses, le score moyen est de 10/23, ce qui correspond à un effet modéré sur la vie du patient.

Après randomisation, 9 patients ont été inclus dans le groupe Flammacérium (groupe F) et 5 patients dans le groupe greffe de peau (groupe GP). Les caractéristiques de la population globale et de chacun des 2 groupes sont décrites dans le tableau 3.

**Tableau 3 : Caractéristiques de la population totale et des 2 groupes de l'essai clinique**

	Population incluse	Groupe Flammacérium	Groupe Greffe de peau
	n= 14	n= 9	n=5
<i>Caractéristiques des patients</i>			
Age moyen, années	76.3	74.2	80
Homme, n (%)	6 (42.9)	4 (44.4)	2 (40)
HTA, n (%)	13 (92.9)	8 (88.9)	5 (100)
Modification traitement, n (%)	8 (57.1)	6 (66.7)	2 (40)
Diabète, n (%)	4 (28.6)	3 (33.3)	1 (20)
Antécédent AN, n (%)	4 (28.6)	2 (22.2)	2 (40)
AOMI compensée, n (%)	7 (50)	4 (44.4)	3 (60)
Insuffisance veineuse chronique, n (%)	11 (78.6)	7 (77.8)	4 (80)
Fonctionnelle	10 (71.4)	7 (77.8)	3 (60)
Varices	6 (42.9)	3 (33.3)	3 (60)
Syndrome post thrombotique	0	0	0
Délai médian avant prise en charge, mois	2	2	2
Délai moyen (étendu)	4.2 (0.5-28)	2.3 (0.5-4.5)	7.6 (0.5-28)
Evaluation de la qualité de vie, DLQI, moyenne (médiane)	10 (7.5)	10.6 (8)	9.4 (6)
<i>Ulcère type AN</i>			
Nombre d'ulcère, n (%)			
1	7 (50)	4 (44.4)	3 (60)
2	4 (28.6)	4 (44.4)	0
3 ou plus	3 (21.4)	1 (11.1)	2 (40)
Localisation, n (%)			
Pied avec talon	1 (7.1)	1 (11.1)	0
Cheville, avec malléoles	3 (21.4)	2 (22.2)	1 (20)
Jambe	13 (92.9)	8 (88.9)	5 (100)
Genou et au-dessus	0	0	0
Surface moyenne de l'ulcère, cm2 (médiane)	7.3 (4.8)	7.6 (3)	6.9 (7)
Fibrine, cm2, %	65.1	67	60
nécrose, cm2, %	12.1	9	20
Des bourgeons, cm2, %	22.8	24	20
Caractéristiques de la plaie et de la peau péri-ulcéreuse, présence :			
Lésion purpurique, n (%)	10 (71.4)	5 (55.6)	5 (100)
Nécrose, n (%)	9 (64.3)	5 (55.6)	4 (80)
Halo inflammatoire, n (%)	14 (100)	9 (100)	5 (100)
Trainées livédoïde, n (%)	2 (12.5)	2 (22.2)	0
Extension centrifuge	11 (78.6)	8 (88.9)	3 (60)
Ulcère superficiel, n (%)	14 (100)	9 (100)	5 (100)
Traumatisme, n (%)	8 (57.1)	6 (66.7)	2 (40)
Douleur moyenne, EVA	6.5	6.3	7
Palier du traitement antalgique*, n (%)			
1	9 (64.3)	7 (77.8)	2 (40)
2	3 (16.7)	2 (22.2)	1 (20)
3	2 (12.5)	0	2 (40)
Infection, n (%)	3 (21.4)	1 (11.1)	2 (40)
Hospitalisation, n (%)	3 (21.4)	1 (11.1)	2 (40)

\*Palier selon OMS



## **2. Le groupe Flammacérium**

Parmi les 9 patients ayant bénéficié de l'application de Flammacérium dans l'étude, 4 (44.4%) sont des femmes et 5 (55.6%) sont des hommes, pour un âge moyen de 74.3 ans (56 à 89 ans). 2 (22.2%) ont un antécédent d'AN.

8 patients (88.9%) ont une hypertension artérielle traitée, et 6 (66.7%) ont bénéficié d'un ajustement du traitement anti hypertenseur suite au monitoring tensionnel.

3 (33.3%) ont un diabète de type 2.

7 patients (77.8%) ont une insuffisance veineuse chronique avec pour ces 7 patients une part fonctionnelle et pour 3 (33.3%) des varices.

4 patients (44.4%) ont une AOMI compensée, non symptomatique.

Le délai d'apparition avant la prise en charge pour la réalisation de l'intervention est de 2.3 mois en moyenne pour une médiane de 2 mois (0.5mois à 4.5 mois). Chez 6 patients (66.7%) un traumatisme survenu dans les jours précédents a été rapporté (choc, grattage ou piqûre d'insecte).

Concernant le nombre d'AN, 4 patients (44.4%) ont 1 ulcère, 4 patients (44.4%) en ont 2 et 1 patient (11.1%) en a 4.

8 patients sur les 9 de ce groupe (88.9%) ont un ou plusieurs ulcères au niveau de la jambe, 2 (22.2%) en ont au niveau de la cheville et 1 (11.1%) en a au niveau du pied. Leur composition en moyenne avant intervention est de 70% de fibrine, 1% de nécrose et 20% de bourgeons.

La surface moyenne des ulcères est pour chaque patient de 7.6 cm<sup>2</sup> avec une étendue de 1 à 30cm<sup>2</sup>.

Les caractéristiques cliniques retrouvées lors de la première consultation sont :

- Une lésion purpurique pour 5 patients (55.6%)
- De la nécrose pour 5 patients (55.6%)
- Un halo inflammatoire péri ulcéreux pour 9 patients (100%)
- Une trainée livédoïde pour 2 patients (22.2%)
- Une évolution centrifuge pour 8 patients (88.9%)
- Un ulcère superficiel pour 9 patients (100%)

La douleur moyenne mesurée par EVA avant l'intervention est de 6.3 sur 10 pour une médiane de 7.5 sur 10 avant l'intervention. 7 patients (77.8%) ont un traitement antalgique de palier 1, 2 (22.2%) de palier 2 et aucun de palier 3.

Concernant la qualité de vie, selon le questionnaire DLQI utilisé pour les dermatoses, le score moyen est de 10.6 sur 23, ce qui correspond à un effet modéré sur la vie du patient.

### **3. Le groupe Greffe de peau**

Parmi les 5 patients ayant bénéficié de la réalisation d'une greffe de peau dans l'étude, 3 (60%) sont des femmes et 2 (40%) sont des hommes, pour un âge moyen de 80 ans (68 à 89 ans). 2 (40%) ont un antécédent d'ulcère à type d'AN.

Les 5 patients du groupe ont une hypertension artérielle traitée médicalement et 2 (40%) suite à la réalisation d'un monitoring par AMT à domicile ont bénéficié d'un ajustement de leur traitement anti hypertenseur.

1 patient (20%) a un diabète de type 2.

4 patients (80%) ont une insuffisance veineuse chronique avec 3 de ces patients (60%) une part fonctionnelle et pour 3 (60%) des varices.

3 patients (60%) ont une AOMI compensée, non symptomatique.

Le délai d'apparition avant la prise en charge pour la réalisation de l'intervention est de 7.6 mois en moyenne avec une médiane de 2 mois (0.5mois à 28 mois). Chez 2 patients (40%) un traumatisme survenu dans les jours précédents a été rapporté (choc, grattage ou piqûre d'insecte).

Concernant le nombre d'ulcère de type AN, 3 patients (60%) ont 1 ulcère et 2 patients (40%) en ont 4. Les 5 patients de ce groupe (88.9%) ont un ou plusieurs ulcères au niveau de la jambe et 1 (20%). Leur composition (médiane) avant intervention est de 60% fibrine, 10% de nécrose et 30% de bourgeons.

La surface moyenne des ulcères de type AN est pour chaque patient de 6.9 cm<sup>2</sup> avec une étendue de 2.5 à 15 cm<sup>2</sup>.

Les caractéristiques cliniques retrouvées lors de la première consultation sont :

- Une lésion purpurique pour 5 patients (100%)
- De la nécrose pour 4 patients (80%)
- Un halo inflammatoire péri ulcéreux pour 5 patients (100%)
- Une trainée livédoïde pour 1 patient (20%)
- Une évolution centrifuge pour 3 patients (60%)
- Un ulcère superficiel pour 5 patients (100%)

La douleur moyenne mesurée par EVA avant l'intervention est de 7 sur 10 pour une médiane de 8 sur 10 avant l'intervention. 2 patients (40%) ont un traitement antalgique de palier 1, 1 (20%) de palier 2 et 2 (40%) de palier 3.

Concernant la qualité de vie, selon le questionnaire DLQI utilisé pour les dermatoses, le score moyen est de 9.4 sur 23, ce qui correspond à un effet modéré sur la vie du patient.

#### **4. Critère de jugement principal : la douleur**

L'évolution de la quantification de la douleur par l'EVA est détaillée pour chaque patient dans les tableaux 4 et 5.

**Tableau 4 : Evolution de la douleur mesurée par EVA pour chaque patient du groupe Flammacérium**

Malade	EVA J0 (en mm)	EVA J7 (en mm)	EVA J15 (en mm)	EVA J30 (en mm)	EVA J45 (en mm)	EVA M3 (en mm)	Changement de protocole
N°1	7	7.5	8	2	1	1	Non
N°2	8	6	/	2	2	0	Non
N°3	9	8	8	3	/	0	Oui (J30)
N°4	8	2	0	0	1	0	Non
N°5	8	8	2	0	0	—	Non
N°6*	+	+	0	0	0	—	Non
N°7	2	0	0	0	—	—	Non
N°8	5	0	—	—	—	—	Non
N°9	3	0	—	—	—	—	Non

\* = Le patient est seulement capable de répondre s'il a des douleurs ou une absence de douleur.

/ = Donnée non recueillie du fait d'une absence de consultation

— = Suivi en cours, consultation pas encore réalisée

**Tableau 5 : Evolution de la douleur mesurée par EVA pour chaque patient du groupe greffe de peau**

Malade	EVA J0 (en mm)	EVA J7 (en mm)	EVA J15 (en mm)	EVA J30 (en mm)	EVA J45 (en mm)	EVA M3 (en mm)	Changement de protocole
N°1	10	7.5	6	2	5	2	Oui (J15)
N°2	6	6	0	2	0	0	Non
N°3	8	5	5	5	0	0	Non
N°4	3	5	6	2	0	—	Oui (J15)
N°5	8	4	0	—	—	—	Non

\* = Le patient est seulement capable de répondre s'il a des douleurs ou une absence de douleur.

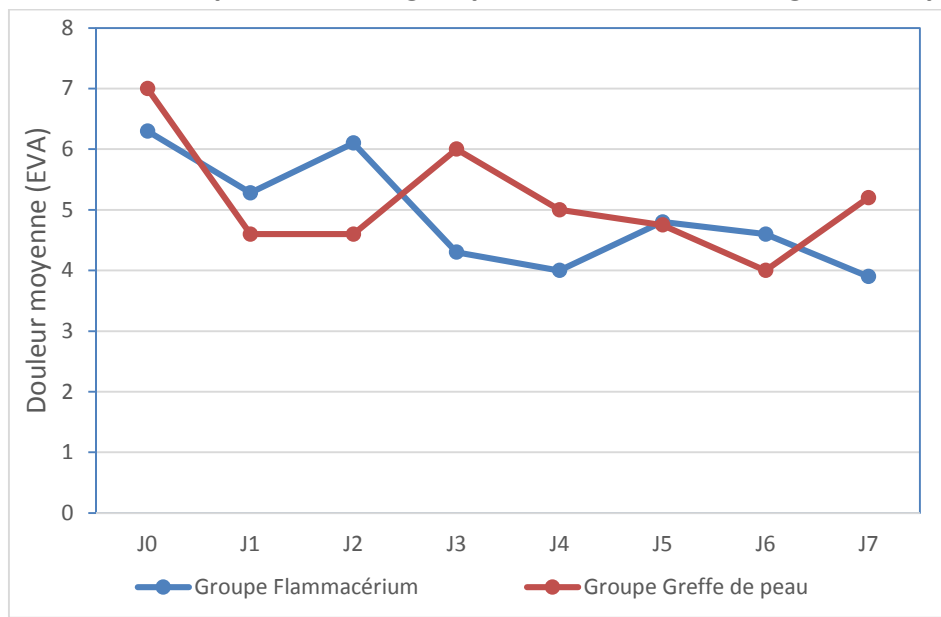
/ = Donnée non recueillie du fait d'une absence de consultation

— = Suivi en cours, consultation pas encore réalisée

Une diminution nette de la plainte algique est mise en évidence dès les premiers jours pour les patients des 2 groupes.

- Pour le groupe GP, on observe une diminution moyenne de la douleur de 30,3%, (étendue de 14.3% à 42.9%). Dès le premier jour, l'EVA moyenne est diminuée de 34.2% (4.6 d'EVA moyenne contre 7 avant réalisation de l'intervention). Au 7<sup>ème</sup> jour la diminution moyenne est de 25.7% (5.2 d'EVA moyenne). Une disparition de la douleur complète ou pratiquement complète (EVA 0,1 ou 2) est constatée pour 2 des 5 patients de ce groupe durant les 7 premiers jours.
- Pour le groupe F, une diminution de la douleur plus progressive est mise en évidence, avec une diminution de 15.9 % et 4.8% pour les 2 premiers jours respectivement. Puis du 3<sup>ème</sup> au 7<sup>ème</sup> jour, la diminution moyenne est de 31.0%, lors de la consultation de J7 elle est de 38.1% avec un chiffre de 3.9 (6.3 avant intervention). Une disparition complète ou pratiquement complète des douleurs (EVA 0, 1 ou 2) est constatée pour 4 patients des 9 patients de ce groupe dès les 3 premiers jours.

**Figure 12: Evolution sur les 7 premiers jours après intervention de la moyenne de la douleur (évaluée par EVA) des groupes Flammacérium et greffe de peau**



L'évolution des douleurs moyennes quantifiées par EVA pour chaque groupe avec la diminution moyenne est détaillée dans le tableau 6.

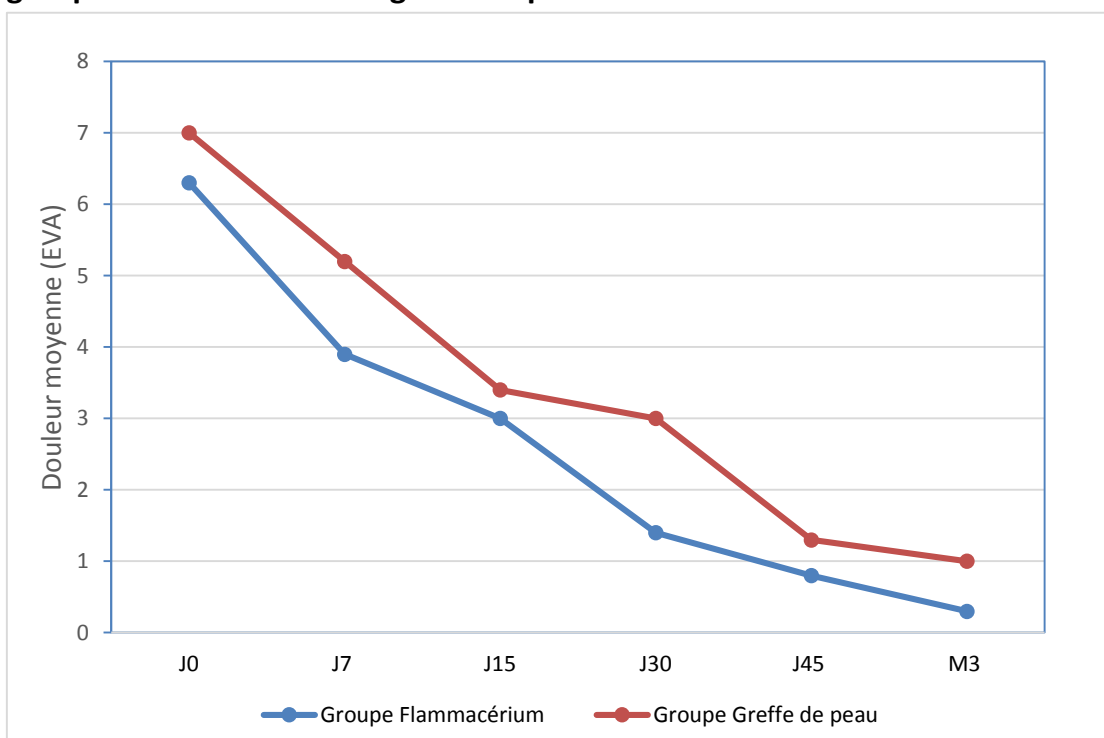
**Tableau 6 : Evaluation de la douleur moyenne et diminution moyenne de celle-ci lors du suivi pour les groupes Flammacérium et greffe de peau**

	J0	J7	J15	J30	J45	M3
<b>Groupe Flammacérium</b>						
<b>EVA moyenne</b>	6.3	3.9	3	1.4	0.8	0.3
<b>Diminution moyenne de la douleur, %</b>	/	38.1	52	77.8	87	96
<b>Nombre de patients avec disparition complète des douleurs, n (%)</b>	0	3 (33.3)	3 (42)	4 (57)	2 (40)	3 (75)
<b>Groupe Greffe de peau</b>						
<b>EVA moyenne</b>	7	5.2	3.4	3	1.3	1
<b>Diminution moyenne de la douleur, %</b>	/	25.7	51.4	57.1	82.1	85.7
<b>Nombre de patients avec disparition complète des douleurs, n (%)</b>	0	0	2 (40)	0	3 (60)	2 (66.7)

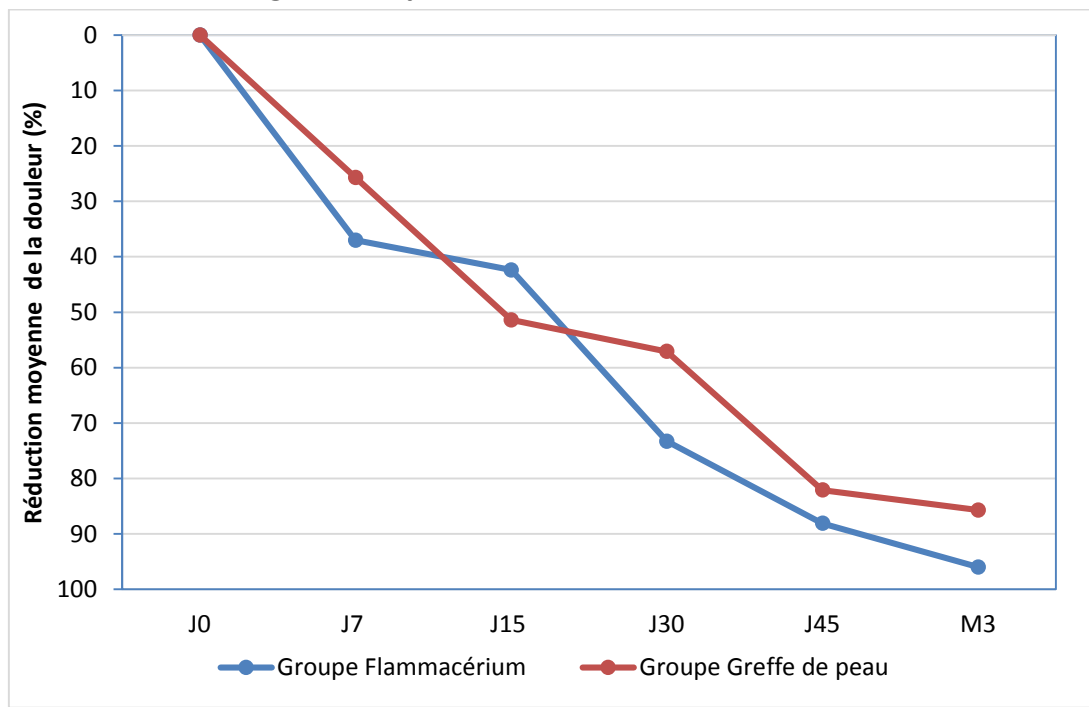
Pendant les consultations de suivi, que ce soit pour les patients du groupe GP ou du groupe F, une diminution constante de la douleur régulière a été constatée.

- A J15 pour les deux groupes, une diminution moyenne de la douleur évaluée supérieure à 50% est retrouvée dans 52% des cas pour le groupe F et de 51.4% des cas pour le groupe GP.
- A J30, la diminution moyenne pour le groupe F est de 77.8% (EVA moyenne 1.4) tandis que du groupe GP est de 57.1% (EVA moyenne à 3). Un patient du groupe F à la consultation J30 et deux patients du groupe GP à la consultation J15 ont eu un changement de thérapeutique du fait de l'échec du traitement initial.
- A J45, la diminution moyenne de la douleur est de 87% pour le groupe F (EVA moyenne à 0.8) ; pour le groupe GP elle est de 82.1% (EVA moyenne à 1.3).
- Lors de la dernière consultation à M3, concernant le groupe F, 3 patients sur 4 évalués ont une absence de douleur, à noter que 2 ont totalement cicatrisé. La diminution moyenne de la douleur est de 96%. Pour le groupe GP, 2 patients sur 3 ont une absence totale de douleur et ces deux patients ont cicatrisé. La diminution de la douleur est de 85.7%.

**Figure 13 : Evolution de J0 à M3 de la moyenne de la douleur (évaluée par EVA) des groupes Flammacérium et greffe de peau**



**Figure 14: Réduction moyenne de la douleur (en pourcentage) des groupes Flammacérium et greffe de peau au cours du suivi de J0 à M3**



Il a été constaté également une diminution des prises de médicaments à visée antalgique, avec une diminution des paliers antalgiques moyens (selon l'OMS) des patients des 2 groupes au cours du suivi.

- Pour les patients du groupe F, à J7 le palier antalgique moyen est de 1.4 sur 3, puis passe à J15 à 1.0 sur 3 et à J45 à une moyenne de 0.83 sur 3.
- Pour le groupe GP, à J7 le palier antalgique moyen est de 1.4 sur 3 aussi, puis passe à 1.0 à J15. On le retrouve majoré à 1.25 sur 3 à J45 probablement à cause des 2 échecs ayant nécessité un changement de thérapeutique.

### **5. Critères de jugement secondaires**

L'évolution de la surface moyenne, et le pourcentage de diminution pour chaque groupe quantifiée à partir des calques réalisés à chaque consultation est détaillé dans le tableau 7.

**Tableau 7: Evaluation de la surface moyenne des ulcères de type angiodermite nécrotique pour chaque patient et diminution moyenne de celle-ci pour les groupes Flammacérium et greffe de peau**

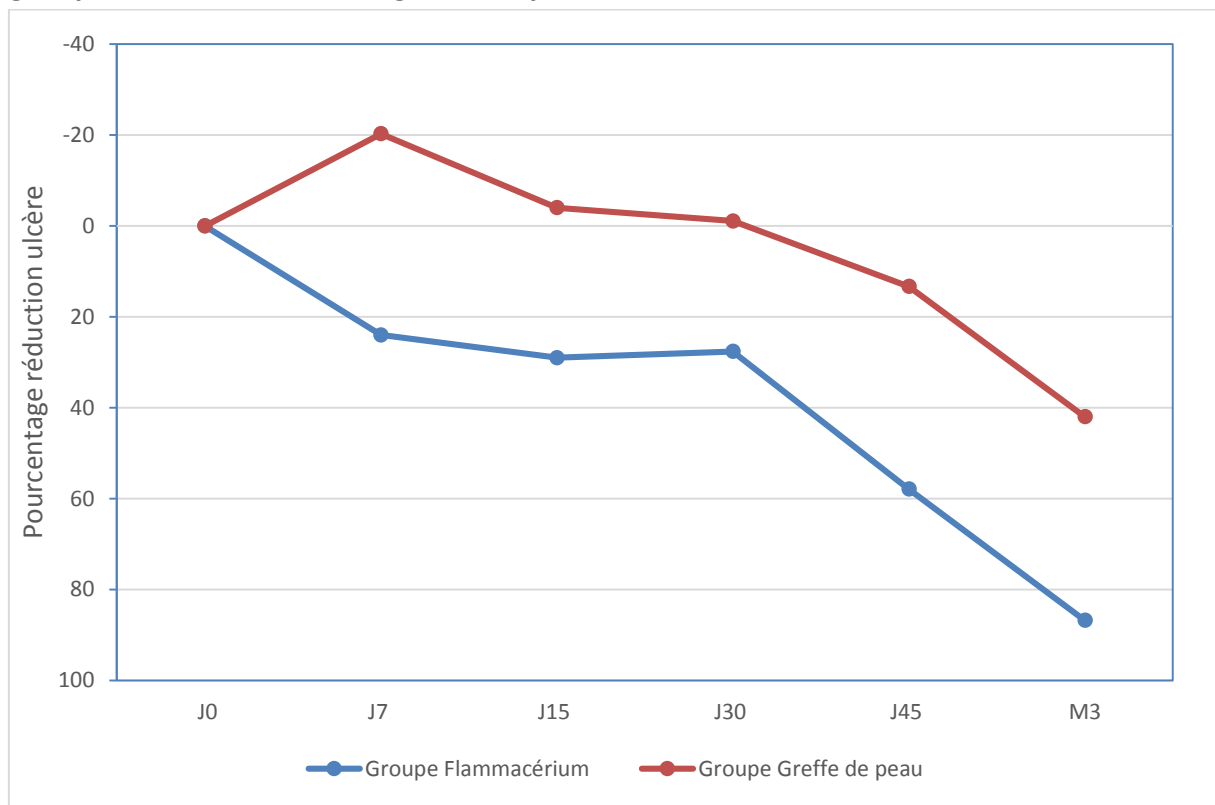
	J0	J7	J15	J30	J45	M3
<b>Groupe Flammacérium</b>						
Surface moyenne, cm2	7.6	5.8	5.4	5.5	3.2	1
Diminution de la surface moyenne*, %	/	24	29	27.6	57.9	86.8
Nombre de patients avec cicatrisation complète, n (%)	0	0	0	0	0	2
<b>Groupe Greffe de peau</b>						
Surface moyenne, cm2	6.9	8.3	7.2	7	6.1	4
Diminution de la surface moyenne, %	/	- 20.3	-4	-1.1	13.3	42
Nombre de patients avec cicatrisation complète, n (%)	0	0	0	0	1	2

La surface moyenne des ulcères par patient de J0 à J7 est passée de 7.6 cm<sup>2</sup> à 5.8 cm<sup>2</sup> (soit une diminution de 24%) pour le groupe F alors qu'elle est passée de 6.9 cm<sup>2</sup> à 8.3 cm<sup>2</sup> (soit une augmentation de 20.3%) pour le groupe GP. Par la suite une diminution irrégulière de la surface est constatée pour les deux groupes.

- Pour le groupe F, la surface moyenne est évaluée à 5.4 cm<sup>2</sup> lors de J15, 5.5 cm<sup>2</sup> lors de J30, puis 3.2 cm<sup>2</sup> lors de J45 et enfin à 1cm<sup>2</sup> lors de M3. Cela correspond à M3 à une réduction totale de 86.8% par rapport à la surface initiale. 2 patients de ce groupe (sur les 4 qui ont fini le protocole) ont cicatrisé totalement.
- Concernant le groupe GP, la surface moyenne est évaluée à 7.2 cm<sup>2</sup> lors de J15, 7.0 cm<sup>2</sup> lors de J30, puis 6.1cm<sup>2</sup> lors de J45 et 4cm<sup>2</sup> lors de M3. Cela correspond à une réduction totale par rapport à la surface initiale de 42%. 2 patients dans ce groupe ont une cicatrisation complète : le 1<sup>er</sup> avant la consultation de J45 et le 2<sup>ème</sup> avant la consultation de M3. Pour les 2 autres patients, l'évolution avec la greffe de peau a été défavorable avec pour l'un d'eux une majoration des douleurs et pour l'autre une majoration importante de la surface des ulcères. Après un changement de thérapeutique par du Flammacérium, l'évolution a été lentement favorable.



**Figure 15: Réduction moyenne de la surface des ulcères de type AN par patient, des groupes Flammacérium et greffe de peau au cours des consultations de J0 à M3**



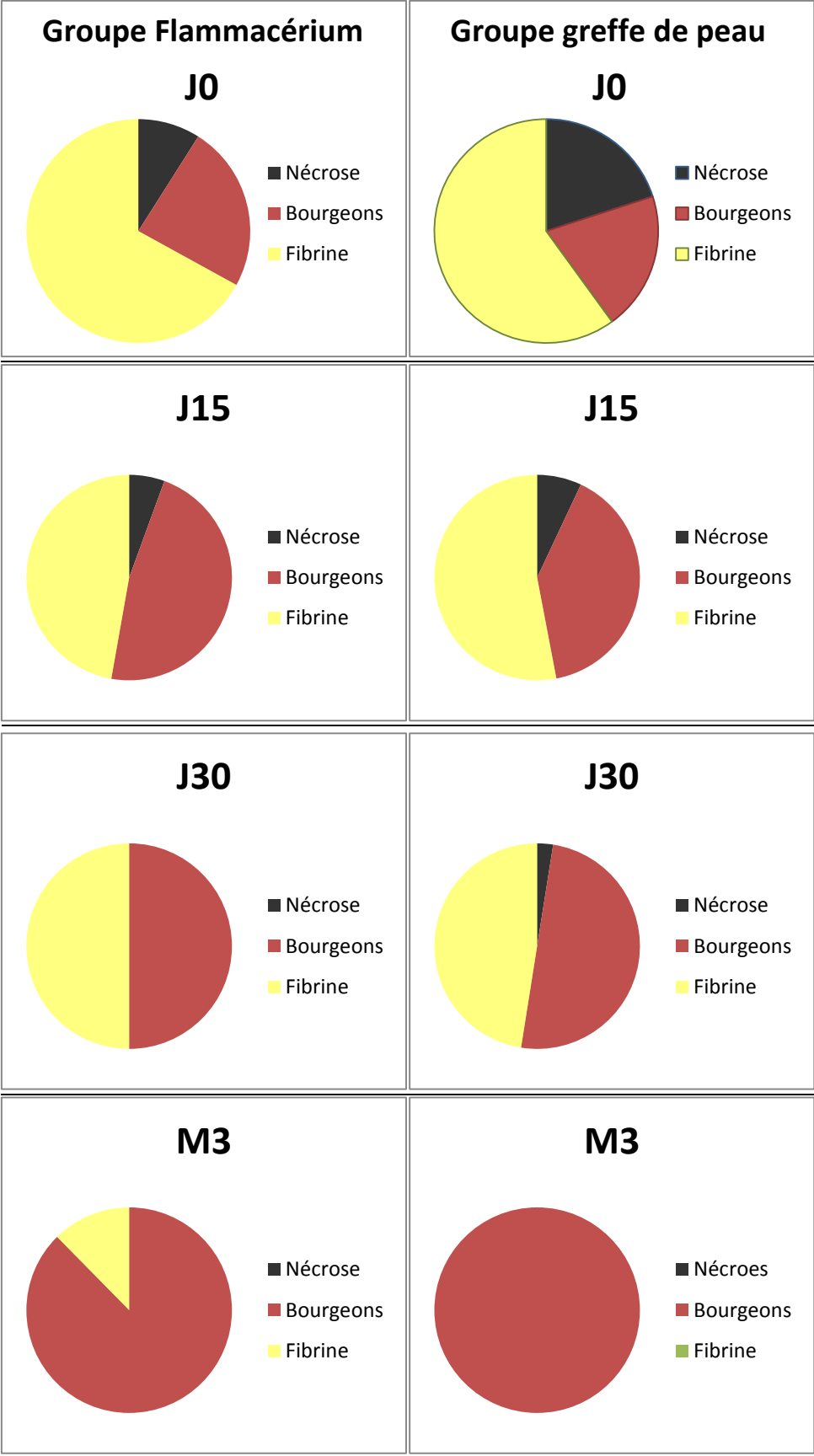
Les caractéristiques cliniques associées à la présence d'AN comme la présence d'une trainée livédoïde que l'on retrouve lors de l'inclusion à une fréquence autour de 20% que ce soit pour le groupe F et le groupe GP, diminue progressivement pour disparaître dans les deux groupes à J45.

Le halo inflammatoire présent chez tous les patients du groupe GP et du groupe F à J0 disparaît progressivement. Pour le groupe F, il est resté présent jusqu'à J30 pour environ la moitié des patients évalués (4 sur 7), avant de diminuer progressivement entre J30 et M3 pour atteindre 40% des patients à J45 et aucun patient à M3. Pour le groupe GP, sa prévalence est restée élevée jusqu'au J30, avec encore 100% des patients présentant ce signe clinique, avant de diminuer radicalement pour ne toucher que 50% des patients à J45 et aucun patient à M3.

La lésion purpurique est présente chez 100% des patients du groupe GP et 55.6% des patients du groupe F avant traitement. Elle disparaît pour la plupart des patients de chaque groupe entre J15 et J30. A noter pour le groupe GP, du fait de l'échec de thérapeutique pour 2 patients, une réapparition de ce signe entraînant dans le groupe une majoration de la prévalence évaluée à 20% à J15 puis 75% à J30 avant de disparaître pour devenir nulle à M3.

Le pourcentage moyen du groupe F de tissu nécrotique lors de J0 évalué à 9%, a progressivement diminué au cours des consultations de suivi pour devenir nul à partir de la consultation J30. Le pourcentage moyen de fibrine évalué à 67% lors de J0 a diminué progressivement et de manière constante pour atteindre le taux de 15% lors de la consultation de M3. Le pourcentage moyen de tissu bourgeonnant a augmenté quant à lui de manière proportionnelle à la diminution de celui de fibrine, il est passé de 24% lors de J0 pour atteindre le pourcentage de 85% lors de M3.

Pour le groupe GP, le pourcentage moyen de tissu nécrotique lors de J0 est évalué à 20% de la surface de l'ulcère. Il a diminué de manière constante jusqu'à la consultation de J30 pour atteindre un pourcentage de 2.5%. A cause d'une nouvelle poussée d'AN, il a de nouveau augmenté à J45 pour toucher 10% de la surface des ulcères évalués (3 patients sur 5). A M3 aucun des ulcères évalués n'a présenté de nécrose. Le pourcentage moyen de tissu fibrineux a diminué de manière constante, évalué à 60% lors de J0 puis à 40% lors de J45 puis à 0% lors de M3. Le pourcentage moyen de tissu bourgeonnant a évolué de manière opposée par rapport au pourcentage de tissu fibrineux en passant de 20% lors de J0 à 100% lors de M3.



**Figure 16: Evolution du pourcentage en tissu fibreux, bourgeonnant ou nécrotique de la surface des ulcères de type angiodermite nécrotique**

Pour les deux groupes, une amélioration de la qualité de vie avec une diminution des moyennes des scores DLQI est notée. Les scores du DLQI du groupe F sont passés d'une moyenne de 10.6 lors de l'inclusion à J0, à une moyenne de 9.5 à J15, puis une moyenne de 6.5 à M3. Pour le groupe GP, l'amélioration de la qualité de vie a été significative avec un passage d'une moyenne de DLQI de 9.4 à J0 puis 7.4 à J15 et enfin 1.5 à M3.

4 patients sont arrivés au bout des 4 mois de suivi, 3 dans le groupe F où 2 patients ont cicatrisé totalement et 1 dans le groupe GP pour lequel l'AN est en cours de cicatrisation avec une évolution favorable. Pour ces 4 patients, aucune récurrence d'AN n'est à signaler à 4 mois après intervention. Autres données intéressantes : 3 patients (21.4%) ont bénéficié d'une antibiothérapie durant la prise en charge pour une surinfection locale. 3 patients sur les 14 inclus (21.4%) ont également été hospitalisés durant l'étude soit pour l'introduction du traitement, soit pour une complication de l'AN.

## IV. DISCUSSION

- Caractéristiques des patients inclus et des ulcères

Dans un premier temps, si nous nous intéressons aux caractéristiques des patients avec une AN inclus dans cette étude, nous retrouvons beaucoup d'éléments en accord avec la première partie de l'analyse rétrospective et les données de la littérature. En effet, il existe des similitudes dans les caractéristiques des patients étudiés : un âge moyen des patients de 76.3 ans avec une légère prépondérance féminine, une HTA chez 13 des 14 patients (92.9%), une prévalence du diabète et de l'AOMI ici respectivement de 30% et de 50%. Le délai moyen entre l'apparition des ulcères et la consultation est de 4.2 mois qui correspond au délai moyen de prise en charge d'une plaie chronique.

L'HTA est un facteur de risque mais également un facteur pronostic de cicatrisation. En effet, nous constatons qu'une évolution favorable en terme de poussée inflammatoire n'est possible que si les tensions artérielles sont contrôlées puisqu'une adaptation thérapeutique a été nécessaire dans 57,1% des cas. Cela confirme la corrélation étroite entre l'AN et l'HTA et l'équilibre tensionnel est indispensable pour obtenir une bonne évolution.

Ce travail montre également qu'une insuffisance veineuse chronique est très fréquemment associée: 78.6%. 71.4% des patients ont une IVC fonctionnelle et 42.9% une maladie variqueuse. Ces chiffres déjà retrouvés dans la littérature, supérieurs à ceux du recueil de données (probablement à cause du caractère rétrospectif de la première partie de notre manuscrit) (pour rappel 56.1% d'insuffisance veineux chronique), nous rappelle l'importance de la dépister chez ces patients car elle peut participer au retard de cicatrisation. La part fonctionnelle est liée à la douleur et à l'immobilité et l'impotence qu'elle génère. Le port de bandes de compression à allongement court pourrait donc avoir un double intérêt en cas d'AN : les bandes permettent de contenir l'œdème et en cas de greffe de peau, d'optimiser la prise des greffons en limitant les cisaillements.

La présence du halo inflammatoire dans 100% des cas de notre analyse pourrait être le principal critère d'évaluation en cas de poussée inflammatoire puisqu'il s'agit d'un marqueur constant. La disparition de ce signe clinique semble directement corrélée à la diminution des douleurs. En effet, pour 50% des patients (7 sur 14) de l'étude il est constaté une disparition complète du halo inflammatoire précédant ou contemporaine à la disparition totale ou importante des douleurs (EVA 0, 1 ou 2). Alors que pour 3 patients (21.4%), sa disparition succède à la disparition totale des douleurs. Pour les 4 autres patients, il n'est pas encore possible de conclure (suivi en cours et/ou persistance de douleurs et du halo inflammatoire). Une étude avec une cohorte plus grande permettrait de confirmer cette donnée.

La surface moyenne des ulcères est inférieure à 7,3cm<sup>2</sup>. Comme dans la plupart des travaux sur l'angiodermite nécrotique, le niveau de douleur est élevé avec une moyenne à 8 sur 10 avant la réalisation des pansements ce qui altère la qualité de vie des patients. En effet, 13 des 14 patients sont sous antalgiques lors de l'inclusion (92.9%) et le DQLI moyen est à 10/30.

- Analyse du critère principal :

L'efficacité antalgique des 2 traitements est constatée dès les premiers jours après l'intervention et pour pratiquement tous les patients. La diminution de la plainte algique est de l'ordre de 30% dès J1 pour les patients du groupe GP. La réduction est plus progressive pour les patients du groupe F et finit par atteindre les 30% au bout de J3. Au 7<sup>ème</sup> jour, la diminution moyenne de la douleur est de 38.1% dans le groupe F (EVA moyenne à 3.9 contre 6.3 sur 10) et de 25.7% pour le groupe GP (EVA moyenne 5.2 contre 7 sur 10). La diminution de la douleur est donc plus rapide dans le groupe GP mais supérieure à l'issue des 7 jours dans le groupe F.

Lors des consultations de suivi, la diminution de la douleur moyenne est plus régulière, avec une supériorité dans le groupe Flammacérium. En effet, à J15 elle est aux alentours de 50% pour les deux groupes puis est plus significative à J30 et M3 dans le groupe F. En effet, à J30, la réduction moyenne de la douleur est de 75% dans le groupe F versus 57% dans le groupe GP et à M3 de 96% dans le groupe F versus 87,5% dans le groupe GP. Par ailleurs, 33,3% des

patients du groupe F n'ont plus de douleur à J7 contre aucun du groupe GP et à M3, 75% des patients déclarent ne plus avoir de douleur dans le groupe F versus 66,5% du groupe GP. Ces résultats confirment que le Flammacérium est au moins aussi efficace et même supérieur sur la composante douloureuse que la greffe de peau.

Une diminution progressive de la moyenne des paliers des médicaments antalgiques (selon l'OMS) a été possible pour les deux groupes pour la plupart des patients mis à part pour 2 patients du groupe GP où l'échec de la greffe de peau et l'évolution a nécessité au milieu du suivi de majorer la posologie des traitements antalgiques et même de changer de pallier, avant une amélioration en fin de suivi et même une cicatrisation pour l'un de ces patients à 3 mois. Néanmoins cette donnée est quand même à relativiser, certains patients ayant déjà un traitement antalgique avec un pallier OMS élevé du fait d'autres comorbidités en particulier rhumatologiques.

- Analyse des critères secondaires :

Concernant l'évolution de la surface des ulcères, les résultats ont été plus contrastés. Elle a diminué de 27.6% sur les 7 premiers jours pour le groupe F avec une surface moyenne qui est passée de 7.6 à 5.5 cm<sup>2</sup> alors que pour le groupe GP elle a augmenté de 20.3% avec une surface moyenne qui est passée de 6.9 cm<sup>2</sup> à 8.3 cm<sup>2</sup>. Cette différence est due à un échec de la greffe chez une des patientes du groupe GP. Lors des consultations de suivi, la diminution de la surface a été plus régulière dans les 2 groupes mais de manière plus rapide dans le groupe F. Le taux de cicatrisation complète à l'issue des 3 mois de suivi a été de 50 % dans le groupe F et 50 % dans le groupe GP, ce qui montre une efficacité au moins aussi efficace du Flammacérium par rapport à la greffe de peau.

2 patients du groupe GP ont bénéficié d'un changement de protocole à J15 contre 1 patient du groupe F à J30 du fait d'un échec des thérapeutiques initiales.

Pour le groupe GP les 2 patients ont eu une majoration de la surface ulcéreuse et des douleurs. L'application de Flammacérium chez les patients en échec, a été bénéfique sur la douleur et sur le processus de cicatrisation, avec notamment la cicatrisation complète dans

les 3 mois de l'un d'eux et une évolution favorable avec une sédation des douleurs et une diminution régulière de la surface des ulcères pour l'autre.

Tandis que pour le groupe Flammacérium, l'évolution locale a été satisfaisante, mais devant une persistance de douleurs, une greffe de peau a été réalisée. La réalisation de la greffe de peau chez la patiente en échec a permis une sédation des douleurs et une cicatrisation complète dans les 3 mois. Cela suggère que le GP et le F peuvent être des traitements complémentaires.

En ce qui concerne les caractéristiques de l'ulcère, le pourcentage de tissu nécrotique et fibrineux représentant plus de 75% de la surface de l'ulcère initiale diminue progressivement dans les 2 groupes. On observe 100% de tissu bourgeonnant dans le groupe F et 85% dans le groupe GP à M3. Les signes cliniques associés à la présence de l'AN, comme le halo inflammatoire retrouvé chez 100% des patients lors de l'inclusion, disparaissent progressivement avec des délais variables pour chaque patient mais comme indiqué ci-dessus, la disparition de celui-ci pour 10 patients, a lieu dans des délais comparables à ceux de la sédation de la douleur. La trainée livédoïde retrouvée chez 20% des patients à l'inclusion dans les 2 groupes disparaît rapidement pour ne toucher plus aucun patient de l'étude à J45. Quant à la lésion purpurique, mis à part pour les 2 patients du groupe GP avec une évolution locale défavorable, les patients atteints ont une disparition de ce signe entre J15 et J30 pour les 2 thérapeutiques. Là encore, les résultats du Flammacérium suggèrent une efficacité au moins équivalente sinon supérieure à la greffe de peau avec une évolution locale semblable mais avec moins d'échec (40% pour le groupe GP).

21.4% des patients ont été hospitalisés versus 69.5% dans le recueil de données, mais cette donnée est à pondérer car 64.3% des patients de l'essai clinique pilote ont bénéficié du traitement par Flammacérium en première intention. Le Flammacérium par sa facilité de mise en application favorise la prise en charge ambulatoire et explique ces résultats. Sa facilité de mise en œuvre et le nombre très restreint d'effets indésirables qu'il peut engendrer vont dans ce sens-là.



Pour ce qui concerne la qualité de vie, nous avons constaté une amélioration notable avec un score DLQI moyen de 9.4 sur 30 lors de J0 à 1.5 sur 30 lors de M3 pour le groupe GP, et pour le groupe F une diminution du DLQI moyen de 10.6 sur 30 à J0, à 6.5 sur 30 à M3.

Enfin, il est à noter qu'aucune complication des traitements n'a été relevée.

- Les points forts de l'étude :

Cette étude pilote est la première étude évaluant le Flammacérium chez les patients atteints d'AN. L'étude a été menée en utilisant des outils de mesure standardisés (EVA, planimétrie, photos, questionnaire DLQI etc...) avec un suivi régulier et systématique. Les données ont été recueillies dans des classeurs d'investigation facilement accessibles. Aucun patient n'a été perdu de vue. Le Flammacérium, évalué avec ces critères standardisés, a montré un bénéfice antalgique avec une capacité de relancer le processus de la cicatrisation au moins aussi efficace voir même supérieure à la greffe de peau. Son utilisation semble être une bonne alternative à la greffe de peau et des études sont à poursuivre dans ce sens.

- Les limites de l'étude :

Il ne s'agit que d'une étude de faisabilité présentée sous la forme d'une étude pilote. Pour valider les résultats, il faudra transformer cette analyse en étude contrôlée randomisée.

Le nombre de patients inclus est faible car le délai d'inclusion a été raccourci par des démarches et des délais administratifs incompressibles qu'impose ce type d'étude. Ce travail sera donc poursuivi 2 années supplémentaires afin de préciser les 1<sup>ers</sup> résultats de cette analyse pilote. La randomisation n'a pas toujours été réalisée de manière satisfaisante ce qui explique la différence d'effectifs entre le groupe Flammacérium et le groupe greffe de peau. En effet, plusieurs patients ont accepté de rentrer dans l'étude à condition de choisir leur traitement et donc leur groupe. Ils ont pour la plupart choisi l'application de Flammacérium par convenance et facilité d'utilisation et par peur de la greffe de peau. Par ailleurs, la nécessité de rester en décubitus strict après la greffe est également un critère de réticence à la technique pour certains patients. Enfin, les critères d'inclusion et d'exclusion seront à préciser pour mieux discriminer les AN des autres causes d'ulcères microcirculatoires si l'étude est faite avec un échantillon plus grand.

## V. CONCLUSION

Ce travail portant sur l'angiodermite nécrotique, confirme qu'il s'agit d'une pathologie corrélée à l'HTA et que l'équilibre tensionnel est une condition sine qua none à la cicatrisation. La greffe de peau est le traitement de référence mais le Flammacérium semble démontrer des propriétés antalgiques et cicatrisantes au moins aussi efficaces que la greffe. La poursuite de ce travail, cette fois ci sous la forme d'une étude contrôlée randomisée, permettra peut-être de valider son indication dans l'AN.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Recommandations de l'HAS. Prise en charge de l'ulcère à prédominance veineuse hors pansement. [En ligne] [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recommandations\\_finale\\_pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recommandations_finale_pdf). Consulté le 1 aout 2018.
2. Grynberg Laloum E, Senet P. Ulcères de jambe. EMC – Traité de Médecine Akos 2015; 10(1) :1-10[Article2-0690].
3. Andersson E, Hansson C, Swanbeck G. Leg and foot ulcer prevalence and investigation of the peripheral arterial and venous circulation in a randomized elderly population. An epidemiological survey and clinical investigation. *Acta Derm Venereol* 1993;73:57-61.
4. Dictionnaire VIDAL. Flammacerium crème aout 2018. [En ligne] <http://www.vidal.fr/Medicament/flammacerium-6823.htm>. Consulté le 24 septembre 2018.
5. Collège des enseignants de dermatologie. Les ulcères vasculaires. Elsevier Masson. 6<sup>e</sup> ed. 2014,167-175
6. Martorell F: Las úlceras supramaleolares por arteriolitis de las grandes hipertensas. *Actas Reuniones Científicas Cuerpo Fac Inst Policlínico Barc* 1945;1:6–9.
7. Alavi A, Mayer D, Hafner J, Sibbald RG. Martorell hypertensive ischemic leg ulcer: an underdiagnosed Entity©. *Adv Skin Wound Care*. déc 2012;25(12):563-72; quiz 573-4.
8. 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 Venereol*. mai 2012;139(5):346- 9.
9. Azib S, Segard M, Florin V, Pape E, Staumont D, Delaporte E. Efficacité et devenir des greffes cutanées dans les angiodermites nécrotiques : à propos de 39 angiodermites nécrotiques. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. déc 2013;140(12):S462- 3.
10. El Khatib K, Danino A, Rzin A, Malka G. [Necrotic angiodermatitis: evaluation of an early skin graft treatment]. *Ann Chir Plast Esthet*. déc 2009;54(6):567- 70.
11. Lazareth I, Priollet P. [Necrotic angiodermatitis: treatment by early cutaneous grafts]. *Ann Dermatol Venereol*. 1995;122(9):575- 8.
12. Quéré I, Atger G, Razka V, Millat B, Janbon C. Autogreffe cutanée précoce, un traitement antalgique majeur de l'angiodermite nécrotique. *La Revue de Médecine Interne*. janv 1995;17:S80.
13. Revol M, Servant JM. Cicatrisation.info. Les greffes cutanées. Paris: Diplôme universitaire de Paris 7 2006. [En ligne] <https://www.cicatrisation.info/methodes-therapeutiques/aspects-chirurgicaux/greffe-cutanee.html>. Consulté le 1 septembre 2018.
14. Moulin G, Wolf F, Grimand P, Barrut D. [Surgical treatment of leg ulcers caused by atheromatous angiodermatitis]. *Presse Med*. 16 mai 1987;16(18):919.
15. Dagregorio G, Guillet G. A retrospective review of 20 hypertensive leg ulcers treated with mesh skin grafts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. févr 2006;20(2):166-9.
16. Abdalla, S., Dadalti, P. Silver sulphadiazine and cerium nitrate in venous ulcers: two case reports. *An Bras Dermatol* 2003; 78: 2, 227–233.

17. Dadalti, P, Lupi, O.,Cruz, E. Silver sulphadiazine and cerium nitrate on chronic leg ulcers. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:2 (Suppl.2), AB208.
18. Signe-Picard C, Cerdan MI, Naggara C, Trial C, Teot L. Flammacérium in the formation and stabilization of eschar in chronic wounds. *J Wound Care*. Sep;19(9):369-70, 372, 374.
19. Courivaud D, Ségard M, Darras S, Carpentier O, Thomas P. [Topical haemotherapy as treatment for necrotic angiodermitis: a pilot study]. *Ann Dermatol Venereol*. mars 2005;132(3):225- 9.
20. Chopinaud M, Labbé D, Creveuil C, Marc M, Bénateau H, Mourgeon B, et al. Autologous Adipose Tissue Graft to Treat Hypertensive Leg Ulcer: A Pilot Study. *Dermatology (Basel)*. 2017;233(2- 3):234-41.
21. Hofman D, Moore K, Cooper R, Eagle M, Cooper S. Use of topical corticosteroids on chronic leg ulcers. *Journal of Wound Care*. mai 2007;16(5):227- 30.
22. Carre D, Domp martin A, Gislard A, Loree S, Faguer K, Verneuil L, Leroy D. Apport des dermocorticoïdes dans l'angiodermite nécrotique. *Ann Dermatol Venereol* 2003 ; 130 : 547-8.
23. Feedar JA, Kloth LC, Gentzkow GD. Chronic dermal ulcer healing enhanced with monophasic pulsed electrical stimulation. *Phys Ther*. sept 1991;71(9):639-49
24. Leloup P, Toussaint P, Lembelembe J-P, Célérier P, Maillard H. The analgesic effect of electrostimulation (WoundEL®) in the treatment of leg ulcers. 2015;12(6):706-9.
25. Biron AC, Perrot JL, Labeille B, Cambazard F. Prise en charge des plaies chroniques par électrostimulation. *Ann Dermatol Venereol*. dèc 2012 ; 139(12) :B279
26. Martin L, Biehlmann F, Sales-Garcia V, Petavy-Catala C, Guillot F, Vaillant L. Traitement des ulcers de jambe à type d'angiodermite nécrotique par thérapie cellulaire Epibase : 6 cas. *Ann Dermatol Venereol* 2001 ; 128 :S276-S277.
27. Pacifico F, Acernese CA, Di Giacomo A. PGE(1) therapy for Martorell's ulcer. *Int Wound J*. avr 2011;8(2):140-4.
28. Senet P, Vicaut E, Beneton N, Debure C, Lok C, Chosidow O. Topical treatment of hypertensive leg ulcers with platelet-derived growth factor-BB: a randomized controlled trial. *Arch Dermatol*. août 2011;147(8):926- 30.
29. De Andrés J, Villanueva VL, Mazzinari G, Fabregat G, Asensio JM, Monsalve V. Use of a spinal cord stimulator for treatment of Martorell hypertensive ulcer. *Reg Anesth Pain Med*. févr 2011;36(1):83-6.
30. Guillot B, Donadio D, Beauvais L, Dandurand M, Meunier L, Guilhou JJ, Meynadier J. Les échanges plasmatiques peuvent ils avoir une place dans le traitement des angiodermes nécrosantes ? *Ann Med Intern* 1988 ; 26-28.
31. Gauthier O, Leroux E. Utilisation d'une héparine de bas poids moléculaire dans le traitement des ulcères de jambe par microangiopathie. *Nouv Dermatol* 1988 ; 7 : 637-639.
32. Frada G, Di Chiara A, Nicolosi G, Alletto M, Barbagallo Sangiorgi G. [A case of Martorell's ulcer: considerations on the use of hyperbaric oxygenotherapy]. *Angiologia* juin 1989;41(3):93-5.
33. Cunha N, Campos S, Cabete J. Chronic leg ulcers disrupt patients' lives: A study of leg ulcer-related life changes and quality of life. *Br J Community Nurs*. 1 sept 2017;22(Sup9):S30- 7.
34. Kouris A, Christodoulou C, Efstathiou V, Chatzimichail I, Zakopoulou N, Zouridaki E. Quality of life in Greek family members living with leg ulcer patients. *Wound Repair Regen*. sept 2015;23(5):778- 80.

35. 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*. janv 2017;144(1):37- 44.
36. Maillard A, Dupire PE. C032 Bilan sur l'utilisation hors AMM de la crème sulfadiazine argentine + cerium au centre hospitalier de Polynésie française. *Etudes pansements*
37. Bender E. [Local treatment of leg ulcers with silver sulfadiazine in ambulatory practice]. *Fortschr Med*. 5 août 1982;100(29):1372- 3.
38. Bishop JB, Phillips LG, Mustoe TA, VanderZee AJ, Wiersema L, Roach DE, et al. A prospective randomized evaluator-blinded trial of two potential wound healing agents for the treatment of venous stasis ulcers. *J Vasc Surg*. août 1992;16(2):2517.
39. Ouvry PA. [A trial of silver sulfadiazine in the local treatment of venous ulcer]. *Phlebologie*. déc 1989;42(4):6739.
40. Kucan JO, Robson MC, Hegggers JP, Ko F. Comparison of silver sulfadiazine, povidone-iodine and physiologic saline in the treatment of chronic pressure ulcers. *J Am Geriatr Soc*. mai 1981;29(5):2325.
41. Chambers H, Dumville JC, Cullum N. Silver treatments for leg ulcers: a systematic review. *Wound Repair Regen*. avr 2007;15(2):165- 73.
42. Salazar-Álvarez AE, Riera-del-Moral LF, García-Arranz M, Alvarez-García J, Concepción-Rodríguez NA, Riera-de-Cubas L. Use of platelet-rich plasma in the healing of chronic ulcers of the lower extremity. *Actas Dermosifiliogr*. août 2014;105(6):597- 604.
43. Conde Montero E, Guisado Muñoz S, Pérez Jerónimo L, Peral Vazquez A, Montoro Lopez JJ, Hocajada Reales C, et al. Martorell Hypertensive Ischemic Ulcer Successfully Treated With Punch Skin Grafting. *Wounds*. févr 2018;30(2):E912.
44. Hafner J, Nobbe S, Partsch H, Lächli S, Mayer D, Amann-Vesti B, et al. Martorell hypertensive leg ulcer: a model of ischemic subcutaneous arteriosclerosis. *Arch Dermatol*. sept 2010;146(9):961-8.
45. Vu Tri D, Debure C, Capron L. Angiodermite nécrotique : une forme peu connue d'ulcère de jambe. *Sang Thromb Vaiss* 1991 ; 3 :429-33.
46. Hines EA, Farber Em. Ulcer of the leg due to arteriosclerosis and schema, occurring in the presence of hypertensive disease. *Mayo Clin Proc* 1946 ; 21 :337-46.
47. Colomb D, Vittori F. Les angiodermes artérioloscéreuses des membres inférieurs. *Ann Dermatol Syphiligr* 1974 ; 1 : 15-32.
48. Schnier BR, Sheps SG, Juergens JL. Hypertensive ischemic ulcer. *Am J Cardiol* 1966 ; 17 : 560-565.
49. Henderson CA, Hight AS, Lane SA, Hall R. Arterial hypertension causing leg ulcers. *Clin Exp Dermatol* 1995 ; 20 : 107-14.
50. Hernandez-Canete C, Betancourt BY. Management of a hypertensive ulcer with an growth factor-based formulation. *J Wound Care* 2008 ; 17 :380-382.
51. Houghton PE, Kincaid CB, Lovell M, Campbell KE, Keast DH, Woodbury MG, et al. Effect of electrical stimulation on chronic leg ulcer size and appearance. *Phys Ther*. janv 2003;83(1):17-28.
52. Koel G, Houghton PE. Electrostimulation: Current Status, Strength of Evidence Guidelines, and Meta-Analysis. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 1 févr 2014;3(2):118-26.
53. Janković A, Binić I. Frequency rhythmic electrical modulation system in the treatment of chronic painful leg ulcers. *Arch Dermatol Res*. août 2008;300(7):377-83

54. Maillard H. [Innovative therapy for leg ulcers: Electrostimulation]. *Ann Dermatol Venereol.* sept 2015;142(8-9):493-7.
55. Polak A, Taradaj J, Nawrat-Szoltysik A, Stania M, Dolibog P, Blaszcak E, et al. Reduction of pressure ulcer size with high-voltage pulsed current and high-frequency ultrasound: a randomised trial. *J Wound Care.* 2 déc 2016;25(12):742-54
56. Guérin A, Robillard R, Codis P, Charru P, Del Missier N, Callanquin M. Traitement des plaies chroniques non évolutives par électrostimulation chez la personne âgée hospitalisée : retour d'expérience de trois cas cliniques. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien.* déc 2012;47(4):244-50.

# ANNEXES

## Récapitulatif du suivi

Visite	Bilan inclusion (J0)	Visite 1 (J7)	Visite 2 (J15)	Visite 3 (J30)	Visite 4 (J45)	Visite 5 (M3)	Appel téléphonique (M4)
Présentation de l'étude avec proposition d'un délai de réflexion au patient.	<i>Avant la signature du consentement</i>						
Signature du consentement, randomisation et réalisation de l'intervention	X						
Compléter le dossier d'information du patient et les fiches de suivi du ou des ulcère(s)	X	X	X	X	X	X	
Mesures du ou des ulcère(s)	X	X	X	X	X	X	
Photographies et planimétries (si possible) du ou des ulcère(s)	X	X	X	X	X	X	
Evaluation de la douleur par échelle visuelle analogique de 0 à 100	X	X	X	X	X	X	X
Changement du ou des pansement(s) en suivant le protocole		X	X	X	X	X	
Réalisation du Dermatology Life Quality Index (DLQI)	X		X			X	
Contrôle du résultat des automesures tensionnelles et adaptation du traitement antihypertenseur (à poursuivre si le résultat n'est pas satisfaisant). Récupérer les résultats des évaluations de la douleur des 7 premiers jours.		X					
Surveillance des glycémies capillaires et de la dernière HbA1C pour les patients diabétiques	X	X	X	X	X	X	
Réévaluation du traitement et si échec proposition au patient de changer de thérapeutique (si aggravation locale ou si absence de réduction des douleurs)				X		X	
Recueil des effets indésirables graves	X	X	X	X	X	X	X
Évaluation téléphonique du patient avec notification dans le dossier du nombre d'ulcère, apparition de nouveaux ulcères, cicatrisation, récurrence							X
Programmer la prochaine consultation	X	X	X	X	X		

# Évaluation du Flammacérium versus greffe de peau dans la prise en charge de l'angiodermite nécrotique : une étude pilote contrôlée randomisée.

*Numéro d'inclusion :*

*Etiquette du patient :*

Date :



## Évaluation du Flammacérium versus greffe de peau dans la prise en charge de l'angiodermite nécrotique : une étude pilote contrôlée randomisée

N° inclusion du patient :

Etiquette patient :



Traitement : FLAMMACERIUM GREFFE

Site de recueil de données : MV Hospt Compl MVCs Plaie et cicat Cs

Date d'inclusion :

J0 J7 (+/-2j) J15 (+/-2j) J30 (+/-4j) J45(+/-4j) M3 (+/-7j)

Nombre d'ulcères sur les membres inférieurs :

Ulçère n°1											
Date apparition											
Mesures de l'ulcère	Longueur : cm			Largeur : cm			Profondeur : cm				
Surface de l'ulcère	1 à 5cm <sup>2</sup>			5 à 10 cm <sup>2</sup>			10 à 15cm <sup>2</sup>				
				15 à 20cm <sup>2</sup>			>20cm <sup>2</sup>				
PHOTOS + CALQUE	OUI					NON					
Coté de la jambe et localisation ?	Jambe droite :					Jambe gauche :					
	Face antérieure Face postérieure					Face antérieure Face postérieure					
											
Traumatisme	OUI					NON					
Niveau traitement antalgique	1		2			3					
	Dose maximale:					OUI			NON		
EVA avant le pansement	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
EVA après le pansement	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Caractéristiques de l'ulcère	Lésion purpurique ou livédoïde					OUI			NON		
	Nécrose					OUI			NON		
	Halo inflammatoire					OUI			NON		
	Traînée livédoïde					OUI			NON		
	Extension centrifuge					OUI			NON		
	Superficiel					OUI			NON		
Evaluation colorimétrique	Nécrose		%			Fibrine			%		
	Bourgeonnement		%			Epidermisation			%		
INFECTION	OUI					NON					
	Traitement initié :										
Dermatology life quality index (DLQI)	/30										

Document à faxer au secrétariat de médecine vasculaire : 04 67 33 70 23.

## Évaluation du Flammacérium versus greffe de peau dans la prise en charge de l'angiodermite nécrotique : une étude pilote contrôlée randomisée

N° inclusion du patient :

Etiquette patient :



Traitement : FLAMMACERIUM GREFFE

Site de recueil de données : MV Hospt Compl MV Cs Plaie et cicat Cs

Date d'inclusion :

J0 J7 (+/-2j) J15 (+/-2j) J30 (+/-4j) J45(+/-4j) M3 (+/-7j)

Nombre d'ulcères sur les membres inférieurs :

Ulcère n° _											
Date apparition											
Mesures de l'ulcère	Longueur : cm			Largeur : cm			Profondeur : cm				
Surface de l'ulcère	1 à 5cm <sup>2</sup>			5 à 10 cm <sup>2</sup>			10 à 15cm <sup>2</sup>				
	15 à 20cm <sup>2</sup>			>20cm <sup>2</sup>							
PHOTOS + CALQUE	OUI					NON					
Coté de la jambe et localisation ?	Jambe droite :					Jambe gauche :					
	Face antérieure			Face postérieure		Face antérieure			Face postérieure		
											
Traumatisme	OUI					NON					
Niveau traitement antalgique	1		2			3					
	Dose maximale:					OUI			NON		
EVA avant le pansement	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
EVA pendant le pansement	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Caractéristiques de l'ulcère	Lésion purpurique ou livédoïde					OUI			NON		
	Nécrose					OUI			NON		
	Halo inflammatoire					OUI			NON		
	Traînée livédoïde					OUI			NON		
	Extension centrifuge					OUI			NON		
Evaluation colorimétrique	Nécrose					%			Fibrine		
	Bourgeonnement					%			Epidermisation		
INFECTIION	OUI					NON					
	Traitement initié :										

Document à faxer au secrétariat de médecine vasculaire : 04 67 33 70 23.

# Évaluation du Flammacérium versus greffe de peau dans la prise en charge de l'angiodermite nécrotique : une étude pilote contrôlée randomisée

## Caractéristiques du patient

### A compléter a la consultation aux consultations de J0 ou J7

N° inclusion du patient :

Etiquette patient :

Traitement : FLAMMACERIUM GREFFE

Site de recueil de données : MV Hospt Compl MV Cs Plaie et cicat Cs

Date d'inclusion :

J0 J7 (+/-2j) J15 (+/-2j) J30 (+/-4j) J45 (+/-4j) M3 (+/-7j)

Nombre d'ulcères sur les membres inférieurs :

Caractéristiques du patient			
HTA	OUI	Valeur moyenne	Traitement
	NON		
DIABETE	OUI	Dextro moyen <1g/l, <1 à 1,5g/l>, >1,5g/l à 2g/l, > 2g/l	
	NON	HBA1C	Traitement
AOMI Merci de mesurer IPS ou SYSTOE	Pouls : OUI NON	IPS : SYSTOE :	ECHO DOPPLER :
Insuffisance veineuse chronique	Varices	Syndrome post thrombotique	Fonctionnelle
Antécédents d'ulcère à type d'angiodermite nécrotique	OUI	NON	
Traitement de ces ulcères déjà réalisés	FLAMMACERIUM	GREFFE Date :	AUTRE :

# Questionnaire DLQI

*L'index de Qualité de Vie (ou DLQI) est un questionnaire simple et pratique dont le but est d'évaluer l'impact d'une maladie de peau et de son traitement sur la qualité de vie des personnes atteintes par une telle maladie*

*Les symptômes à recueillir sont ceux présents au cours des 7 derniers jours le jour de l'inclusion et les visites du 15<sup>ème</sup> jour et 3<sup>ème</sup> mois après le début du traitement.*

## **Au cours des 7 derniers jours,**

1/ Votre peau vous a-t-elle démangé(e)/gratté(e), fait souffrir ou brûlé(e) ?

- Enormément
- Beaucoup
- Un peu
- Pas du tout

2/ Vous êtes-vous senti(e) gêné(e) ou complexé(e) par votre problème de peau ?

- Enormément
- Beaucoup
- Un peu
- Pas du tout

3/ Votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) pour faire vos courses, vous occuper de votre maison ou pour jardiner ?

- Enormément
- Beaucoup
- Un peu
- Pas du tout
- Non concerné ou pas de réponse

4/ Votre problème de peau vous a-t-il influencé(e) dans le choix des vêtements que vous portiez ?

- Enormément
- Beaucoup
- Un peu
- Pas du tout
- Non concerné ou pas de réponse

5/ Votre problème de peau a-t-il affecté vos activités avec les autres ou vos loisirs ?

- Enormément
- Beaucoup
- Un peu
- Pas du tout
- Non concerné ou pas de réponse

6/ Avez-vous eu du mal à faire du sport à cause de votre problème de peau ?

- Enormément
- Beaucoup
- Un peu
- Pas du tout
- Non concerné ou pas de réponse

7/ Votre problème de peau vous a-t-il complètement empêché(e) de travailler ou d'étudier ?

- Oui
- Non
- Non concerné ou pas de réponse

Si la réponse est « non » : au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) dans votre travail ou dans vos études ?

- Beaucoup
- Un peu
- Pas du tout

8/ Votre problème de peau a-t-il rendu difficiles vos relations avec votre conjoint(e), vos amis proches ou votre famille ?

- Enormément
- Beaucoup
- Un peu
- Pas du tout
- Non concerné ou pas de réponse

9/ Votre problème de peau a-t-il rendu votre vie sexuelle difficile ?

- Enormément
- Beaucoup
- Un peu
- Pas du tout
- Non concerné ou pas de réponse

10/ Le traitement que vous utilisez pour votre peau a-t-il été un problème, par exemple en prenant trop de votre temps ou en salissant votre maison ?

- Enormément
- Beaucoup
- Un peu
- Pas du tout
- Non concerné ou pas de réponse

**Date :**

**Résultat :**

*Interprétation:*

*Signification des scores :*

- \* 0-1 = aucun effet sur la vie du patient.
- \* 2-5 = faible effet sur la vie du patient.
- \* 6-10 = effet modéré sur la vie du patient.
- \* 11-20 = effet important sur la vie du patient.
- \* 21-30 = effet extrêmement important sur la vie du patient

## Évaluation du Flammacérium versus greffe de peau dans la prise en charge de l'angiodermite nécrotique : une étude pilote contrôlée randomisée

### Inclusion dans l'étude :

Critères d'inclusion	Oui	Non
Une ou plusieurs ulcérations de la jambe, présentant les critères diagnostiques de l'angiodermite nécrotique <sup>9</sup> , avec une surface totale > 1 cm <sup>2</sup> et < 50 cm <sup>2</sup> .		
Age supérieur ou égal à 18 ans.		
Etre affilié(e) ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.		

Critères d'exclusion	Oui	Non
Patients protégés ou dans l'incapacité de donner son consentement selon l'article L1121-8 du Code de la Santé Public (CSP).		
Femmes enceintes ou allaitantes selon l'article L1121-5 du CSP.		
Personnes vulnérables selon l'article L1121-6 du CSP.		
Patient mineur (âge inférieur à 18 ans).		
Participation simultanée à tout autre protocole de recherche.		
Personnes en incapacité d'exprimer une douleur		
Patients dont l'espérance de vie est inférieure à 6 mois		
Application de Flammacérium dans les 30 jours précédents l'étude		
Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients de l'héparine, ou du Flammacérium <sup>10</sup>		

**Si tous les critères d'inclusion sont présents et qu'il n'est pas objectivé de critère d'exclusion, le patient peut être inclus dans l'étude.**

*En journée : Vous pouvez m'appeler au 06 71 93 87 55 ou appeler le secrétariat au 04 67 33 70 28 et faxer ce document au 04 67 33 70 23.*

Médecin (nom / signature):

Médecin traitant :

Nom : \_\_\_\_\_

Ville : \_\_\_\_\_

Téléphone : \_\_\_\_\_

<sup>9</sup> Collège des enseignants de dermatologie Masson 2014, Item 226 – UE8- S191 : Les caractères évocateurs de l'ulcère sont:

- un début par une plaque purpurique ou livedoïde extensive, évoluant rapidement vers une nécrose noirâtre puis une ou plusieurs ulcérations superficielles à bords irréguliers en «carte de géographie»
- une localisation suspendue à la face antéro-externe de la jambe;
- des douleurs très importantes, insomniantes

<sup>10</sup> Excipients du Flammacérium selon l'ANSM : Polysorbate 60, polysorbate 80, monostéarate de glycérol 40-50, alcool cétylique, propylène glycol, paraffine liquide, eau purifiée.

**Patient**

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_ DDN : \_\_ / \_\_ / \_\_

Ville de résidence : \_\_\_\_\_ Téléphone : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Accord du patient pour participer a l'étude :  Oui  Non

Signature :

## Evaluation du Flammacerium versus greffe de peau dans la prise en charge de l'angiodermite nécrotique : un essai thérapeutique contrôlé randomisé

### DOSSIER A REMETTRE AU PATIENT LORS DE L'INCLUSION

Madame, Monsieur,

Dans le cadre de la prise en charge de votre ulcère à type d'angiodermite nécrotique, vous allez bénéficier suite à un tirage au sort d'une thérapeutique pour votre ulcère de jambe.

Vous allez être suivi(e) dans le cadre d'un protocole avec des consultations le jour de l'inclusion dans cette étude de faisabilité en ambulatoire ou en hospitalisation, puis le 7<sup>ème</sup>, 15<sup>ème</sup>, 30<sup>ème</sup>, 45<sup>ème</sup> jour et au 3<sup>ème</sup> mois après le début du traitement pour une évaluation du ou des ulcère(s) et leur traitement par une thérapeutique choisie après randomisation.

Des photographies du ou des ulcère(s) seront réalisées à chaque consultation après lavage. Une évaluation de la douleur sera réalisée avant et pendant le changement du pansement lors de la consultation mais également recueillie les 7 premiers jours après initiation du traitement.

A l'issue de la consultation du 30<sup>ème</sup> jour, il sera défini s'il y a un échec du traitement initial ou s'il y'a nécessité de changer de thérapeutique.

Un questionnaire de qualité de vie : le dermatology life quality index (DLQI) sera réalisé le jour de l'inclusion et aux consultations de suivi du 15<sup>ème</sup> jour et du 3<sup>ème</sup> mois.

Un appel téléphonique vous sera également passé au 4<sup>ème</sup> mois dans le cadre du suivi.

Il vous faudra également nous fournir les résultats des prises de sang et effectuer un suivi régulier de la tension artérielle selon le protocole

### **Surveillance de la douleur**

La surveillance de la douleur sera effectuée à domicile ou en hospitalisation une fois par jour par une échelle visuelle analogique avant le changement du pansement après la réalisation de l'intervention (soit la greffe de peau soit l'introduction de Flammacerium).

Elle pourra être notée soit par l'IDE soit par le patient.

Les résultats seront à remettre au médecin à la suite de la première semaine.

Après l'intervention	1 <sup>er</sup> jour	2 <sup>ème</sup> jour	3 <sup>ème</sup> jour	4 <sup>ème</sup> jour	5 <sup>ème</sup> jour	6 <sup>ème</sup> jour	7 <sup>ème</sup> jour
Douleur par EVA							



# Suivi de la tension artérielle

## Technique de l'automesure tensionnelle :

Il faut prendre la mesure en bonne position : assis, après 5 minutes de repos, en maintenant le brassard huméral à hauteur du cœur pendant les mesures successives.

Et mesurer la pression artérielle 3 fois le matin avant le petit déjeuner puis 3 fois le soir avant le coucher avec au moins une minute d'intervalle entre chaque mesure et ne pas utiliser l'appareil à d'autres moments que le matin et le soir, pendant 3 jours d'affilée.

Le seuil de l'HTA est de 135/85 mmHg (moyenne des mesures).

Si la tension artérielle est bien équilibrée, il n'est pas introduit de traitement antihypertenseur ou celui-ci n'est pas modifié.

En revanche, si la tension artérielle n'est pas bien équilibrée, le traitement antihypertenseur et les règles hygiéno-diététiques sont rappelées au patient. Celui-ci devra à nouveau contrôler sa tension artérielle à son domicile par des automesures et retransmettre à la consultation suivante les résultats.

	1 <sup>er</sup> jour	2 <sup>ème</sup> jour	3 <sup>ème</sup> jour
	Date :	Date :	Date :
3 mesures le Matin			
3 mesures le Soir			

Moyenne (calculée par le médecin) : \_\_\_\_\_ mmHg

Changement ou introduction d'un traitement antihypertenseur:  Oui  Non  
Si oui lequel ? \_\_\_\_\_

Nécessité de réaliser à nouveau une automesure tensionnelle :  Oui  Non

## SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

# RÉSUMÉ

**Introduction :** L'angiodermite nécrotique (AN) a pour traitement standard la greffe de peau (GP). Le Flammacérium utilisé depuis plusieurs années dans le traitement des ulcères chroniques a des résultats qui nous semblent supérieurs. L'objectif est d'évaluer son efficacité dans l'AN et de le comparer à la GP.

**Méthode :** Sur 82 patients atteints d'AN du recueil de données évaluant les pratiques du service entre 2013 et 2018 : 25 ont bénéficié d'une GP, 23 de Flammacérium, 34 des deux thérapeutiques. Les résultats ont indiqué que le Flammacérium pourrait avoir un effet antalgique supérieur à la GP. Nous avons ensuite mené un essai clinique pilote monocentrique randomisé. 14 patients avec AN inclus entre avril et septembre 2018 ont bénéficié d'une intervention puis d'un suivi protocolisé : 5 consultations en 3 mois (groupe Flammacérium : 9 ; groupe GP : 5). Le critère de jugement principal est la mesure de la douleur par échelle visuelle analogique.

**Résultats :** La diminution antalgique moyenne est de l'ordre de 30% dès J1 pour la GP ; J3 pour le Flammacérium. La diminution de la douleur est ensuite supérieure tout au long du suivi dans le groupe Flammacérium, J15 : 52% ; J30 : 77.8% ; M3 : 96% versus J15 : 51.4% ; J30 : 57% ; M3 : 85.7% dans le groupe GP. Une évolution favorable est constatée concernant le délai avant cicatrisation : la diminution de surface moyenne à 3 mois pour le groupe Flammacérium est de 87% (7.6 à 1cm<sup>2</sup>) versus 42% pour le groupe GP (6.9 à 4cm<sup>2</sup>).

**Conclusion :** Le Flammacérium a montré un bénéfice antalgique avec une capacité à relancer le processus de cicatrisation au moins aussi efficace voir supérieure à la GP pour les AN.

## Mots Clés

Angiodermite nécrotique – ulcère de Martorell – Greffe de peau – Flammacérium – Sulfadiazine d'argent – Nitrate de cérium – Douleur – Qualité de vie