

Complications cutanées du traitement au long cours par l'hydroxyurée

Cutaneous side effects of a long-term treatment by hydroxyurea

E. Steels¹, M. Heenen¹, M.A. Germaux¹ et J.P. Moens²

¹Service de Dermatologie, Hôpital Erasme,

²Département de Médecine Interne, CHIREC, Site Edith Cavell

RESUME

L'hydroxyurée est une substance antitumorale utilisée en général dans le traitement des affections myéloprolifératives.

Nous présentons une observation clinique qui illustre différentes complications cutanées qui peuvent être observées au cours du traitement de longue durée par l'hydroxyurée : ulcère de jambe, aphtes buccaux et carcinome spinocellulaire. Cette observation est complétée par une revue de la littérature qui reprend les lésions cutanées susceptibles d'apparaître au cours d'un traitement par l'hydroxyurée.

Rev Med Brux 2006 ; 27 : 39-41

ABSTRACT

Hydroxyurea is an antitumour agent used most commonly to treat myeloproliferative disorders. We present a clinical observation illustrating different cutaneous side effects susceptible to occur during a long-term treatment by hydroxyurea : leg ulceration, oral ulcer and spinocellular carcinoma.

This clinical observation is completed by a review of the literature published on the cutaneous side effects of hydroxyurea treatment.

Rev Med Brux 2006 ; 27 : 39-41

Key words : hydroxyurea, cutaneous side effects

INTRODUCTION

L'hydroxyurée est composée d'une molécule d'urée couplée à un radical hydroxyle. Elle inhibe la ribonucléotide réductase, un enzyme indispensable à la réplication de l'ADN au cours de la phase S¹.

Cette molécule est utilisée avec succès depuis plus de 40 ans dans le traitement d'affections myéloprolifératives, du mélanome métastatique et du psoriasis².

Depuis quelques années des effets secondaires ont été rapportés en particulier chez les patients qui subissent des traitements de longue durée³.

Récemment, plusieurs de ces effets secondaires ont été observés chez un de nos patients qui recevait de l'hydroxyurée depuis plus de 10 ans pour une thrombocytémie essentielle.

Un tel tableau clinique est rare. Il nous permettra de répertorier les effets secondaires cutanés liés à

l'hydroxyurée qui ont été observés ces dernières années.

CAS CLINIQUE

Patient de 77 ans atteint d'une maladie de Parkinson difficile à équilibrer (Prolopa®, Kemadrin®, Amantan®) et traité depuis 1991 pour une thrombocytémie essentielle par de l'hydroxyurée à des doses croissantes (152 à 200 mg/jour) de façon à maintenir ses plaquettes entre 400 et 500.000/mm³.

Depuis 1992, le patient présente des kératoses actiniques du visage. Celles-ci se sont multipliées lentement et ont nécessité une cryothérapie répétée.

En juin 2000, une lésion croûteuse du bord de la narine est apparue.

La biopsie a confirmé le diagnostic clinique de carcinome spinocellulaire. La tumeur a été complètement éradiquée par une radiothérapie.

En septembre 2001, une aphte géante de la langue est apparue. Cette lésion extrêmement douloureuse a résisté aux différents traitements locaux et a nécessité une hospitalisation pour pallier aux difficultés d'alimentation.

Elle n'a disparu qu'après l'administration de thalidomide et la réduction de la dose d'hydroxyurée.

En 2002, après un épisode d'œdème, un ulcère douloureux de la malléole externe gauche s'est développé en quelques jours (Figure). Cet ulcère croûteux était entouré d'une peau scléreuse blanchâtre identique à l'image clinique de l'atrophie blanche ou vasculite livédoïde. Plusieurs frottis bactériologiques sont restés négatifs. Le traitement par hydroxyurée a été arrêté à ce moment.

Le patient a également présenté en juillet 2002 une tumeur kératosique du sourcil gauche qui a évoqué le diagnostic de carcinome spinocellulaire. Une biopsie s'est révélée impossible en raison du taux élevé des plaquettes.

La lésion a spontanément régressé en quelques semaines après l'arrêt de l'hydroxyurée.



Figure : Ulcère de la malléole externe gauche chez un patient recevant de l'hydroxyurée depuis de nombreuses années pour une thrombocythémie essentielle.

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

L'hydroxyurée, un agent cytostatique qui bloque la cellule en phase S, est utilisée depuis plusieurs dizaines d'années dans le traitement d'affections myéloprolifératives, du mélanome et du psoriasis (Tableau 1).

Les complications cutanées de l'hydroxyurée sont bien documentées⁴⁻¹² (Tableau 2).

Notre patient a présenté successivement trois de ces complications : aphtes de la muqueuse buccale, kératoses actiniques et ulcère de jambe.

L'apparition d'ulcérations buccales au cours d'un traitement par hydroxyurée a été décrite dans deux publications^{7,8}. Il s'agit donc d'une complication rare. Leur étiologie est obscure et ne semble liée ni à la dose quotidienne ni à la dose cumulée dans le cadre d'un traitement de longue durée.

Les ulcères de jambes secondaires au traitement par l'hydroxyurée ont été observés plus fréquemment. Ces ulcères ont un aspect clinique qui évoque la vasculite livédoïde (Tableau 3). Ils sont douloureux. En général, ils apparaissent 2 à 3 ans après le début du traitement. Parfois, le patient présente des antécédents d'ulcère.

Trois hypothèses, non mutuellement exclusives, ont été proposées pour expliquer l'apparition de ces ulcérations.

L'inhibition de la synthèse et de la réparation de l'ADN dans les cellules basales de l'épiderme joue un rôle en inhibant le renouvellement cellulaire et en fragilisant l'épiderme.

Tableau 1 : Indications du traitement par l'hydroxyurée.

- Leucémie myélocytaire chronique
- Mélanome métastatique (plus rarement autres tumeurs solides)
- Anémie à cellules falciformes
- Psoriasis
- Infection à VIH
- Thrombocythémie essentielle
- Maladie de Vaquez

Tableau 2 : Complications cutanées du traitement par l'hydroxyurée.

Apparition rapide

- Xérose cutanée
- Hyperpigmentation diffuse
- Pigmentation de la muqueuse buccale
- Pigmentation unguéale en bande
- Eruption érythémato-squameuse du visage, des mains et des pieds (dermato-myosite like)
- Kératodermie palmo-plantaire
- Eruption lichénoïde

Apparition lente

- Ulcères de jambe
- Aphtes buccales
- Kératoses actiniques et carcinome spinocellulaire

Tableau 3 : Aspects cliniques des ulcères de jambe au cours du traitement par hydroxyurée.

- Traitement de longue durée (de 2 à 5 ans)
- Œdème des jambes
- Localisation en général au niveau d'une malléole parfois la face antérieure du tibia
- Peau périulcéreuse scléreuse et purpurique comme dans la vasculite livédoïde
- Souvent (mais pas systématiquement) antécédents d'ulcère de jambe
- Parfois secondaire à un microtraumatisme

L'examen histologique des lésions de longue durée montre parfois des vaisseaux sanguins dont la paroi est épaissie et entourée d'une substance fibrinoïde. Une vasculopathie occlusive est donc possible mais son origine est mystérieuse.

Enfin l'hydroxyurée provoque une macroérythrose chez presque tous les patients. Celle-ci diminue la plasticité des globules rouges qui ne circulent plus correctement dans les petits vaisseaux sanguins ce qui pourrait induire une anoxie cutanée¹³.

Les kératoses actiniques sont probablement liées à l'effet cumulé de l'exposition solaire et d'une immunosuppression iatrogène bien que l'action immunosuppressive de l'hydroxyurée ne soit pas bien documentée.

Un effet mutagène direct sur les cellules épidermiques a également été suggéré¹².

En conclusion, la plupart des effets secondaires de l'hydroxyurée apparaissent après un traitement de plusieurs années. Cette longue latence explique que la relation entre les lésions cutanées et le traitement n'est pas toujours établie. Elle explique également que ces complications ne s'observent pas chez les patients atteints de mélanome métastatique traités par hydroxyurée et rarement chez les patients psoriasiques dont les cures d'hydroxyurée sont courtes et espacées de plusieurs mois.

BIBLIOGRAPHIE

1. Boyd AS, Neldner KH : Hydroxyurea therapy. J Am Acad Dermatol 1991 ; 25 : 518-24
2. Donehower RC : An overview of the clinical experience with hydroxyurea. Semin Oncol 1992 ; 19 (Suppl) : 11-9

3. Sigal M, Crickx B, Blanchet P, Perron J, Simony J, Belaïch S : Lésions cutanées induites par l'utilisation au long cours de l'hydroxyurée. Ann Dermatol Venereol 1984 ; 111 : 895-900
4. Chaine B, Maria-Grazia N, Girot R, Aractingi S : Cutaneous adverse reactions to hydroxyurea in patients with sickle cell disease. Arch Dermatol 2001 ; 137 : 467-70
5. Cohen AD, Hallel-Halevy D, Hatskelzon L, Peretz E, Halevy S : Longitudinal melanonychia associated with hydroxyurea therapy in a patient with essential thrombocytosis. J Eur Acad Dermatol Venereol 1999 ; 13 : 137
6. Varma S, Lanigan SW : Dermatomyositis-like eruption and leg ulceration caused by hydroxyurea in a patient with psoriasis. Clin Exp Dermatol 1999 ; 24 : 164-6
7. Norhaya MR, Cheong SK, Ainoon O, Hamidah NH : Painful oral ulcers with hydroxyurea therapy. Singapore Med J 1997 ; 38 : 283-4
8. Paleri V, Lindsey L : Oral ulcers caused by hydroxyurea. J Laryngol Otol 2000 ; 114 : 976-7
9. Best PJ, Daoud MS, Pittelkow MR, Pettitt RM : Hydroxyurea-leg ulceration in 14 patients. Ann Intern Med 1998 ; 128 : 29-32
10. Weinlich G, Schuler G, Greil R, Kofler H, Fritsch P : Leg ulcers associated with long-term hydroxyurea therapy. J Am Acad Dermatol 1998 ; 39 : 372-4
11. Sireix ME, Debure C, Baudot N *et al* : Leg ulcers and hydroxyurea. Forty-one cases. Arch Dermatol 1999 ; 135 : 818-20
12. Callot-Mellot C, Bodemer C, Chosidow O *et al* : Cutaneous carcinoma during long term hydroxyurea therapy : a report of 5 cases. Arch Dermatol 1996 ; 132 : 1395-7
13. Velez A, Garci-Aranda JM, Moreno JC : Hydroxyurea-induced leg ulcers : is macroerythrocytosis a pathogenic factor ? J Eur Acad Dermatol 1999 ; 12 : 243-4

Correspondance et tirés à part :

M. HEENEN
Hôpital Erasme
Service de Dermatologie
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles

Travail reçu le 25 novembre 2002 ; accepté dans sa version définitive le 7 novembre 2005.