



**HAL**  
open science

## Essai contrôlé de l'iloprost et du rt-PA dans le traitement des gelures graves

Benoît Cheguillaume

► **To cite this version:**

Benoît Cheguillaume. Essai contrôlé de l'iloprost et du rt-PA dans le traitement des gelures graves. Médecine humaine et pathologie. 2011. dumas-00618697

**HAL Id: dumas-00618697**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00618697>**

Submitted on 17 May 2012

**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.

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER  
FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année 2011

N° d'ordre :

**ESSAI CONTRÔLÉ DE L'ILOPROST ET DU RT-PA DANS LE  
TRAITEMENT DES GELURES GRAVES**

**THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE**

**DIPLÔME D'ÉTAT**

Monsieur CHEGUILLAUME Benoît  
Né le 21 Avril 1979 à RENNES (35)

**THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE  
GRENOBLE\***

Le 21 Juin 2011

**DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :**

**Monsieur le Professeur Patrick CARPENTIER**

**Président du jury**

**Monsieur le Professeur François BECKER**

**Monsieur le Professeur François MOUTET**

**Monsieur le Docteur Emmanuel CAUCHY**

**Directeur de thèse**

*\*La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER  
**FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE**

Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

**Doyen** : Monsieur le Professeur B. SELE

**Vice-Doyen** : Monsieur le Professeur JP. ROMANET

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

<b>ALBALADEJO</b>	Pierre	ANESTHESIE - REANIMATIONS
<b>ARVIEUX- BARTHELEMY</b>	Catherine	CLINIQUE DE CHIRURGIE ET DE L'URGENCE
<b>BACONNIER</b>	Pierre	BIostatISTIQUES ET INFORMATIQUE MEDICALE SANTÉ PUBLIQUE
<b>BAGUET</b>	Jean-Philippe	CARDIOLOGIE / HYPERTENSION ARTÉRIELLE
<b>BALOSSO</b>	Jacques	RADIOTHERAPIE CANCÉROLOGIE
<b>BARRET</b>	Luc	MÉDECINE LÉGALE
<b>BAUDAIN</b>	Philippe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
<b>BEANI</b>	Jean-Claude	DERMATOLOGIE-VENERÉOLOGIE
<b>BENHAMOU BERGER</b>	Pierre Yves François	ENDOCRINO DIABÉTO CANCÉROLOGIE
<b>BLIN</b>	Dominique	CHIRURGIE CARDIAQUE
<b>BOLLA</b>	Michel	CANCÉROLOGIE
<b>BONAZ</b>	Bruno	HEPATO-GASTRO- ENTEROLOGIE
<b>BOSSON</b>	Jean-Luc	SANTÉ PUBLIQUE
<b>BOUGEROL</b>	Thierry	PSYCHIATRIE
<b>BRAMBILLA</b>	Elisabeth	ANATOMIE & CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>BRAMBILLA</b>	Christian	PNEUMOLOGIE
<b>BRICHON</b>	Pierre-Yves	CHIRURGIE VASCULAIRE ET THORACIQUE
<b>BRIX</b>	Muriel	CHIR. MAXILLO-FACIALE

<b>CAHN</b>	Jean-Yves	CANCEROLOGIE
<b>CARPENTIER</b>	Patrick	MEDECINE VASCULAIRE
<b>CARPENTIER</b>	Françoise	SAMU
<b>CESBRON</b>	Jean-Yves	IMMUNOLOGIE
<b>CHABARDES CHABRE</b>	Stephan Olivier	Neurochirurgie ENDOCRINOLOGIE
<b>CHAFFANJON</b>	Philippe	CHIRURGIE THORACIQUE, VASCULAIRE ET ENDOCRINIENNE
<b>CHAVANON</b>	Olivier	CHIRURGIE CARDIAQUE
<b>CHIQUET</b>	Christophe	OPHTALMOLOGIE
<b>CHIROSSEL</b>	Jean-Paul	ANATOMIE
<b>CINQUIN</b>	Philippe	SANTE PUBLIQUE
<b>COHEN</b>	Olivier	DELEGATION - HC FORUM (création entreprise)
<b>COUTURIER CRACOWSKI</b>	Pascal Jean-Luc	GERIATRIE Laboratoire de Pharmacologie
<b>DE GAUDEMARIS</b>	Régis	MEDECINE & SANTE DU TRAVAIL
<b>DEBILLON</b>	Thierry	PEDIATRIE
<b>DEMATTEIS DEMONGEOT</b>	Maurice Jacques	Clinique de Médecine légale et d'Addictologie SANTE PUBLIQUE
<b>DESCOTES</b>	Jean-Luc	CLINIQUE UROLOGIE POLE 6 DIGIDUNE
<b>ESTEVE</b>	François	Dir. Equipe 6 U836 - ID17 /ESRF Grenoble Institut des Neurosciences
<b>FAGRET</b>	Daniel	CLINIQUE DE MEDECINE NUCLEAIRE POLE 13 IMAGERIE
<b>FAUCHERON</b>	Jean-Luc	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE ET DE L'URGENCE POLE 6 DIGIDUNE
<b>FAVROT</b>	Marie Christine	DPT DE BIOLOGIE INTEGREE / CANCEROLOGIE POLE 14 BIOLOGIE
<b>FERRETTI</b>	Gilbert	CLINIQUE RADIOLOGIE & IMAGERIE MEDICALE POLE 13 IMAGERIE
<b>FEUERSTEIN</b>	Claude	GIN
<b>FONTAINE</b>	Eric	CLINIQUE NUTRITION ARTIFICIELLE POLE 7 MED. AIGÛE & COMMUNAUTAIRE
<b>FRANCOIS</b>	Patrice	DPT DE VEILLE SANITAIRE POLE 17 SANTE PUBLIQUE
<b>GARNIER</b>	Philippe	
<b>GAUDIN</b>	Philippe	CLINIQUE DE RHUMATOLOGIE POLE 11 APPAREIL LOCOMOTEUR GERIATRIE CHISSE

<b>GAY</b>	Emmanuel	CLINIQUE NEUROCHIRURGIE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
<b>GRIFFET</b>	Jacques	Chirurgie infantile CLINIQUE ENDOCRINO-DIABETO- NUTRITION
<b>HALIMI</b>	Serge	POLE 6 DIGIDUNE
<b>HOMMEL</b>	Marc	CLINIQUE DE NEUROLOGIE POLE 10 PSYCHIATRIE & NEUROLOGIE
<b>JOUK</b>	Pierre-Simon	DEPARTEMENT GENETIQUE ET PROCREATION POLE 9 COUPLE/ENFANT
<b>JUVIN</b>	Robert	CLINIQUE DE RHUMATOLOGIE POLE 11 APPAREIL LOCOMOTEUR & GERIATRIE CHISSE
<b>KAHANE</b>	Philippe	CLINIQUE DE NEUROLOGIE POLE 10 PSYCHIATRIE & NEUROLOGIE
<b>KRACK</b>	Paul	CLINIQUE DE NEUROLOGIE POLE 10 PSYCHIATRIE & NEUROLOGIE
<b>KRAINIK</b>	Alexandre	CLINIQUE NEURORADIOLOGIE & IRM POLE 13 IMAGERIE
<b>LANTUEJOUL</b>	Sylvie	DEPARTEMENT D'ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES PÔLE 14 BIOLOGIE
<b>LE BAS</b>	Jean-François	CLINIQUE NEURORADIOLOGIE & IRM POLE 13 IMAGERIE
<b>LEBEAU</b>	Jacques	CLINIQUE CHIR. MAXILLO-FACIALE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
<b>LECCIA</b>	Marie-Thérèse	CLINIQUE DERMATOLOGIE- VENEREOLOGIE- PHOTOBIOLOGIE ET ALLERGOLOGIE POLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE
<b>LEROUX</b>	Dominique	DEPARTEMENT BIOLOGIE ET PATHOLOGIE DE LA CELLULE POLE 14 BIOLOGIE
<b>LEROY</b>	Vincent	CLINIQUE D'HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE POLE 6 DIGIDUNE
<b>LETOUBLON</b>	Christian	CLINIQUE CHIRURGIE DIGESTIVE & URGENCE POLE 6 DIGIDUNE
<b>LEVERVE</b>	Xavier	LABORATOIRE THERAPEUTIQUE UFR BIOLOGIE BAT 72 UJF BP 53X
<b>LEVY</b>	Patrick	PHYSIOLOGIE POLE 12 REEDUCATION & PHYSIOLOGIE
<b>LUNARDI</b>	Joël	BIOCHIMIE ADN- POLE 9 COUPLE/ENFANT

<b>MACHECOURT</b>	Jacques	CLINIQUE DE CARDIOLOGIE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
<b>MAGNE</b>	Jean-Luc	CLINIQUE CHIRURGIE VASCULAIRE & THORACIQUE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
<b>MAITRE</b>	Anne	Médecine du travail EPSP/DPT DE BIOLOGIE INTEGREE - POLE 14 BIOLOGIE
<b>MASSOT</b>	Christian	CLINIQUE MEDECINE INTERNE POLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE
<b>MAURIN</b>	Max	DEPARTEMENT DES AGENTS INFECTIEUX / BACTERIOLOGIE POLE 14 BIOLOGIE
<b>MERLOZ</b>	Philippe	CLINIQUE CHIR. ORTHOPEDIE TRAUMATOLOGIE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
<b>MORAND</b>	Patrice	DPT DES AGENTS INFECTIEUX / VIROLOGIE POLE 14 BIOLOGIE
<b>MORO-SIBILOT</b>	Denis	PNEUMOLOGIE PHTISIOLOGIE BUREAU HD11
<b>MOUSSEAU</b>	Mireille	ONCOLOGIE MEDICALE POLE 5 CANCEROLOGIE
<b>MOUTET</b>	François	CHIR. PLASTIQUE ET RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE
<b>PASSAGIA</b>	Jean-Guy	ANATOMIE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
<b>PAYEN DE LA GARANDERIE</b>	Jean-François	CLINIQUE REANIMATION POLE 2 ANESTHESIE-REANIMATION
<b>PELLOUX</b>	Hervé	DEPARTEMENT DES AGENTS INFECTIEUX PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE POLE 14 BIOLOGIE
<b>PEPIN</b>	Jean-Louis	CLINIQUE PHYSIOLOGIE SOMMEIL & EXERCICE - POLE 12 REEDUCATION & PHYSIOLOGIE
<b>PERENNOU</b>	Dominique	CLINIQUE MPR POLE 12 REEDUCATION & PHYSIOLOGIE
<b>PERNOD</b>	Gilles	CLINIQUE DE MEDECINE VASCULAIRE- POLE PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE - POLE 8
<b>PIOLAT</b>	Christian	Clinique de chirurgie infantile
<b>PISON</b>	Christophe	CLINIQUE PNEUMOLOGIE POLE 7 MEDECINE AIGÛE & COMMUNAUTAIRE
<b>PLANTAZ</b>	Dominique	CLINIQUE MEDICALE PEDIATRIQUE POLE 9 COUPLE/ENFANT

<b>POLACK</b>	Benoît	DEPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PATHOLOGIE DE LA CELLULE POLE 14 BIOLOGIE
<b>POLLAK</b>	Pierre	NEUROLOGIE POLE 10 PSYCHIATRIE & NEUROLOGIE
<b>PONS</b>	Jean-Claude	CLINIQUE UNIVERSITAIRE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE POLE 9 COUPLE/ENFANT
<b>RAMBEAUD</b>	J Jacques	CLINIQUE UROLOGIE POLE 6 DIGIDUNE
<b>REYT</b>	Emile	CLINIQUE O.R.L. POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
<b>RIGHINI</b>	Christian	CLINIQUE O.R.L. POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
<b>ROMANET</b>	J. Paul	CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
<b>SARAGAGLIA</b>	Dominique	CLINIQUE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE POLE 11 APPAREIL LOCOMOTEUR & GERIATRIE CHISSE
<b>SCHAAL</b>	Jean-Patrick	CLINIQUE UNIVERSITAIRE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE POLE 9 COUPLE/ENFANT
<b>SCHMERBER</b>	Sébastien	CLINIQUE O.R.L. POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
<b>SEIGNEURIN</b>	Daniel	DPT ANATOMIE & CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES POLE 14 BIOLOGIE
<b>SELE</b>	Bernard	DPT GENETIQUE & PROCREATION POLE 9 COUPLE/ENFANT
<b>SESSA</b>	Carmine	CHIRURGIE THORACIQUE VASCULAIRE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
<b>STAHL</b>	Jean-Paul	CLINIQUE INFECTIOLOGIE POLE 7 MEDECINE AIGÛE & COMMUNAUTAIRE
<b>TIMSIT</b>	Jean-François	CLINIQUE REANIMATION MEDICALE POLE 7 MED. AIGUE & COMMUNAUTAIRE
<b>TONETTI</b>	Jérôme	CLINIQUE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE POLE 11 APPAREIL LOCOMOTEUR & GERIATRIE CHISSE
<b>TOUSSAINT</b>	Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE POLE 14 BIOLOGIE
<b>VANZETTO</b>	Gérald	CLINIQUE DE CARDIOLOGIE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
<b>VUILLEZ</b>	Jean-Philippe	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE

<b>ZAOUI</b>	Philippe	CLINIQUE NEPHROLOGIE POLE 6 DIGIDUNE
<b>ZARSKI</b>	Jean-Pierre	CLINIQUE HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE POLE 6 DIGIDUNE
<b>BLIN</b>	Dominique	
<b>BOLLA</b>	Michel	
<b>GARNIER</b>	Philippe	
<b>MOREL</b>	Françoise	
<b>SEIGNEURIN</b>	Jean-Marie	

# REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Patrick Carpentier qui me fait l'honneur de présider ce travail,

À Monsieur le Professeur François Moutet dont la participation à ce jury est un privilège,

À Monsieur le Professeur François Becker dont la présence dans ce jury est un honneur,

Au Docteur Emmanuel Cauchy pour sa patience au cours de ce long chemin, son amour de la recherche et tout ce qu'il a pu offrir aux patients victimes du froid qui ont eu la chance de croiser son chemin, mais aussi pour sa passion communicative de la montagne,

Au Docteur Éric Chetaille, pour son investissement et son aide précieuse tout au long de ce long périple,

À toutes les victimes sportives de gelures qui ont participé à cette étude, puissent ces résultats leur permettre de continuer à vivre pleinement leur passion,

À mes parents à qui je dois tout, pour leur présence et leur soutien inconditionnel au cours de ces très longues années d'études,

À mon frère Arnaud, ma sœur Solenn, qui ont toujours été là, aux rayons de soleil Théa et Nils, à Fabien,

À mes grand-mères, mes vraies racines, parties un peu trop tôt pour me voir devenir « toubib »,

À mon médecin traitant le Docteur Lebrun grâce et à cause de qui je me suis décidé il y a 27 ans à me consacrer à ce beau métier,

À mes Maîtres les Docteurs Jean Richard, Pierre Chaon, Jean-Baptiste Delay, Jean-Noël Giraud mais surtout au Docteur Nino Pêcheur pour son style et l'ensemble de son œuvre,

À Pierre-Yves, pour sa subtilité légendaire, et surtout en route pour de nouvelles aventures... À Morel, à Mathilde, aux Musset, au Jeanson et à tous ceux pour qui l'expression «Tranquillement Soutenir Sa Thèse» a un sens. Puisse l'avenir nous apporter encore plein de beaux moments passés à dormir dans des duvets trempés. À Clémence, José, Guy, Julien et Arthur pour toute la chaleur qu'ils savent nous apporter dans ces moments là,

À mes amis bretons dont les pantalons ont usé les bancs de la Faculté de Rennes à mes côtés, Samuel, Ludovic, Ronan, POB, Anna Vari et tous les autres,

À Marie et Vincent, tout simplement parce que je les kiffe, à Adeline pour ses mollets, à Magali parce qu'elle sait toujours être là, à numéro 1 et à Manu pour ce qu'ils sont, aux annéciens : Ben, Augustin et Philippe les vrais Tanguy de la médecine, Anne Laure, Myriam, Guérolé, Élise et tous les autres,

Aux Chambériens: Claire « promis je te rappelle » Bouteville, Anne « viens nous chercher on est au Delta » Maruejols, Jéjé « LVP » Lemar, et tous les autres,

À la fine équipe des grimpeurs annéciens, Hélène la chef des mots, Alex, Fred, Gaëlle, Greg et Lara, Fab et tous les autres,

À tous ceux dont j'ai eu la chance de faire la connaissance aux 4 coins du monde, surtout Solenn, Francky «one shot» Legal et leurs grumelles, aux conducteurs de taxis brousse, 4x4, ricksaws, navettes très spéciales, embarcations vermoulues et autres catapultes infernales qui ont su me faire visiter leurs beaux pays, de Nosy Hara à Hyder, de Yangshuo à Rocky Harbour, de Kaikura à Akureyri. À tous ceux que je compte bien rencontrer dans d'autres coins encore plus paumés et dans des véhicules encore plus déglingués.

# TABLE DES MATIÈRES

<b>TITRE / RÉSUMÉ / MOTS CLEFS.....</b>	<b>13</b>
<b>TITLE / ABSTRACT / KEYWORDS.....</b>	<b>14</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>15</b>
1. Sur le plan physiopathologique	15
2. Sur le plan paraclinique	16
3. Sur le plan pronostique	17
<i>Tableau 1 Nouvelle classification des gelures</i>	<b>18</b>
<i>Tableau 2 Probabilité d'amputation en fonction du niveau d'extension de la lésion initiale</i>	<b>19</b>
4. Sur le plan thérapeutique	19
<b>I. MATÉRIELS ET MÉTHODES.....</b>	<b>22</b>
<b>A. Profil de l'étude.....</b>	<b>22</b>
1. Type d'étude	22
2. Considérations éthiques	22
<b>B. Patients.....</b>	<b>22</b>
1. Critères d'inclusion	22
2. Critères d'exclusion	23
3. Profil de la population	23
<b>C. Protocole de traitement.....</b>	<b>24</b>
1. Inclusion des patients	24
2. Randomisation et groupes de traitement	24
<i>Tableau 3 Protocole iloprost</i>	<b>25</b>
<i>Tableau 4 rt-PA : Protocole GUSTO</i>	<b>26</b>
3. Autres traitements	26
<b>D. Critères de jugement.....</b>	<b>27</b>
1. Réalisation de la scintigraphie au Technetium 99m	27
2. Critère principal de jugement : « l'unité de mesure est le patient »	28
3. Premier critère secondaire de jugement : « l'unité de mesure est le doigt/orteil »	28
4. Autres critères secondaires de jugement	28
<b>E. Recueil des données.....</b>	<b>29</b>
<b>F. Analyse statistique.....</b>	<b>29</b>

1. Étude par patient	29
2. Étude par doigt/orteil	30
<i>Tableau 5 Résumé synoptique du protocole</i>	31
<b>II. RÉSULTATS.....</b>	<b>32</b>
<b>A. Étude par patient.....</b>	<b>32</b>
1. Caractéristiques de la population	32
<i>Tableau 6 Étude par patient : Caractéristiques de la population</i>	32
2. Résultats	33
<i>Tableau 7 Étude par patient : Probabilité d'amputation pour un patient ayant présenté au moins une gelure grave en fonction du traitement reçu et du stade le plus grave</i>	33
<b>B. Étude par doigt/orteil.....</b>	<b>34</b>
1. Caractéristiques de la série	34
<i>Tableau 8 Étude par doigt/orteil : Probabilité d'amputation d'un doigt/orteil gelé en fonction du traitement reçu et du stade de la gelure</i>	35
2. Étude globale	35
3. Étude par doigt/orteil selon le stade	36
4. Étude par doigt/orteil selon le délai	37
<i>Tableau 9 Étude par doigt/orteil : Probabilité d'amputation d'un doigt/orteil gelé en fonction du traitement reçu et du délai, tous stades confondus</i>	37
5. Étude séparée orteils et doigts	38
<i>Tableau 10 Étude par doigt/orteil : Probabilité d'amputation en fonction du traitement reçu et de la localisation au pied ou à la main, tous stades confondus</i>	38
<b>C. Effets indésirables.....</b>	<b>39</b>
1. Effets vasomoteurs de l'iloprost	39
2. Complications hémorragiques	39
<b>D. Résultats globaux.....</b>	<b>39</b>
<b>III. DISCUSSION.....</b>	<b>41</b>
<b>A. Prostaglandines.....</b>	<b>41</b>
<b>B. Thrombolyse.....</b>	<b>42</b>
1. Publications	42
<i>Tableau 11 Utilisation de la thrombolyse dans 3 Burn Centers américains</i>	43
2. Comparaison à nos résultats	44
3. Complications	45
4. Importance du délai	46

<b>IV. LIMITES.....</b>	<b>47</b>
<b>V. PERSPECTIVES.....</b>	<b>49</b>
<b>VI. PROTOCOLE DE TRAITEMENT PROPOSÉ.....</b>	<b>50</b>
<b>A. À l'arrivée aux urgences.....</b>	<b>50</b>
1. Si le patient ne présente plus de lésion de gelure visible	50
2. Si le patient présente une lésion initiale persistante	50
<b>B. Après réchauffement et classification des gelures.....</b>	<b>51</b>
1. Lésion(s) de stade 1 uniquement	51
2. Lésion la plus grave de stade 2	51
3. Au moins une lésion de stade 3, 4 ou 5 : HOSPITALISATION	51
<i>Tableau 12 Protocole de traitement proposé</i>	53
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>54</b>
<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>56</b>
<b>ANNEXE 1 Formulaire d'information.....</b>	<b>61</b>
<b>ANNEXE 2 Formulaire de consentement.....</b>	<b>63</b>
<b>ANNEXE 3 Étude par patient : résultats de l'étude «bras iloprost».....</b>	<b>64</b>
<i>Tableau 7bis Étude par patient : Probabilité d'amputation pour un patient ayant présenté au moins une gelure grave en fonction du traitement reçu (groupes B et C réunis dans le « bras iloprost ») et du stade le plus grave</i>	64
<b>ANNEXE 4 Étude par doigt/orteil : résultats de l'étude stades 3 et 4 uniquement.....</b>	<b>65</b>
<i>Tableau 8bis Étude par doigt/orteil : Probabilité d'amputation d'un doigt/orteil gelé en fonction du traitement reçu et du stade de la gelure : tous stades confondus ou uniquement stades 3 et 4</i>	65
<i>Tableau 9bis Étude par doigt/orteil : Probabilité d'amputation d'un doigt/orteil gelé en fonction traitement reçu et du délai, uniquement pour les stades 3 et 4</i>	65
<i>Tableau 10bis Étude par doigt/orteil : Probabilité d'amputation en fonction du traitement reçu et de la localisation au pied ou à la main, uniquement pour les stades 3 et 4</i>	66
<b>ANNEXE 5 PLANCHES COULEUR Schémas et photographies des différents stades de gelures.....</b>	<b>67</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS.....</b>	<b>69</b>
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE.....</b>	<b>70</b>

## **TITRE : Essai contrôlé de l'iloprost et du rt-PA dans le traitement des gelures graves**

**RÉSUMÉ :** De nombreux traitements ont été proposés dans la prise en charge des gelures. Aucun n'a fait la preuve de son efficacité au cours d'études prospectives randomisées. Les traitements conventionnels associent réchauffement rapide, aspirine et vasodilatateurs périphériques mais donnent des résultats décevants pour les gelures graves. La physiopathologie incite à considérer deux traitements basés l'un sur un analogue de la prostacycline (iloprost), l'autre sur l'utilisation d'un thrombolytique (rt-PA).

Nous avons réalisé une étude prospective contrôlée de 1996 à 2008 aux Hôpitaux du Pays du Mont Blanc, portant sur 47 patients présentant, après protocole de réchauffement rapide, une gelure dépassant l'IPD. Chacun a bénéficié d'un traitement par aspirine associé soit au buflomédil, soit à l'iloprost, soit à l'iloprost et au rt-PA.

Le risque d'amputation dans le groupe traité par buflomédil est de 60%. Il est significativement inférieur dans les groupes iloprost (0%) et iloprost + rt-PA (19%) ( $p < 0,001$  et  $< 0,03$  test de Fisher).

Ces résultats sont confirmés si l'on considère séparément chaque gelure selon sa gravité, pour des délais de prise en charge  $\leq 12h$ ,  $\leq 24h$ , ou  $\leq 48h$ , et selon la localisation au pied ou à la main. Nos résultats ne nous permettent cependant pas de confirmer ou d'infirmer un effet additif du rt-PA lorsqu'il est associé à l'iloprost.

Nous recommandons donc de traiter tous les patients victimes de gelures graves par l'association aspirine + iloprost. L'adjonction de rt-PA doit être discutée collégalement au cas par cas pour les lésions dépassant la MP, pris en charge dans les 48h maximum et dans le strict respect des contrindications médicales et traumatiques.

**MOTS CLEFS :** Gelure, traitement des gelures, gelures graves, pathologie liée au froid, buflomédil, analogue de la prostacycline, iloprost, thrombolyse, rt-PA, amputation.

## **TITLE : A Controlled Trial of a Prostacyclin and rt-PA in the Treatment of Severe Frostbite**

**ABSTRACT :** Many alternatives have been proposed for the treatment of frostbites. None has been assessed in prospective randomized trials. Conventional treatment often associates rapid rewarming, aspirin and alpha-adrenergic vasodilators but have disappointing results in severe frostbite cases. The pathophysiology incites to study two treatments: one based on the use of a prostacyclin analogue (iloprost) and the other based on thrombolytic therapy with rt-PA.

Between 1996 and 2008 we randomly assigned 47 patients suffering, after rapid rewarming protocol, from at least one lesion concerning more than the whole distal phalanx.

Each received for 8 days a treatment by aspirin associated with buflomedil, or with iloprost, or with iloprost + rt-PA.

The risk of amputation in the buflomedil group was 60%. It was significantly lower in the iloprost group (0%) and iloprost + rt-PA group (19%). ( $p < 0,001$  and  $p < 0,03$  respectively, by Fisher's exact test).

Those results were confirmed when frostbitten digits were studied independently, according to the severity (stages 3 and 4), the amount of time since rewarming  $\leq 12h$ ,  $\leq 24h$  or  $\leq 48h$  and the localization of the frostbite (feet or hands). However, our results do not rule out a possible positive effect of rt-PA when associated with iloprost.

On the basis of these results, we recommend that in the treatment of severe frostbite a combination of aspirin and prostacyclin should be used. The addition of rt-PA should be considered on a case-by-case basis, depending on the severity of injury (at least stage 4 frostbite), the presence of any medical or traumatic contraindications, and the amount of time passed since rewarming.

**KEYWORDS :** frostbite, treatment of frostbite, severe frostbite, cold injury, buflomedil, prostacyclin analogue, iloprost, thrombolytic therapy, rt-PA, amputation.

# INTRODUCTION

La gelure est une lésion localisée causée par l'action directe du froid au cours d'une exposition plus ou moins longue à une température inférieure à 0°C [1]. La séméiologie associe le plus souvent une cyanose persistante et des phlyctènes plus ou moins nécrotiques dont l'étendue fait le pronostic.

Plusieurs facteurs favorisent l'apparition des gelures : la température extérieure, le vent qui augmente la perte convective, l'humidité (conduction), la gêne à la circulation (vêtements trop serrés, fractures déplacées), l'état d'hydratation de la victime, l'hypoxie, la polyglobulie d'altitude et la qualité de l'équipement. Enfin, tous les hommes ne sont pas égaux devant la gelure; les facteurs de risque classiques sont les acro-syndromes, mais on peut également retenir les connectivites, le tabagisme, le diabète et surtout les gelures antérieures.

## **1. Sur le plan physiopathologique, 3 phases doivent être distinguées [2] :**

### *a. Phase primaire : refroidissement et action du gel*

À cette phase, la clinique est pauvre, essentiellement marquée par un aspect livide et froid des tissus atteints (*Annexe 5 photo 1*). L'anesthésie induite par le froid la rend indolore.

L'organisme soumis au froid présente une vasoconstriction périphérique dont l'importance dépend de l'intensité du froid et du tonus vasomoteur de l'individu. Cette vasoconstriction artérielle et veineuse avec détournement sanguin par les anastomoses artério-veineuses et fermeture des sphincters pré-capillaires entraîne une diminution du gradient de perfusion capillaire et l'apparition de phénomènes locaux de stagnation, d'hyperviscosité, d'hypoxie et d'acidose. Souvent consécutive à l'agression mécanique des cristaux extracellulaires, la cause de la mort cellulaire peut également être intracellulaire par l'aboutissement du phénomène de déshydratation et de recristallisation, qui peut être limité par le réchauffement rapide en faisant fondre les cristaux avant qu'ils n'augmentent de taille [3].

### *b. Phase secondaire : réchauffement et nécrose progressive*

Cliniquement, c'est la phase la plus riche (œdème, phlyctènes, nécrose), elle débute dès la phase de réchauffement et est caractérisée par la démarcation de la lésion initiale, grise, cyanosée, peu sensible au toucher. Quand la gelure atteint les extrémités, elle évolue de manière centripète et remonte de la pulpe vers la racine des membres. Cette lésion initiale persiste 12 à 24 heures avant l'apparition des phlyctènes. Absentes lors des gelures superficielles, les phlyctènes peuvent être hématiques, séro-hématiques voire hémorragiques quand les gelures sont plus graves. Elles sont parfois volumineuses et compressives. Elles peuvent apparaître dès la douzième heure et persister plusieurs jours. En l'absence d'excision chirurgicale, elles finissent par se rompre spontanément.

Sur le plan physiopathologique, c'est le début de la nécrose secondaire progressive : L'hyperhémie locale réactionnelle entraîne l'activation leucocytaire et plaquettaire et la libération de cytokines, de radicaux et de thromboxane A2 par la voie de l'acide arachidonique. Ce syndrome d'ischémie-reperfusion [4] aboutit en quelques heures à une thrombose et à un arrêt complet de la microcirculation.

### *c. Phase tardive : les lésions définitives*

C'est une phase lente et progressive qui peut prendre plusieurs semaines. Les tissus revascularisés se réorganisent et cicatrisent alors que les tissus dévitalisés évoluent lentement vers la gangrène sèche en se démarquant du reste par un sillon d'élimination (*Annexe 5 photo 7*). Les lésions sont alors irréversibles, et si le traitement n'est débuté qu'à ce stade, les résultats sont décevants.

## **2. Sur le plan paraclinique, la scintigraphie au technetium 99m est un excellent examen d'évaluation du pronostic :**

Proposé par de nombreux auteurs [5,6], cet examen a été validé aux Hôpitaux du Pays du Mont Blanc comme étant l'examen complémentaire de référence. Il ne doit pas être effectué de manière trop précoce (J2) car il peut être faussement rassurant si les lésions de nécrose progressive n'ont pas eu le temps de s'installer. La scintigraphie se déroule en deux temps avec une phase précoce ou tissulaire et une phase tardive ou osseuse (à 3 heures). C'est cette

phase tardive qui présente une excellente corrélation entre l'absence de fixation osseuse et le niveau d'amputation à prévoir [7]. (*Annexe 5 photo 8*)

D'autres examens ont été proposés :

**L'angiographie** (*Annexe 5 photo 9*) est un examen invasif utilisé dans l'évaluation des gelures par certaines équipes américaines [22,23], mais nécessite plateau technique adapté et opérateur entraîné.

L'application de **l'Imagerie par Résonance Magnétique** aux gelures a été peu étudiée jusqu'à ce jour [8]. Une étude a récemment été réalisée par le Service de Radiologie de l'Hôpital Universitaire de Genève. Les séquences d'inversion récupération et d'Angiographie par Résonance Magnétique (*Annexe 5 photo 10*) ont montré leur intérêt, respectivement dans la détection de l'œdème médullaire et de l'occlusion vasculaire, sans que l'injection de produit de contraste ne semble apporter d'informations supplémentaires.

Basé sur le principe du doppler, **le laser doppler imager** (*Annexe 5 photo 11*) propose d'y associer l'imagerie, permettant de reproduire une cartographie de l'état de perfusion des tissus périphériques et pourrait avoir sa place comme critère d'évaluation précoce dans les gelures.

### **3. Sur le plan pronostique, l'analyse rétrospective d'une importante série de gelures graves prises en charge aux Hôpitaux du Mont Blanc a permis d'établir une nouvelle classification [9] :**

Cette étude permis de valider deux nouveaux critères d'évaluation précoce autorisant un pronostic précis dès le deuxième jour d'évolution : la *topographie initiale des lésions* et *l'aspect de la scintigraphie osseuse* à J2.

#### *a. L'évaluation topographique de la lésion initiale*

Elle permet de décider de l'attitude à adopter devant une gelure en fonction de son extension initiale. Cette évaluation se fait après réchauffement rapide dans de l'eau à 38° C pendant une heure avec perfusion IV de 400mg de buflomédil et de 250mg d'aspirine. On

distingue 4 stades selon l'extension proximale de la lésion résiduelle. (*tableau 1*). Schémas et photographies des différents stade sont présentés dans l'*annexe 5 (photos 2, 3, 4 et 5)*.

**Tableau 1 Nouvelle classification des gelures**

	<b>Stade 1</b>	<b>Stade 2</b>	<b>Stade 3</b>	<b>Stade 4</b>
<b>Extension de la lésion initiale après réchauffement rapide</b>	Absence de lésion initiale	Lésion initiale sur la phalange distale	Lésion initiale sur la phalange intermédiaire et/ou proximale	Lésion initiale sur le métacarpe/métatarse et au dessus
<b>Scintigraphie osseuse à J2</b>	Inutile	Hypofixation	Zones de non fixation sur les doigts/orteils	Zones de non fixation sur le métacarpe/métatarse et au dessus
<b>Pronostic à J2</b>	Pas d'amputation, pas de séquelles	Amputation tissulaire, atteinte des phanères	Amputation osseuse digitale, séquelles fonctionnelles	Amputation des membres, séquelles importantes, +/- sepsis et amputation en urgence

### *b. Nouvelle classification*

Elle est utile pour la prise en charge initiale en milieu extra-hospitalier (expéditions lointaines), mais également en milieu hospitalier. Dès J0, cette table donne un pronostic approximatif suffisant pour traiter et orienter la victime en se basant uniquement sur le niveau d'extension centripète de la lésion initiale.

Elle indique aussi la nécessité ou non de pratiquer une scintigraphie osseuse à J2 afin d'évaluer exactement le niveau d'amputation à prévoir. (*tableau 1*)

Plusieurs semaines étaient auparavant nécessaires pour permettre au chirurgien de se prononcer. En dehors de l'attente, qui était le plus souvent mal supportée par le patient, l'amputation précoce était difficile à entreprendre sans argument paraclinique. Comme le montre le *tableau 2*, si la lésion initiale ne s'étend pas au-delà de la phalange la plus distale, le risque d'amputation est proche de zéro et l'hospitalisation n'est pas nécessaire.

**Tableau 2 Probabilité d'amputation en fonction du niveau d'extension de la lésion initiale**

	<b>Extension de la lésion initiale (après réchauffement)</b>	<b>Probabilité d'amputation (%)</b>
<b>Main</b>	Carpe	100
	Métacarpe	100
	Phalange proximale	83
	Phalange intermédiaire	39
	Phalange distale	1
<b>Pied</b>	Tarse	100
	Métatarse	98
	Phalange proximale	60
	Phalange intermédiaire	23
	Phalange distale	0

**4. Sur le plan thérapeutique, les données physiopathologiques doivent guider le traitement :**

Il faut réchauffer, lutter contre le vasospasme, l'hyperviscosité, la thrombose et l'inflammation.

*a. Réchauffement rapide*

Le traitement le plus simple et le plus efficace, dès que l'environnement le permet, est le réchauffement rapide [10,11] immédiat dans de l'eau à 38°C, additionnée d'un antiseptique doux (Bétadine). Ce traitement doit pouvoir être effectué en refuge ou au camp de base lors d'une expédition. A partir de ce moment, le regel doit être évité à tout prix. [2]

*b. Traitements médicamenteux*

De nombreux traitements médicamenteux ont été proposés dans le traitement des gelures, et c'est la physiopathologie de la phase secondaire de nécrose progressive qui offre les meilleures pistes thérapeutiques :

**L'aspirine** inhibe de façon irréversible et totale l'activation des plaquettes et est donc administrée le plus tôt possible à la dose anti-agrégante de 250mg par jour.

La plupart des équipes rapportent l'efficacité des **vasodilatateurs périphériques**. Le buflomédil (Fonzylane) [12,13], la pentoxifylline (Torental) [14,15] et le naftidrofuryl (Praxilène) ont été utilisés avec des résultats parfois contradictoires [13]. Le buflomédil était utilisé de manière conventionnelle par de nombreuses équipes en France [1] comme à l'étranger [16] mais son récent retrait du marché par l'AFSSAPS pose actuellement le problème de sa disponibilité en France.

**Plusieurs prostaglandines** ont été étudiées dans le traitement des gelures [17,18]. Analogue stable de la prostacycline (PGI<sub>2</sub>), l'iloprost (Iloméline) combine inhibition des activations plaquettaire et leucocytaire, inhibition de la libération de facteurs cytotoxiques, activation de la fibrinolyse, effet cyto-protecteur et puissante vasodilatation. En agissant à tous les stades de la phase de réchauffement et de nécrose progressive il apparaît comme la molécule idéale [19].

**Les thrombolytiques** activent la transformation du plasminogène en plasmine qui exerce une action protéolytique sur la fibrine des caillots mais aussi sur le fibrinogène circulant. L'effet recherché est la lyse de la fibrine du thrombus pathologique consécutif à la gelure [20] au prix d'un risque hémorragique lié à la fibrinolyse du clou hémostatique. L'activateur tissulaire du plasminogène ou rt-PA (Actilyse ou altéplase) lyse plus rapidement le caillot que les thrombolytiques de première génération. Plusieurs études rétrospectives américaines publiées ces 10 dernières années ont évalué ces traitements dans la prise en charge des gelures avec des résultats prometteurs [21,22,23].

### *c. Autres approches*

D'autres types d'approche ont été proposés : blocage sympathique chirurgical [24,25] ou médicamenteux [26,27], oxygénothérapie hyperbare [28,29] et stimulation neurospinale [30]. Aucun n'a cependant révolutionné les protocoles de traitement en place.

**Environ 80 patients gelés sont traités chaque année aux Hôpitaux du Pays du Mont Blanc. Une quinzaine d'entre eux seulement présente des gelures graves dépassant l'IPD (stades 3 et 4), pour lesquelles le traitement conventionnel associant réchauffement rapide, aspirine et buflomédil mène le plus souvent à l'amputation [9]. Iloprost et rt-PA semblent être deux molécules intéressantes pour ces patients sans qu'aucune étude prospective randomisée à grande échelle n'ait été réalisée pour évaluer leur rapport bénéfice/risque et démontrer leur efficacité.**

**Depuis 1990, 126 patients victimes de gelures graves ont été pris en charge aux Hôpitaux du Pays du Mont Blanc et ont bénéficié soit d'un traitement conventionnel par buflomédil, soit d'une ou des deux nouvelles thérapeutiques que représentent l'iloprost et le rt-PA. Parmi eux, 47 ont fait l'objet entre 1996 et 2008 d'une étude prospective randomisée dont l'objectif était de démontrer et d'évaluer l'intérêt de l'iloprost et du rt-PA dans le traitement des gelures graves.**

# I. MATÉRIELS ET MÉTHODES

## A. Profil de l'étude

### 1. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude prospective randomisée contrôlée avec bénéfice thérapeutique direct en comparant 3 groupes : un groupe recevant le buflomédil, un groupe recevant l'iloprost et un groupe recevant l'association iloprost + rt-PA.

Le choix de n'étudier le rt-PA qu'en association avec l'iloprost était motivé d'une part par la nécessité d'obtenir un « bras iloprost » d'effectif et de puissance statistique plus importants, et d'autre part par la volonté de rechercher un effet additif du rt-PA lorsqu'il est ajouté à l'iloprost.

### 2. Considérations éthiques

L'étude a été soumise et approuvée par le Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale de Rhône-Alpes.

Une information écrite a été fournie aux patients détaillant le médicament administré, les investigations à subir, ainsi que les risques et inconforts qui pourraient résulter des traitements. (*annexe 1*)

Un formulaire de consentement a également été rempli par tous les patients. (*annexe 2*)

## B. Patients

### 1. Critères d'inclusion

Sont inclus les patients présentant une *gelure distale grave*.

La *gelure distale grave* est définie [9] par la présence, après réalisation du traitement d'urgence conventionnel associant réchauffement rapide dans l'eau à 38°C pendant 1h, aspirine 250mg IVD et buflomédil 400mg IV sur 1h, d'au moins un orteil ou un doigt présentant au moins une phalange intégralement cyanosée. Ceci correspond aux gelures stades 3 et 4 de la nouvelle classification des gelures. (*tableau1*)

## **2. Critères d'exclusion**

Sont exclus :

- les patients présentant une pathologie ou un traitement associé contraindiquant l'utilisation de l'aspirine, du buflomédil, de l'iloprost ou du rt-PA
- les patients victimes d'un traumatisme secondaire important associé
- les patients victimes d'une hypothermie modérée ou profonde associée
- les patients mineurs sans autorisation du tuteur légal
- les patients dont l'état psychologique ne permet pas une observance et une surveillance correctes du traitement.

## **3. Profil de la population**

Les sujets étaient âgés de 18 à 55 ans (âge moyen 33,1 ans), 44 hommes (93%) pour 3 femmes (7%) de 15 nationalités différentes.

Parmi ces patients, 4 (8,5%) avaient déjà subi des gelures, 3 (6,4%) fumaient, 2 (4,2%) souffraient d'un syndrome de Raynaud et aucun n'était diabétique.

La grande majorité, soit 45 patients (95,7%) ont subi les gelures au cours d'activités sportives, au dessus de 2000m pour 42 (93%) d'entre eux.

Parmi ces patients 29 (61,7%) ont gelé au moins un doigt, 33 (70,2%) au moins un orteil et 15 (31,9%) présentaient des gelures combinées des pieds et des mains.

Ceci représentait un total de 407 gelures de stades 2 et plus, 183 (45,0%) doigts pour 224 (55,0%) orteils.

La gelure la plus grave était de stade 3 pour 36 (76,5%) des patients, stade 4 pour 10 (21,3%) d'entre eux. Seul un patient avait été inclus alors que la relecture de son dossier ne révélait que des gelures de stade 2 qui n'ont pas nécessité in fine d'amputation.

Le délai de prise en charge correspond au délai entre le premier réchauffement (au refuge ou à l'arrivée à l'hôpital) et l'entrée dans le protocole. Sur les 47 patients, 31 (66,0%) ont été pris en charge dans les 12 premières heures, 39 (83%) dans les 24 premières heures et 6 (12,8%) au delà de 48 heures.

## **C. Protocole de traitement**

### **1. Inclusion des patients**

Dès leur arrivée à l'hôpital, tous les patients victimes de gelures bénéficient d'un protocole de réchauffement rapide des extrémités gelées dans un bain à remous d'eau à 38° additionnée d'antiseptique doux pendant 1h. Le traitement médical initial, commun aux trois groupes comporte l'injection de 250mg d'aspirine en IVD et de buflomédil 400mg IV sur 1h. La volémie est corrigée en fonction de l'hématocrite et la vaccination antitétanique est contrôlée.

**Les patients ne présentant après réchauffement que des gelures de stades 1 et 2** (cyanose ne dépassant pas l'IPD) sont exclus de l'étude et un traitement symptomatique est entrepris.

**Les patients présentant au moins une gelure grave (stade 3 ou 4)** et ne présentant pas de critères d'exclusion sont inclus dans l'étude.

### **2. Randomisation et groupes de traitement**

Les patients inclus sont ensuite répartis entre les différents groupes A, B et C suivant les instructions du Service de Pharmacologie Clinique du CHU d'Amiens, joint par téléphone 24 heures sur 24 et qui est le seul à détenir la liste de randomisation.

#### *a. Groupe A*

Le premier groupe (groupe A) reçoit chaque jour de J1 à J7 une injection IV de buflomédil 400mg sur une heure, et une injection d'aspirine 250mg IVD.

La surveillance consiste en une mesure biquotidienne de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque.

### *b. Groupe B*

Le second groupe de traitement (groupe B) reçoit dès l'inclusion une injection d'iloprost 0,5 à 2ng.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> en IVSE sur 6h avec adaptation par palier selon le protocole décrit dans le *tableau 3*.

De J1 à J7, le patient reçoit chaque jour une injection d'iloprost selon le même protocole, suivie 6h plus tard d'une injection d'aspirine 250mg IVD.

**Tableau 3 Protocole iloprost**

	<b>Pousse seringue électrique</b>	<b>Dilution</b>	<b>Concentration</b>
		1 ampoule de 0,5 ml (0,05 mg) dans 24 ml EPPI	0,002 mg.ml <sup>-1</sup>
<b>J0</b>	<p><b>Administration au pousse seringue électrique :</b></p> <p>Régler le débit sur 1 ml.h<sup>-1</sup> pendant 30 min, puis augmenter par palier de 1 ml.h<sup>-1</sup> toutes les 30 min, jusqu'au maximum :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• de 3 ml.h<sup>-1</sup> pour les patients de 50 kg</li> <li>• de 4 ml.h<sup>-1</sup> pour les patients &lt; 75 kg</li> <li>• de 5 ml.h<sup>-1</sup> pour les patients de ≥ à 75 kg.</li> </ul> <p>Mesure de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque à chaque palier. En cas d'apparition d'effets vasomoteurs gênants, repasser au palier précédent. Après normalisation, reprendre le cours du protocole.</p> <p>Effets vasomoteurs : céphalées, tachycardie, palpitations, nausées, vomissements, érythème facial.</p> <p>Le débit optimal est le débit maximal engendrant des effets vasomoteurs tolérables. Il est poursuivi jusqu'à la 6<sup>ème</sup> heure du traitement.</p>		
<b>J1 et J2</b>	Répéter ce protocole les 3 premiers jours du traitement.		
<b>J3 à J7</b>	<p>Mettre d'emblée au débit optimal en fonction du poids du patient et de la tolérance</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sans dépasser 3 ml.h<sup>-1</sup> pour les patients de 50kg</li> <li>• sans dépasser 4 ml.h<sup>-1</sup> pour les patients &lt; 75kg</li> <li>• sans dépasser 5 ml.h<sup>-1</sup> pour les patients ≥ à 75kg.</li> </ul>		

### c. Groupe C

Le troisième groupe (groupe C) reçoit dès l'inclusion une injection de rt-PA selon le protocole GUSTO (*tableau 4*) sous surveillance scopée suivie 30 min plus tard d'une injection d'iloprost selon le même protocole que le groupe B.

De J1 à J7 le traitement et les modalités de surveillance sont identiques au groupe B.

**Tableau 4 rt-PA : Protocole GUSTO**

	Pousse seringue électrique	Dilution	Concentration
		50mg dans 50mL EPPI	1mg.mL <sup>-1</sup>
<b>Bolus</b>	15mg		
<b>T0 à T30min</b>	0,75mg.kg <sup>-1</sup> de poids corporel sans dépasser 50mg		
<b>T30 à T90min</b>	0,5mg.kg <sup>-1</sup> de poids corporel sans dépasser 35mg La dose totale sur 90min ne doit pas dépasser 100mg		

### 3. Autres traitements

Les AINS (en dehors de l'aspirine), les anticoagulants, les médicaments contrindiqués avec le buflomédil, d'iloprost ou le rt-PA sont contrindiqués.

Les soins associés sont communs aux trois groupes : Les parties gelées sont surélevées tant que persiste l'œdème (une semaine). En dehors du bain initial, on évite les bains au cours du séjour. Les pansements secs sont quotidiens et utilisent des interfaces hydro-colloïdes additionnées de sulfadiazine et/ou d'acide hyaluronique.

Les premiers gestes chirurgicaux se limitent à la ponction/excision des phlyctènes surtout lorsqu'elles sont volumineuses, constrictives et/ou surinfectées. Ils sont réalisés entre le troisième et le cinquième jour, le plus souvent sous anesthésie générale pour effectuer un brossage chirurgical.

Les traitements antibiotiques ne sont prescrits qu'en cas de surinfection (amoxicilline et acide clavulanique).

## **D. Critères de jugement**

Le travail statistique a été divisé en deux parties utilisant respectivement le patient et le doigt/orteil (« digit » en anglais) comme unité de mesure. Les critères de jugement reposent sur les résultats de la scintigraphie osseuse au Technetium 99m.

### **1. Réalisation de la scintigraphie au Technetium 99m**

Toutes les scintigraphies ont été réalisées au Service d'Imagerie du Centre Hospitalier de Bonneville à l'aide d'une Anger Gamma Camera à très haute résolution (Sophic camera DSXR) utilisant comme radio-traceur le sodium hydroxyméthylène diphosphonate associé au  $^{99m}\text{Tc}$  pertechnate ( $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP). Les pieds et les mains sont mis au contact du détecteur. Chaque acquisition est effectuée sur matrice au format 256x256 pixels collectant une moyenne de 300000 points. Les faces palmaire et dorsale de chaque extrémité sont étudiées et développées sur film. Seuls les clichés pris à la phase osseuse (180 min après l'injection) sont intimement corrélés au pronostic et donc utilisés dans le protocole.

L'interprétation des images, initialement réalisée par le radiologue n'ayant pas connaissance du traitement, est répétée par deux médecins au cours de l'étude. Le niveau de fixation est évalué pour chaque phalange par comparaison avec la densité de fixation de l'ulna ou de la fibula.

Chaque patient a ainsi bénéficié d'une première scintigraphie (BS1) J2 ou J3 répétée 5 jours plus tard (BS2). Seuls les résultats de la seconde scintigraphie ont été utilisés dans l'étude.

Selon l'étude réalisée aux Hôpitaux du Pays du Mont Blanc en 2000 [7], la scintigraphie BS2 effectuée à la phase osseuse présente en effet une Valeur Prédictive Positive proche de 100% (VPP=0,99) (probabilité d'amputation en cas de défaut sur BS2). **La présence d'un défaut de radio-traceur sur BS2 à la phase osseuse définit donc de manière précise et précoce la nécessité d'amputation et son niveau à prévoir.**

De la même manière, la Valeur Prédictive Négative est proche de 100% (VPN=0,99), (probabilité de sauvetage de la phalange en cas d'absence de défaut sur BS2). **L'absence de défaut de radio-traceur sur BS2 à la phase osseuse permet donc de considérer le doigt comme sauvé.**

## **2. Critère principal de jugement : « l'unité de mesure est le patient »**

Le critère principal de jugement est *la présence sur la scintigraphie BS2 à la phase osseuse, chez un patient présentant au moins une gelure grave, d'un défaut scintigraphique sur BS2 à la phase osseuse pour au moins un doigt/orteil*, témoignant chez ce patient de la nécessité de recourir in fine à une amputation au moins.

## **3. Premier critère secondaire de jugement : « l'unité de mesure est le doigt/orteil »**

Le premier critère secondaire de jugement est *la présence pour un doigt/orteil gelé, d'un défaut scintigraphique sur BS2 à la phase osseuse* témoignant de la nécessité de recourir in fine à son amputation au moins partielle.

## **4. Autres critères secondaires de jugement**

Tout au long du traitement, *la survenue des effets indésirables vasomoteurs* classiques de l'iloprost a été évaluée chez les 32 patients des groupes B et C, de même que leur nature (céphalées, tachycardie, palpitations, nausées, vomissements ou érythème facial).

Pour chaque patient ayant présenté l'un au moins de ces effets indésirables, a été évaluée *la nécessité ou non d'adapter la posologie (passage au palier inférieur, tableau 3) ou d'arrêter le traitement.*

*La survenue de complications hémorragiques loco-régionales ou systémiques* a été évaluée pour la totalité des 47 patients, tous ayant reçu de l'aspirine et une partie le traitement par iloprost ou iloprost + rt-PA.

## **E. Recueil des données**

Les données ont été recueillies en analysant le contenu des cahiers d'observation remplis lors de l'hospitalisation des patients.

Le stade initial des gelures a été contrôlé en étudiant les schémas remplis dans ces cahiers et/ou les photographies prises systématiquement à la sortie du bain.

La recherche d'une preuve radiologique ou photographique du résultat final en terme d'amputation a été effectuée pour tous les patients et obtenue pour 40 d'entre eux, confirmant dans tous les cas les résultats prévus par la scintigraphie BS2.

## **F. Analyse statistique**

L'analyse est réalisée en collaboration avec le Service de Pharmacologie du CHU d'Amiens à l'aide du logiciel statistique SAS.

Pour analyser ces variables qualitatives dont les effectifs sont parfois égaux à zéro, nous utilisons l'exact test de Fisher, les différences étant considérées comme significatives pour un  $p < 0,05$ .

Deux études sont menées en parallèle :

### **1. Étude par patient**

La première partie de l'étude statistique utilise comme unité de base le patient et comme critère de jugement l'existence d'un défaut scintigraphique sur au moins un doigt/orteil (critère principal de jugement).

Ces variables qualitatives sont exprimées en *pourcentage de patients ayant à subir au moins une amputation après avoir gravement gelé au moins un doigt/orteil en fonction du traitement utilisé et du stade de gelure le plus grave présenté.*

Randomisation des traitements et indépendance de l'unité patient permettent de garantir une parfaite indépendance des variables étudiées.

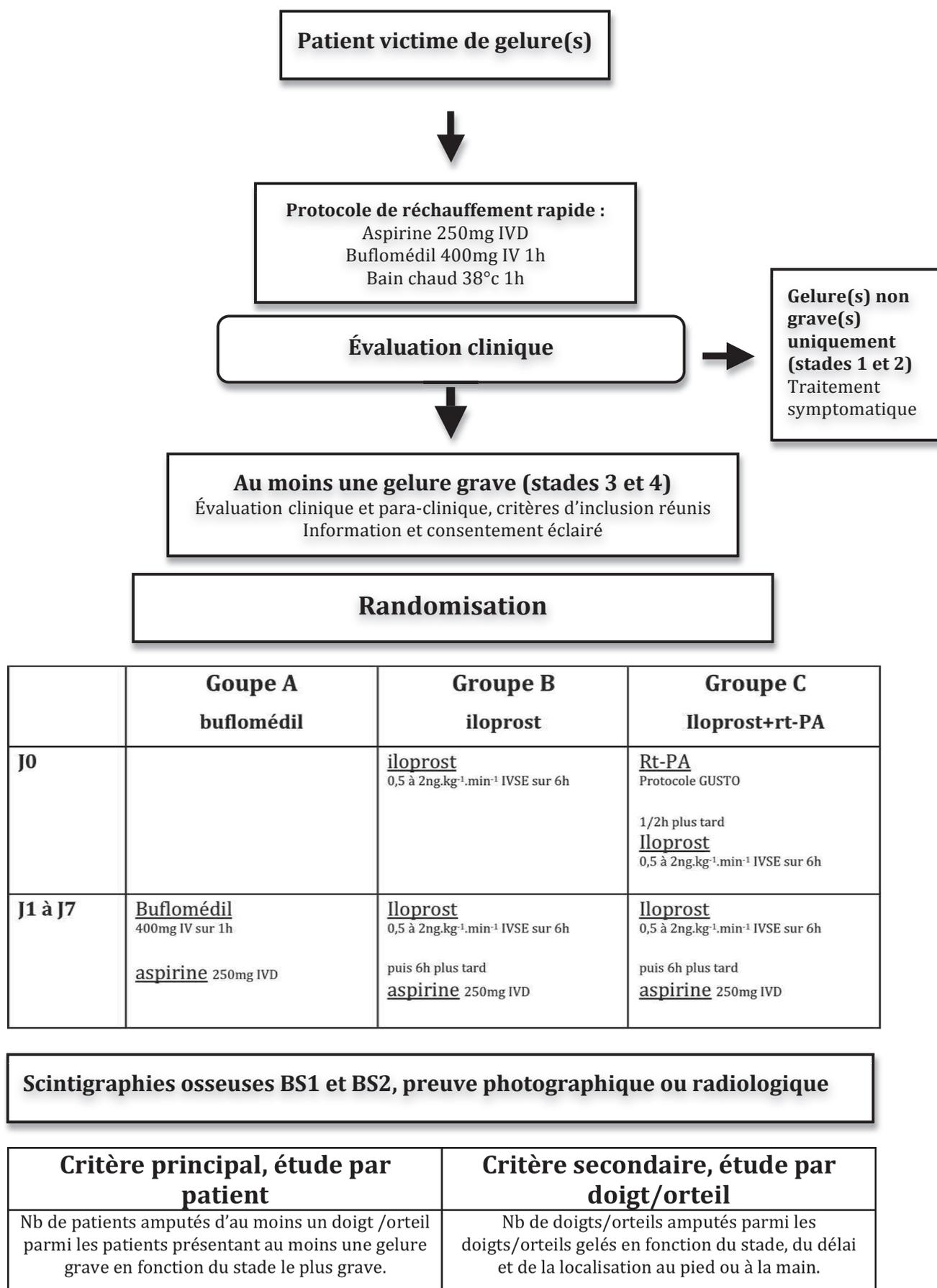
## **2. Étude par doigt/orteil**

La seconde partie de l'étude statistique utilise comme unité de base le doigt/orteil, et comme critère de jugement l'existence d'un défaut scintigraphique pour le doigt/orteil étudié.

Ces variables qualitatives sont exprimées en *pourcentage de doigts/orteils ayant à subir une amputation parmi les doigts ayant présenté une gelure en fonction du traitement utilisé, du stade de la gelure initiale, du délai de traitement et de la localisation au pied ou à la main.*

L'indépendance des variables est difficile à affirmer, les différentes gelures présentées par un même patient pouvant être considérées comme non indépendantes. Cette méthode d'analyse a cependant été utilisée dans une grande partie des études sur les gelures publiées à ce jour et permet d'augmenter l'effectif pour préciser les résultats de notre étude par patient.

**Tableau 5 Résumé synoptique du protocole**



## II. RÉSULTATS

### A. Étude par patient

#### 1. Caractéristiques de la population

L'étude concerne 47 patients repartis de manière homogène entre les différents groupes (15 patients pour le groupe A, 16 patients pour les groupes B et C).

L'âge moyen est similaire entre les différents groupes: 35,4 ans (groupe A), 29,3ans (groupe B) et 34,7ans (groupe C).

La répartition homme/femme est différente dans le groupe A du fait du faible effectif féminin.

**Tableau 6 Étude par patient : Caractéristiques de la population**

	<b>Tous groupes</b>	<b>Groupe A</b>	<b>Groupe B</b>	<b>Groupe C</b>
<b>Nb de patients</b>	47	15	16	16
<b>Âge moyen</b>	33,1	35,4	29,3	34,7
<b>Sexe</b> (Homme/Femme)	42/3	12/3	16/0	16/0
<b>Localisation gelures n (%)</b>				
Pieds	33 (70,2)	9 (60,0)	15 (93,7)	9 (56,5)
Mains	29 (61,7)	8 (53,3)	9 (56,2)	12 (75,0)
Pieds et mains	15 (31,9)	2 (13,3)	8 (50,0)	5 (31,2)
<b>Délai de prise en charge n (%)</b>				
≤12h	31 (66,0)	6 (40,0)	11 (68,7)	14 (87,5)
≤24h	39 (83,0)	10 (66,7)	15 (93,7)	14 (87,5)

Comme le montrent les *tableaux 6 et 7*, trois éléments diffèrent entre les groupes :

Le délai de prise en charge est statistiquement inférieur dans les groupes B et C, respectivement inférieur ou égal à 12h pour 68,8% et 87,5% des patients, contre 40,0% pour le groupe A (66,0% pour l'ensemble des groupes). (*tableau 6*)

La gravité des gelures semble plus importante dans le groupe C par rapport aux groupes A et B. 37,5% (6 sur 16) des patients du groupe C présentent au moins une gelure de stade 4 contre respectivement 13,3% (2 patients sur 15) et 12,5% (2 patients sur 16) pour les groupes A et B. (tableau 7)

Les patients des groupes B et C présentent plus fréquemment l'association de gelures des pieds et des mains. Respectivement 50,0% et 31,2% des patients des groupes B et C versus 13,3% des patients du groupe A. (tableau 6)

## 2. Résultats

**Tableau 7 Étude par patient : Probabilité d'amputation pour un patient ayant présenté au moins une gelure grave en fonction du traitement reçu et du stade le plus grave**

	Tous stades de gelures		Stade 2 max*		Stade 3 max		Stade 4 max	
	Patient gelé	Patient amputé	Patient gelé	Patient amputé	Patient gelé	Patient amputé	Patient gelé	Patient amputé
	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)
<b>Tous groupes</b>	47	12 (25,5%)	1	0 (0,0%)	36	9 (25,0%)	10	3 (30,0%)
<b>Groupe A buflomédil</b>	15	9 (60,0%)	1	0 (0,0%)	12	7 (58,3%)	2	2 (100%)
<b>Groupe B iloprost</b>	16	0 (0,0%)	0	0	14	0 (0,0%)	2	0 (0,0%)
<b>Groupe C Iloprost+ rt-PA</b>	16	3 (18,7%)	0	0	10	2 (20,0%)	6	1 (16,7%)

\*Un patient inclus dans le groupe A s'est avéré après relecture du dossier ne présenter que des gelures de stade 2

Tous stades confondus (n=47), Traitement B vs Traitement A  $p < 0,001$ , C vs A  $p < 0,03$ , C vs B  $p > 0,11$ , (Fisher's exact test)

Tous stades confondus le risque d'amputation dans le groupe recevant le buflomédil est de 60,0% (9 patients amputés sur 15).

Ce risque chute à 0% (0 patients sur 16) dans le groupe recevant l'iloprost et à 18,7% (3 patients sur 16) dans le groupe recevant l'association iloprost + rt-PA. La différence est significative dans les deux cas (respectivement  $p < 0,001$  et  $p < 0,03$ ).

Il n'existe cependant pas de différence significative entre les groupes iloprost et iloprost + rt-PA ( $p > 0,11$ ).

*L'annexe 3* présente les résultats obtenus en étudiant les 32 patients du « bras iloprost » (groupes B et C réunis) par rapport aux 15 patients traités par buflomédil. Les résultats sont identiques ; le risque d'amputation est significativement inférieur dans le bras iloprost (9,4%) par rapport au groupe buflomédil (60%) ( $p < 0,001$ ).

**Associé ou non au rt-PA, l'iloprost améliore donc le pronostic des patients victimes de gelures graves par rapport au buflomédil.**

**L'étude ne nous permet en revanche pas de démontrer un bénéfice apporté par l'adjonction de rt-PA à l'iloprost.**

## **B. Étude par doigt/orteil**

### **1. Caractéristiques de la série**

L'étude concerne 183 doigts et 224 orteils ( $n=407$ ), repartis de manière homogène entre les différents groupes.

On note l'apparition d'un fort contingent de gelures de stade 2, toutes les gelures présentées par les patients inclus ayant été étudiées. Celles ci, de même que les gelures de stade 3 sont équitablement réparties entre les différents groupes. (*tableau 8*)

De la même manière que dans l'étude par patient, les gelures de stade 4 sont plus fréquentes dans le groupe C, 15,7% (25 doigts/orteils sur 159) contre respectivement 8,5% (9 sur 106) et 2,1% (3 sur 142) pour les groupes A et B. Quelque soit le groupe toutes les gelures de stade 4 sont localisées aux pieds. (*tableau 8*)

Les délais de prise en charge varient d'un groupe à l'autre, plus précoces dans le groupe C, pour lequel la prise en charge est  $\leq 12$ h dans 90,5% (144 sur 159) des cas contre

respectivement 45% (48 sur 106) et 55% (79 sur 142) pour les groupes A et B. Ces données sont confirmées si l'on s'intéresse aux délais  $\leq 24$ h et  $\leq 48$ h. (tableau 9)

**Tableau 8 Étude par doigt/orteil : Probabilité d'amputation d'un doigt/orteil gelé (digit with frostbite) en fonction du traitement reçu et du stade de la gelure**

	Tous stades		Stade 2		Stade 3		Stade 4		Stade 3 et 4	
	Digits with frostbite	Digits amputated								
	n	n (%)								
<b>Tous groupes</b>	407	47 (11,5%)	155	4 (2,6%)	215	31 (14,4%)	37	12 (32,4%)	252	43 (17,1%)
<b>Groupe A buflomédil</b>	106	42 (39,6%)	31	2 (6,5%)	66	31 (47,0%)	9	9 (100%)	75	40 (53,3%)
<b>Groupe B iloprost</b>	142	0 (0,0%)	64	0 (0,0%)	75	0 (0,0%)	3	0 (0,0%)	78	0 (0,0%)
<b>Groupe C Iloprost + rt-PA</b>	159	5 (3,1%)	60	2 (3,3%)	74	0 (0,0%)	25	3 (12,0%)	99	3 (3,0%)

## 2. Étude globale (tableau 8)

Tous stades confondus et quelque soit le délai de prise en charge, le risque d'amputation d'un doigt/orteil gelé traité par buflomédil est de 39,6%.

Ce risque chute à 0% (0 doigt/orteil sur 142) sous iloprost seul et 3,1% (5 sur 159) sous iloprost + rt-PA. La différence est significative ( $p < 0,001$ ) dans les deux cas.

Il n'existe cependant pas de différence significative entre les patients traités par iloprost seul et ceux traités par iloprost + rt-PA ( $p > 0,06$ ).

Ceci confirme les données de l'étude par patient, tous stades et délais confondus, le traitement par iloprost améliore le pronostic des gelures par rapport au traitement par buflomédil. L'adjonction de rt-PA à l'iloprost ne semble pas diminuer le risque d'amputation.

### 3. Étude par doigt/orteil selon le stade (*tableau 8*)

#### *a. Stade 2*

Si l'on étudie uniquement les gelures de stade 2, il n'existe en terme de risque d'amputation pas de différence significative entre les doigts/orteils traitées par buflomédil (6,5%), iloprost (0%) et iloprost + rt-PA (3,3%). ( $p > 0,05$  dans tous les cas)

L'iloprost ou l'association iloprost + rt-PA ne diminuent pas de manière significative le risque d'amputation des gelures de stade 2 par rapport au buflomédil.

#### *b. Stades 3 et 4 confondus*

Stades 3 et 4 confondus, le risque d'amputation d'un doigt/orteil gelé traité par buflomédil est de 53,3%. Il est significativement inférieur pour les doigts/orteils traités par iloprost (0%) et iloprost plus rTPA (3,0%) ( $p < 0,0001$  dans les deux cas) sans qu'il n'y ait de différence significative entre les groupes iloprost et iloprost+rt-PA ( $p > 0,26$ ).

Ces données confirment l'amélioration en terme de pronostic apportée par l'iloprost par rapport au buflomédil dans le traitement des gelures graves (stades 3 et 4) sans permettre de démontrer un bénéfice apporté par l'adjonction de rt-PA à l'iloprost.

#### *c. Stade 4*

C'est l'étude des gelures de stade 4 qui devrait permettre de conclure sur un bénéfice apporté par l'adjonction de rt-PA à l'iloprost. Les effectifs sont hélas ici trop faibles, inégalement répartis entre les différents groupes, ne concernent que les pieds et ne permettent de fait ni de confirmer ni d'infirmer un tel bénéfice.

#### 4. Étude par doigt/orteil selon le délai (*tableau 9*)

Les deux études par patient et par doigt/orteil montrent une certaine hétérogénéité entre les groupes en terme de délai de prise en charge, les patients traités par iloprost ou iloprost + rt-PA ayant statistiquement été traités plus précocement. Les résultats en fonction des délais  $\leq 12h$ ,  $\leq 24h$  et  $\leq 48h$  doivent permettre d'effacer ces différences.

**Tableau 9 Étude par doigt/orteil : Probabilité d'amputation d'un doigt/orteil gelé (digit with frostbite) en fonction du traitement reçu et du délai, tous stades confondus**

	TOUS STADES CONFONDUS							
	Tous délais		Délais $\leq 12h$		Délais $\leq 24h$		Délais $\leq 48h$	
	Digits with frostbite	Digits amputated						
	n	n (%)						
<b>Tous groupes</b>	407	47 (11,5%)	271	13 (4,8%)	356	35 (9,8%)	373	38 (10,2%)
<b>Groupe A buflomédil</b>	106	42 (39,6%)	48	11 (22,9%)	82	33 (40,2%)	82	33 (40,2%)
<b>Groupe B iloprost</b>	142	0 (0,0%)	79	0 (0,0%)	130	0 (0,0%)	142	0 (0,0%)
<b>Groupe C Iloprost + rt-PA</b>	159	5 (3,1%)	144	2 (1,4%)	144	2 (1,4%)	149	5 (3,4%)

##### *a. Délai inférieur ou égal à 12h*

Si l'on ne considère, pour tous les groupes, que les patients ayant été pris en charge dans les 12 premières heures après réchauffement, le risque d'amputation en cas d'utilisation de buflomédil est de 22,9%.

Ce risque passe à 0% pour les patients du groupe iloprost et à 1,4% pour les patients du groupe iloprost + rt-PA, la différence étant significative dans les deux cas ( $p < 0,001$ ), sans qu'il n'y ait de différence significative entre les traitements B et C ( $p > 0,54$ ).

### *b. Délai inférieur ou égal à 24h ou 48h*

De la même manière, pour les délais  $\leq 24h$  et  $\leq 48h$  il existe une diminution significative du risque d'amputation chez les patients des groupes iloprost et iloprost + rt-PA par rapport aux patients du groupe buflomédil ( $p < 0,001$  dans tous les cas).

Pour ces mêmes délais il n'existe pas de différence significative entre les groupes B et C (respectivement  $p = 0,5$  et  $p > 0,061$  pour les délais  $\leq 24h$  et  $\leq 48h$ ).

## **5. Étude séparée orteils et doigts (tableau 10)**

**Tableau 10 Étude par doigt/orteil : Probabilité d'amputation en fonction du traitement reçu et de la localisation au pied ou à la main, tous stades confondus**

	<b>Tous stades confondus</b>		
	<b>Nb de doigts/orteils gelés</b>	<b>Nb de doigts/orteils amputés</b>	<b>Pourcentage de doigts/orteils amputés</b>
<b>Doigts gelés</b>	<b>n=183</b>	<b>n=22</b>	<b>12,0%</b>
Groupe A Buflomédil	41	20	48,8%
Groupe B Iloprost	51	0	0,0%
Groupe C Iloprost + rt-PA	91	2	2,2%
<b>Orteils gelés</b>	<b>n=224</b>	<b>n=25</b>	<b>11,2%</b>
Groupe A Buflomédil	65	22	33,8%
Groupe B Iloprost	91	0	0,0%
Groupe C Iloprost + rt-PA	68	3	4,4%

Si l'on considère séparément orteils et doigts (tableau 10), le risque d'amputation quelque soit le traitement est de 12% (22/183) pour un doigt gelé versus 11,1% (25/224) pour un orteil gelé. Il n'existe pas de différence significative. ( $p > 0,8$ ).

Ceci reste vrai quelque soit le traitement suivi : traitement A (doigts 48,8% versus orteils 33,8%), traitement B (doigts 0% versus orteils 0%) et traitement C (doigts 2,2% versus orteils 4,4%). ( $p > 0,05$  dans tous les cas)

## **C. Effets indésirables**

### **1. Effets vasomoteurs de l'iloprost**

Sur les 32 patients ayant reçu l'iloprost, 17 (53,1%) ont présenté des céphalées, 8 (25%) des nausées, 5 (15,6%) des palpitations et 2 (6,2%) des vomissements.

Ces effets vasomoteurs, classiques chez les patients traités par iloprost (tableau 3), ont permis un traitement sans adaptation posologique chez 8 (25%) des 32 patients traités. Une adaptation posologique (passage au palier inférieur) s'est avérée nécessaire pour 10 (31,2%) d'entre eux. Sur les 32 traitements par iloprost entrepris, aucun (0%) n'a dû être arrêté avant son terme. 14 (43,6%) des patients n'ont en outre présenté aucun de ces effets indésirables.

### **2. Complications hémorragiques**

Chez les 16 patients ayant reçu le rt-PA (groupe C) comme chez les 31 autres patients (groupes A et B) aucune complication hémorragique loco-régionale ou systémique n'a été observée.

## **D. Résultats globaux**

**L'étude par patient permet d'affirmer qu'associé ou non au tr-PA, le traitement par iloprost améliore significativement le pronostic des patients victimes de gelures graves par rapport au traitement par buflomédil.**

**L'étude par doigt/orteil confirme ces résultats tous stades confondus ou uniquement pour les gelures graves (stades 3 et 4 confondus), que le délai de prise en charge soit inférieur ou égal à 12h, 24h ou 48h, et que la gelure soit localisée au pied ou à la main.**

**Aucune des deux études ne permet de confirmer ou d'infirmier un bénéfice apporté par l'ajout de rt-PA au traitement par iloprost.**

**Le pronostic des gelures de stade 2 est positif et inchangé quelque soit le traitement utilisé.**

**Les effets indésirables de l'iloprost sont fréquents mais bien tolérés, aucun n'ayant nécessité l'arrêt du traitement. Aucune complication hémorragique loco-régionale ou systémique n'a été observée chez les 47 patients traités.**

### III. DISCUSSION

#### A. Prostaglandines

Les publications étudiant l'intérêt des prostaglandines dans la prise en charge des gelures sont peu nombreuses.

L'effet du *limaprost*, analogue de la prostaglandine E1 a d'abord été étudié sur modèle animal par voie intra artérielle [17] et n'apporte un bénéfice qu'en cas de réchauffement lent. Les auteurs proposent donc son utilisation pour les patients n'ayant pas pu bénéficier de réchauffement rapide. Par la suite, l'effet du limaprost per os sur la température cutanée à haute altitude a été étudié par Saito et al. [18]. L'étude montre une augmentation de la température cutanée, ainsi qu'une accélération du réchauffement cutané après épreuve de refroidissement dans un bain d'eau froide qui pourraient faire de cette molécule un traitement prophylactique ou curatif de la gelure intéressant.

**Analogue stable de la prostaglandine I2, l'iloprost** agit à tous les stades de la phase de réchauffement. Cette molécule inhibe, en antagonisant le thromboxane A2, tous les niveaux et conséquences de l'activation plaquettaire et en particulier les phénomènes d'agrégation et d'adhérence à la paroi vasculaire. Elle inhibe l'activation leucocytaire et la libération de facteurs cytotoxiques et est cyto-protectrice [19]. Elle présente en outre un effet fibrinolytique [31], et est, par effet relaxant direct sur la fibre musculaire lisse l'un des vasodilatateurs les plus puissants du marché. Elle apparaît de fait comme la molécule idéale. En 98 une étude sur modèle animal [32] étudiant le rôle de l'inflammation dans les gelures montre qu'une diminution du ratio prostaglandine I2/thromboxane A2 pourrait être un des facteurs qui mène à la nécrose progressive. Groechening rapporte en 94 le cas de 5 patients présentant des gelures de deuxième et troisième degré traités par iloprost IV sur de longues périodes (14 à 42 jours) sans qu'aucune amputation n'ait été in fine nécessaire [19]. Notre étude corrobore ces résultats même si la classification des gelures utilisée n'est plus la même. Nos séries traitées par iloprost associé ou non au rt-PA présentent un risque d'amputation significativement réduit par rapport au traitement conventionnel, les effets indésirables sont fréquents mais

finalement bénins, ne nécessitant pour aucun des 32 patients traités (groupes B et C) l'arrêt du traitement.

**Au vu du rapport bénéfice/risque nous recommandons donc, en l'absence de contraindication, de traiter tous les patients présentant au moins une gelure de stade supérieur égal à 3 par l'association d'aspirine et d'iloprost.**

## **B. Thrombolyse**

### **1. Publications**

L'intérêt des thrombolytiques dans le traitement des gelures a été plus largement étudié. De nombreuses études [33] ont mis en évidence le rôle prépondérant de la thrombose micro-vasculaire dans les mécanismes physiopathologiques de la gelure. Les premières publications concernent l'utilisation de l'urokinase IA [34] et de la streptokinase IV [35] sur modèle animal. C'est Skolnick en 1992 [20] qui publie le premier sur l'utilisation du rt-PA pour 24 patients dont 4 présentent des gelures graves, un seul ayant finalement dû être amputé de trois doigts.

Plusieurs équipes américaines ont par la suite utilisé la scintigraphie ou l'angiographie comme examens para-cliniques d'évaluation initiale, offrant la possibilité de définir, avant même le début du traitement, les doigts/orteils à risque d'amputation. En 2005, une série de 19 patients traités en l'espace de 14 ans par rt-PA IV (6 patients) ou IA (13 patients) est publiée par Twomey et al. (*Minneapolis Burn Center*) [21]. Les résultats sont prometteurs, seuls 33 (19,0%) des 174 doigts/orteils considérés à risque lors de la scintigraphie initiale sont finalement amputés et l'étude montre une efficacité identique des voies IA et IV. En 2007, Bruen et al. [22] (*Salt Lake City Burn Center*) publient à leur tour à propos d'une série de 32 patients dont 6 traités par rt-PA IA. 6 (10,2%) des 59 doigts/orteils jugés à risque d'amputation lors de l'angiographie initiale sont finalement amputés dans le groupe thrombolysé, contre 41,4% ( $p < 0,05$ ) dans le groupe contrôle de 234 doigts/orteils. Les amputations réalisées sont en outre moins proximales (aucun des patients du groupe thrombolysé n'a subi d'amputation proximale versus 25% pour ceux du groupe contrôle). En 2009 une série de 66 patients traités ces 20 dernières années par différentes molécules

thrombolytiques (urokinase, rt-PA, reteplase et tenecteplase) est publiée par Jenabzadeh et al. (*St Paul Burn Center*) [23]. Les 2/3 des patients présentent une reperfusion complète à l'angiographie post-thrombolyse et 83% répondent au moins partiellement. Seuls 148 (30,7%) des 482 doigts/orteils jugés à risque sur l'angiographie initiale subissent finalement une amputation. Ces trois études sont même compilées en 2009 par Mohr et al. [36], le traitement thrombolytique permettant d'obtenir 73,9% de sauvetage (taux d'amputation 26,1%) pour les 715 doigts/orteils présentant un défaut sur la scintigraphie ou l'angiographie initiale (*tableau 11*).

Plusieurs case reports [37,38,39,40] rapportent des prises en charges similaires souvent couronnées de succès.

**Tableau 11 Utilisation de la thrombolyse dans 3 Burn Centers américains**

	<b>Examen para-clinique initial</b>	<b>Traitement (posologie, voie d'administration)</b>	<b>Nb de patients</b>	<b>Nb de doigts/orteils à risque</b>	<b>Nb amputations (pourcentage d'amputation)</b>
<b>Minneapolis (Twomey et al.) [21]</b>	Scintigraphie	Rt-PA ( <i>posologies variables, voie IA ou IV</i> )	19	174	33 (19,0%)
<b>Salt Lake City (Bruen et al.) [22]</b>	Angiographie	rt-PA ( <i>durée du traitement variable, voie IV</i> )	6	59	6 (10,2%)
<b>St. Paul (Jenabzadeh et al.) [23]</b>	Angiographie	Urokinase, rt-PA, reteplase, tecneplase ( <i>posologies variables, voie IA</i> )	66	482	148 (30,7%)
<b>Total (Mohr et al.) [36]</b>			91	715	187 (26,1%)

Ces trois études posent cependant le problème des critères d'inclusion. Le recrutement est très hétérogène, à l'image du groupe contrôle de l'étude de Bruen et al., qui comporte tous les patients non thrombolysés quelque soit la gravité et le délai de prise en charge. Un patient thrombolysé hors délai (après 24h) est même intégré a posteriori dans ce groupe.

De plus, le degré de gravité initiale, le délai de prise en charge et la localisation des gelures au pied ou à la main ne sont pas toujours considérés dans les études statistiques.

Les modalités de traitement sont variables d'une étude à l'autre et à l'intérieur même d'une série (tableau 11) : voie IV ou IA et posologies variables dans l'étude de Twomey et al., durée du traitement variable dans l'étude de Bruen et al., différentes molécules thrombolytiques utilisées pour Jenabzadeh et al..

Enfin et surtout, aucune de ces études n'est randomisée.

## 2. Comparaison à nos résultats

La comparaison de ces résultats avec ceux de nos groupes traités par iloprost ou iloprost + rt-PA est délicate. Les critères d'évaluation initiale et d'inclusion (para-cliniques pour les américains, cliniques dans notre étude), les protocoles de traitement et les caractéristiques de la population sont en effet très différents. Gelures stade 3 et stade 4 méritent d'être discutées séparément :

### *a. Gelures de stade 3*

**Pour les patients dont les gelures ne dépassent pas le stade 3, l'iloprost paraît être un traitement raisonnable et suffisant**, avec un taux d'amputation proche de zéro. Aucune des études américaines ne le prouve mais même si un tel résultat était obtenu pour les gelures de stade 3 avec la thrombolyse seule, le rapport bénéfice/risque resterait en faveur de l'iloprost.

### *b. Gelures de stade 4*

**La question des victimes de gelures de stade 4 est plus complexe.** En ne montrant pas d'amélioration du pronostic lors de l'adjonction de rt-PA au traitement par iloprost, les résultats de notre groupe iloprost + rt-PA pourraient paraître décevants. Ils ne contredisent cependant en rien les données américaines. Ces trois études comparaient le traitement par rt-PA seul à un traitement conventionnel d'ailleurs non précisé et probablement très hétérogène. Notre objectif concernant les thrombolytiques était tout autre : la recherche d'un effet additif du rt-PA lorsqu'il est associé à l'iloprost.

Le risque d'amputation dans notre série traitée par iloprost seul étant déjà de 0%, aucun effet additif ne pouvait être démontré. Cependant, aucun de nos patients ne présentait de gelure dépassant le poignet ou la cheville. Or le stade 4 présente justement la particularité d'être très hétérogène, regroupant des gelures pouvant remonter de la MP à la racine du membre... Au vu des résultats des trois études sus-citées, notamment celles comparant les angiographies pré et post-thrombolyse, nous pouvons supposer un effet additif du rt-PA dans

des atteintes très proximales pour lesquelles l'utilisation d'iloprost seul ne permettrait probablement pas d'éviter une amputation.

Ceci implique de considérer un stade de gelures « très graves » ou stade 5, fondé sur des considérations anatomiques. Poignet et cheville semblent être des limites logiques pour ce nouveau stade car leur atteinte laisse supposer la lésion d'importantes arcades vasculaires anastomotiques : *arcades palmaires superficielle et profonde de la main, arcade dorsale de la main* au membre supérieur, *arcades palmaire et dorsale du pied, cercle anastomotique péri-malléolaire* au membre inférieur. La préservation de ces réseaux anastomotiques, et a contrario leur atteinte auront très certainement une influence fondamentale sur la réponse au traitement et le pronostic. *L'annexe 5 présente un exemple de gelure de stade 5. (photo 6)*

Si nos résultats ne permettent actuellement pas de donner une réponse formelle quant à l'attitude à adopter devant ces gelures de stade 4 et 5, l'étude d'effectifs plus important de tels cas ainsi que l'analyse du ratio entre niveau de gelure initial et niveau d'amputation final devraient à l'avenir permettre de préciser l'intérêt du rt-PA en complément du traitement par iloprost et sa place dans notre protocole.

### **3. Complications**

Concernant les complications hémorragiques aucun évènement n'est signalé dans nos groupes iloprost et iloprost + rt-PA. Dans les séries américaines, 2 thrombolyse IA ont dû être interrompues suite à des complications hémorragiques (une hémorragie au point de ponction artérielle et une hématurie spontanément résolutive) sur les 19 patients traités dans l'étude de Towney et al. [21]. Un seul des 6 patients traités en IA par Bruen et al. [22] a présenté un hématome rétro-péritonéal. Ces données ne sont pas encore disponibles pour l'étude réalisée en 2009 par Jenabzadeh et al. [23]. Le respect des contraindications, aussi bien chez nos patients « à risque traumatique » que chez les patients « à risque toxicologique » qui font l'essentiel des séries américaines s'impose donc au plus haut point mais le traitement par rt-PA apparaît comme un traitement sûr chez les patients gelés. Si la voie artérielle offre en théorie une plus grande sécurité en diminuant le risque de complications systémiques, notamment cérébrales, elle pose le problème de son accessibilité en urgence en terme

d'opérateur et de plateau technique. La voie veineuse offre en outre l'avantage de simplifier le traitement des patients présentant des gelures sur plusieurs extrémités.

**Le choix de la voie d'administration doit donc dépendre du plateau technique disponible et être le fruit d'une décision collégiale.**

#### **4. Importance du délai**

Enfin si Twomey et al. étudient uniquement le délai d'exposition au froid en le considérant comme critère d'exclusion lorsqu'il est supérieur à 48h [21], la plupart des auteurs s'accordent sur l'importance du délai entre réchauffement et début de la thrombolyse. Bruen et al. excluent un patient thrombolysé plus de 24h après réchauffement et l'incluent dans leur groupe contrôle [22]. Seuls Jenabzadeh et al. montrent qu'une durée d'ischémie réchauffée supérieure à 24h et la notion de cycles de dégel/regel sont des caractéristiques fréquemment observées chez les patients ne répondant pas au traitement thrombolytique [23]. Si notre étude ne permet pas de répondre à la question du délai, notre protocole présente l'avantage de réduire encore ce délai entre réchauffement et thrombolyse, l'évaluation initiale purement clinique permettant de s'affranchir de l'attente d'examens paracliniques complexes et d'ailleurs non disponibles in situ aux Hôpitaux du Pays du Mont Blanc. Dans tous les cas et dans l'attente de données plus précises, le respect d'un délai maximal de 48h entre réchauffement et thrombolyse semble raisonnable.

**Même si notre étude ne permet ni de confirmer, ni d'infirmer son intérêt, les données de la littérature semblent indiquer que l'adjonction de rt-PA au traitement par iloprost et le choix de son mode d'administration IV ou IA devraient être discutés au cas par cas sur l'étude du rapport bénéfice/risque, et réservés à des patients victimes de gelures de stade 4 et plus, sans contrindications médicales ou traumatiques (particulièrement traumatisme crânien) pris en charge dans les 48 heures après le réchauffement.**

## IV. LIMITES

**Notre étude concerne essentiellement des patients jeunes, sportifs et en bonne santé** (âge moyen de 33,1 ans, 95,7% des patients gelés au cours d'activités sportives, 6,4% de fumeurs, pas de diabétiques). Les séries américaines sont bien différentes, essentiellement constituées de gelures « urbaines ». Dans leur publication de 2009 [36], Mohr et al. étudient une série de 133 patients gelés: l'âge moyen est de 40 ans, les prises de toxiques sont très fréquentes (alcool 50%, drogues 24%, tabac 59%). 29% d'entre eux présentent de graves problèmes psychiatriques et 20% sont sans domicile fixe. De nombreux autres auteurs ont également étudié ces trois caractéristiques fréquemment observées chez les gelés « urbains » : prises de toxiques [41], maladies psychiatriques [42,43] et misère sociale [44,45]. Cette population qui représente probablement la majorité des gelés à l'échelle mondiale pose le problème du risque hémorragique, de la réponse au traitement, de sa compréhension et du suivi à moyen ou long terme.

**Nous n'avons pas évalué le surcoût induit par l'utilisation de ces nouveaux traitements.** Dans leur étude de 2007 [22], Bruen et al. analysent la durée d'hospitalisation, le coût total, le coût par doigt et le coût par doigt sauvé dans leur groupe thrombolyse sans trouver de différence significative par rapport au groupe contrôle.

**L'actualité récente met en relief les résultats de notre étude suite à la décision de l'AFSSAPS de retirer du marché toutes les spécialités à base de buflomédil au 17 Février 2011** [46]. Cette décision fait suite aux notifications d'effets indésirables graves neurologiques (convulsions) et cardiaques (troubles du rythme, arrêts cardiaques) survenus dans des situations diverses (surdosage, mésusage, intoxications volontaires ou accidentelles). Même si les études étudiant son efficacité dans la prise en charge des gelures étaient parfois contradictoires, le buflomédil faisait depuis une vingtaine d'années office de guideline pour de nombreuses équipes aussi bien en France qu'à l'étranger. En 1980, Foray et al. évoquent en particulier une potentialisation de l'effet du réchauffement lors d'une injection précoce de buflomédil IV [47]. Quelque soit leur traitement, les 47 patients étudiés ont donc reçu à leur

entrée dans le protocole une injection de 400mg de buflomédil IV. Il est difficile de savoir quelle sera l'influence exacte de sa suppression sur les résultats des traitements par iloprost et par iloprost + rt-PA, mais c'est surtout pour les patients victimes de gelures de stade 2 que ce retrait pose problème.

**Pour respecter le protocole de départ qui ne concernait que les gelures graves, notre étude par doigt/orteil aurait dû se limiter aux doigts/orteils présentant des gelures de stade supérieur ou égal à 3.** Nous avons pris le parti d'y intégrer les gelures de stade 2 pour tenter de répondre à la question de la conduite à tenir devant ces gelures de moindre gravité. Dans ces conditions l'effectif total est de 407 doigts/orteils (*tableau 8*). Par souci de lisibilité, les résultats en fonction du délai (*tableau 9*) et en fonction de la localisation au pied ou à la main (*tableau 10*) sont donc également donnés pour l'ensemble des gelures, quelque soit leur stade, y compris stade 2 (n=407). L'*annexe 4* reprend ces données en se limitant à la série de gelures considérées comme graves (stades 3 et 4 uniquement) avec un effectif total cette fois ci égal à 252 doigts/orteils. Les conclusions ne changent pas ; si l'on considère séparément chaque doigt/orteil présentant une gelure grave, le traitement par iloprost améliore le pronostic par rapport au traitement par buflomédil (*tableau 8bis*) et ce, que le délai soit  $\leq 12$ ,  $\leq 24$ h ou  $\leq 48$ h (*tableau 9bis*), et que la gelure soit localisée au pied ou à la main (*tableau 10bis*). Dans aucun de ces cas l'étude ne retrouve de différence significative entre les traitements par iloprost et iloprost + rt-PA.

**En l'occurrence, nos résultats ne nous permettent pas de préciser formellement l'attitude à adopter devant des patients présentant uniquement des gelures ne dépassant pas l'IPD (stade 2).** Même si aucune différence significative en terme d'efficacité n'a pu être démontrée entre les 3 traitements pour ces gelures « peu graves », les résultats sont biaisés du fait que presque tous les patients concernés présentaient également au moins une gelure grave (critère d'inclusion), et cette question ne faisait d'ailleurs pas partie des objectifs initiaux de l'étude. Ces résultats ainsi que les rapports bénéfice/risque et bénéfice/coût pencheraient en faveur du buflomédil, mais son récent retrait du marché pose la question du traitement à leur proposer. Une étude comparant iloprost et aspirine versus aspirine seule sur des patients victimes de gelures ne dépassant pas l'IPD serait nécessaire pour y répondre formellement. Si notre attitude actuelle consiste à proposer un traitement par aspirine seule, l'association d'aspirine et de naftidrofuryl (Praxilène) est une solution à envisager.

## V. PERSPECTIVES

**Ces 47 patients ne représentent qu'une partie des 126 victimes de gelures graves dont les dossiers ont été étudiés.** Même si les statistiques définitives de cette cohorte de 815 doigts/orteils ne sont pas encore disponibles, leur analyse rétrospective à venir devrait permettre de combler certaines des limites évoquées ci-dessus, et en particulier de préciser la place exacte de la thrombolyse dans notre protocole de traitement.

**À terme, la création d'un Registre Européen des Gelures devrait permettre d'augmenter encore l'effectif des études ultérieures** et surtout de mettre en place des études multicentriques portant à la fois sur des gelés « sportifs » et des gelés « urbains ». Pour être efficient un tel registre nécessite en premier lieu un outil de recueil des données à la fois simple d'accès et performant.

**Au niveau diagnostique et pronostique, l'application de la résonance magnétique à l'étude des gelures apparaît comme le grand progrès à venir.** Son étude sur 25 cas de gelures à l'Hôpital Universitaire de Genève a permis de montrer l'intérêt des séquences d'inversion récupération et d'Angiographie par Résonance Magnétique, respectivement dans la détection de l'œdème médullaire et de l'occlusion vasculaire. Outre son intérêt diagnostique et pronostique, l'utilisation de l'IRM/ARM améliorera l'inclusion des patients pour les études ultérieures. Sa récente disponibilité aux Hôpitaux du Pays du Mont Blanc devrait permettre de généraliser son usage pour les patients gravement gelés. Un protocole est d'ailleurs en place à l'Hôpital de Sallanches qui permet de réaliser cet examen en urgence dès leur arrivée chez tous les patients victimes de gelures graves.

**D'un point de vue thérapeutique, la réalisation de blocs tronculaires pourrait constituer un traitement adjuvant intéressant.** Ceux ci sont utilisés par les chirurgiens de la main pour les réinsertions digitales et permettent une augmentation de la perfusion, une anesthésie et une augmentation de la température locale. Ils apportent aussi un confort pour le malade qui ne souffre pas lors des soins. Leur utilisation est actuellement discutée au cas par cas chez nos patients victimes de gelures stades 4 ou 5.

## VI. PROTOCOLE DE TRAITEMENT PROPOSÉ

Le *tableau 12* résume ce protocole en place au Service des Urgences des Hôpitaux du Pays du Mont Blanc.

### A. À l'arrivée aux urgences :

**1. Si le patient ne présente plus de lésion de gelure visible** (sensibilité émoussée sans zone grise ou cyanosée).

- **Traitement en ambulatoire par aspirine 250 mg per os** une fois par jour et éviter l'exposition au froid pendant 10 jours.

**2. Si le patient présente une lésion initiale persistante sur au moins un doigt ou un orteil**

Le **protocole de réchauffement rapide** est débuté :

- **Immersion les extrémités atteintes** dans un bain à 38°C additionné de bétadine pendant 60 min.
- **Injection d'aspirine 250mg IVD** ou Aspégic 250 mg per os si perfusion retardée (en cas d'allergie vraie à l'aspirine, donner clopidogrel per os 300 mg, puis 75 mg par jour, en l'absence de contrindication).
- **Perfusion et réhydratation** (1 litre de NaCl 0,9% sur 1h, puis 1 litre de bionolyte J0)

Après le réchauffement, le patient est réévalué cliniquement pour être classé dans l'un des 5 stades.

## **B. Après réchauffement et classification des gelures**

### **1. Lésion(s) de stade 1 uniquement**

- Traitement identique au patient sans lésion initiale, **traitement en ambulatoire par aspirine 250mg par jour per os** et pas d'exposition au froid pendant 10 jours.

### **2. Lésion la plus grave de stade 2**

- **Traitement ambulatoire avec aspirine 250 mg par jour per os** jusqu'à la consultation (dans les 15 jours).
- Revoir pansement à J2, excision des éventuelles phlyctènes, cicatrisation dirigée avec pansements à l'acide hyaluronique (Ialuset tissu, argentique si signes de surinfection locaux).
- Réorientation vers la consultation de médecine de montagne le plus tôt possible.

### **3. Au moins une lésion de stade 3, 4 ou 5 : HOSPITALISATION**

#### *a. Dans tous les cas*

- **Iloprost à débiter le plus rapidement possible en l'absence de contreindication selon protocole iloprost (tableau 3)** et à poursuivre tous les jours pendant 8 jours.
- **Aspirine 250mg IVD chaque jour**
- **Perfusion** (2 litres de bionolyte par jour en l'absence d'hyperkaliémie).
- **Prophylaxie anti-thrombotique** systématique si gelure des pieds.
- **Antibiothérapie** systématique pour les gelures des pieds, au cas par cas pour les gelures des mains : amoxicilline + acide clavulanique 1g 3 fois par jour ou clindamycine 600 mg 3 fois par jour ou pristnamycine 1 g 3 fois par jour (adaptation en cas d'insuffisance rénale).
- **Vaccination antitétanique.**
- Excision des phlyctènes, nettoyage au sérum physiologique et cicatrisation dirigée avec pansements à l'acide hyaluronique (Ialuset tissu, argentique si signes de surinfection locaux) tous les jours.

**IRM (séquences IRM tissulaire et Angio IRM)** en urgence dès l'arrivée du patient.

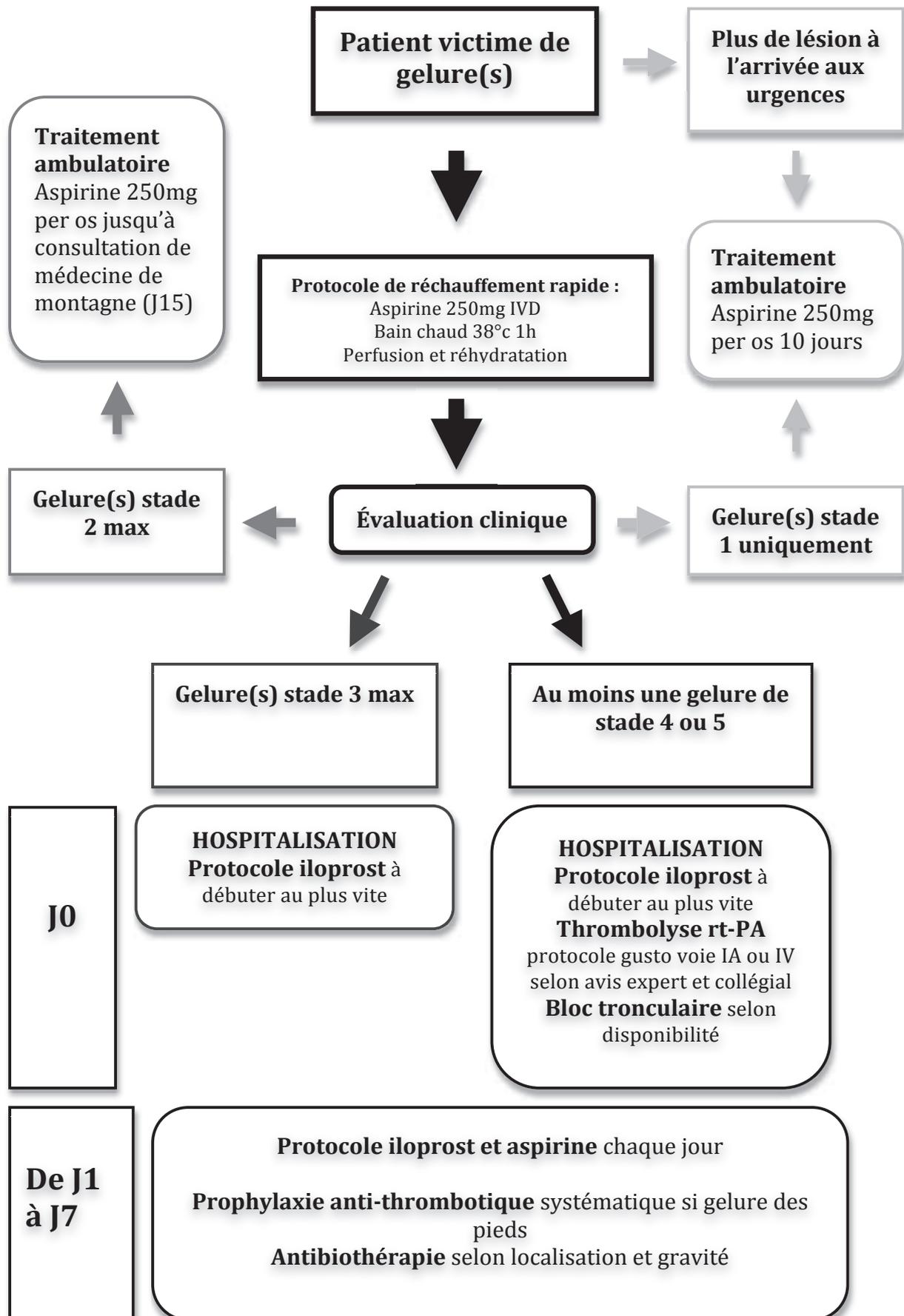
**Scintigraphie** J2 ou J3 (BS1) puis J7 ou J8 (BS2) si défaut sur BS1.

*b. Au moins une lésion de stade 4 ou 5 et après décision collégiale (avec médecin expert), seulement si gelure de moins de 48 heures*

- **Thrombolyse IA ou IV** selon *protocole Gusto (tableau 4)*.
- **Bloc axillaire**, en fonction de la disponibilité d'un anesthésiste ou d'un urgentiste formé à ce geste.
- Hospitalisation en chirurgie

**Scintigraphie** à répéter J2 ou J3 (BS1) puis J7 ou J8 (BS2) et **IRM/ARM** les mêmes jours (même si déjà réalisée en urgence).

Tableau 12 Protocole de traitement proposé



**THÈSE SOUTENUE PAR:** CHEGUILLAUME Benoît

**TITRE :** ESSAI CONTRÔLÉ DE L'ILOPROST ET DU RT-PA DANS LE TRAITEMENT DES GELURES GRAVES

## **CONCLUSION**

Pathologie de niche du fait de sa faible prévalence dans la population générale, la gelure touche essentiellement des adeptes de sports de montagne et des populations défavorisées exposées au froid en milieu urbain. Les conséquences fonctionnelles sont souvent dramatiques et la recherche de thérapeutiques efficaces apparaît de fait fondamentale. Pôle dynamique de renommée internationale pour les amateurs de sports d'altitude, le massif du Mont Blanc reste un site privilégié pour l'étude de cette pathologie liée au froid.

Les progrès ont été nombreux ces vingt dernières années et concernent particulièrement les mécanismes physiopathologiques et les examens paracliniques d'analyse diagnostique et pronostique. Les traitements conventionnels associent le plus souvent réchauffement rapide, aspirine et vasodilatateurs périphériques. Le buflomédil était ainsi utilisé de manière conventionnelle en France mais restait d'efficacité insuffisante dans les cas de gelures graves dépassant l'IPD, souvent sanctionnées d'amputation. Deux traitements innovants agissant lors de la phase secondaire de réchauffement et de nécrose progressive semblent particulièrement prometteurs.

Les thrombolytiques, et particulièrement le rt-PA ont été évalués par plusieurs équipes américaines lors d'études rétrospectives [21, 22, 23] donnant des résultats encourageants.

Si les multiples mécanismes d'action de l'iloprost le désignent comme la molécule idéale [19], aucune étude à grande échelle n'avait jusqu'ici permis d'apporter la preuve de son efficacité.

Notre travail a le mérite d'être la première étude prospective randomisée évaluant ces deux nouvelles thérapeutiques dans le traitement des gelures. 47 patients victimes de gelures graves et pris en charge entre 1996 et 2008 aux Hôpitaux du Mont Blanc ont été répartis,

après protocole classique de réchauffement rapide, entre 3 groupes de traitement pour 8 jours. Le groupe A reçoit chaque jour 250mg d'aspirine IVD et 400mg de buflomédil IV sur 1 heure. Le groupe B reçoit chaque jour l'association aspirine 250mg IVD et iloprost IVSE (0,5 à 2ng kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup> pendant 6h). Le groupe C reçoit uniquement le premier jour le rt-PA selon le protocole GUSTO, puis le même traitement que le groupe B.

Le risque d'amputation pour un patient présentant au moins une gelure grave traité par buflomédil est de 60%. Ce risque est significativement inférieur dans les groupes traités par iloprost (0%) et iloprost plus rt-PA (19%) (respectivement p<0,001 et p<0,03, Fisher's exact test). Ces résultats sont confirmés si l'on considère séparément chaque doigt/orteil gelé, selon le stade de la gelure, le délai entre réchauffement et début du traitement et la localisation aux pieds ou aux mains. Notre étude ne permet cependant pas de confirmer ou d'infirmer un éventuel effet additif du rt-PA lorsqu'il est associé à l'iloprost.

En se basant sur ces résultats, nous recommandons donc, en l'absence de contrindication, l'utilisation de l'association d'aspirine et d'iloprost chez tous les patients victimes de gelures graves. L'adjonction de rt-PA doit être discutée de manière collégiale, au cas par cas et chez des patients victimes de gelures très graves dépassant au moins la MP, pris en charge précocement et dans le strict respect des contrindications médicales et traumatiques.

L'analyse en cours d'une plus grande série rétrospective de 126 patients victimes de gelures graves ces 20 dernières années devrait permettre de préciser la place exacte de la thrombolyse dans notre protocole de traitement.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 19 Mai 2011

LE DOYEN

Pr Bernard SELE



CHU de GRENOBLE  
Département Pédiatrie - Maître de Médecine  
Médecine Vaccinale  
Professeur Patrick CARPENTIER  
N° 36 10 35377

LE PRÉSIDENT DE THÈSE

Pr Patrick CARPENTIER

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Foray J, Allamel G. Les gelures. In: Encyclopédie médico-chirurgicale. (Paris) 14-033-F-10.
- [2] Morandeira JR. Estado actual de la fisiopatología de las congelaciones. In: Medicina de montana. Pamplona: Graficas Xavier, 1994; 15-21.
- [3] Merymann HT. Freezing injury and its prevention in living cells. Annu Rev Biophys Bioeng, 1974,3:341-363.
- [4] Manson PN, Jesudass R, Marzella L, et al. Evidence for an early free radical-mediated reperfusion injury in frostbite. Free Radic Biol Med 1991;10(1):7-11.
- [5] Lisbona R, Rosenthal L. Assessment of bone viability by scintiscanning in frostbite injuries. J Trauma 1976;16(12):989-92.
- [6] Salimi Z, Vas W, Tang-Barton P, Eachempati RG, Morris L, Carron M. Assessment of tissue viability in frostbite by 99mTc pertechnetate scintigraphy. AJR Am J Roentgenol 1984;142(2):415-9.
- [7] Cauchy E, Marsigny B, Allamel G, Verhellen R, Chetaille E. The value of technetium 99 scintigraphy in the prognosis of amputation in severe frostbite injuries of the extremities: a retrospective study of 92 severe frostbite injuries. J Hand Surg Am 2000;25:969-78.
- [8] Barker JR, Haws MJ, Brown RE, et al. Magnetic resonance imaging of severe frostbite injuries. Ann Plast Surg. 1997;38:275-279.
- [9] Cauchy E, Chetaille E, Marchand V, Marsigny B. Retrospective study of 70 cases of severe frostbite lesions: A proposed new classification scheme. Wilderness Environ Med Winter 2001;12:248-55.

- [10] Dawson D, Hardenberg E. Effect of rapid rewarming on tissue survival on frozen rabbits. *J Appl Physiol* 1958;12:155-163.
- [11] Mills WJ. Frostbite: a method of management including rapid thawing. *Northwest Med* 1966;65(2):119-25.
- [12] Maurel A, Betrancourt JC, Van Frenkel R et al. Action du buflomédil sur la microcirculation cutanée étudiée par un test de provocation au froid. *J Mal. Vasc.* 1995;20:127.133.
- [13] Daum PS, Bowers WO, Tejada J. et al. An evaluation of the ability of the peripheral vasodilator buflomedil to improve vascular patency after acute frostbite. *Cryobiology* 1989; 26(1): 85-92.
- [14] Hayes DW Jr, Mandracchia VJ, Considine C, Webb GE. Pentoxifylline : Adjunctive therapy in the treatment of pedal frostbite. *Clin Pediatr Med Surg.* 2000 Oct;17(4):715-22. Review.
- [15] Miller MB, Koltai PJ. Treatment of experimental frostbite with pentoxifylline and aloe vera cream. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;121:678-680.
- [16] Mills WJ Jr. Comments on this issue of Alaska Medicine from then (1960) until now (1993). *Alaska Med* 1993 Jan;35(1):70-87.
- [17] Yeager RA, Campion TW, Kerr JC, et al. Treatment of frostbite with intra-arterial prostaglandin E1. *Am Surg* 1983;49:665-7.
- [18] Saito S, Shimada H. Effect of prostaglandin E1 analogue administration on peripheral skin temperature at High altitude. *Angiology* 1994;45: 455-60.
- [19] Groechnig E. Treatment of frostbite with iloprost. *Lancet* 1994;344:1152-3.

- [20] Skolnick AA. Early data suggest clot-dissolving drug may help save frostbitten limbs from amputation. *J Am Med Assoc* 1992;267(15):2008–9.
- [21] Twomey JA, Peltier GL, Zera RT. An open-label study to evaluate the safety and efficacy of tissue plasminogen activator in treatment of severe frostbite. *J Trauma*. 2005;59:1350-1355.
- [22] Bruen KJ, Ballard JR, Morris SE, Cochran A, Edelman LS, Saffle JR. Reduction of the incidence of amputation in frostbite injury with thrombolytic therapy. *Arch Surg* 2007;142:546-51.
- [23] Jenabzadeh K, Mohr WJ, Ahernholz DH. Frostbite: a single institution's twenty years experience with intra-arterial thrombolytic therapy [abstract]. *J Burn Care Res* 2009;30(2):S103.
- [24] Shumacker HB Jr, Kilman JW. Sympathectomy in the treatment of frostbite. *Arch Surg*. 1964;89:575-584.
- [25] Taylor MS. Lumbar Epidural Sympathectomy for frostbite injuries of the feet. *Mil Med*. 1999;164:566–567.
- [26] Snider RL, Porter JM. Treatment of experimental frostbite with intra-arterial sympathetic blocking drugs. *Surgery*. 1975;77:557-561.
- [27] Koster U, Mutschler B, Hempel V. Treatment of frostbite of the extremities by combined axillary plexus and peridural anesthesia: a case report including blood levels of bupivacaine. *Reg Anaesth* 1987 Jul;10(3):93-95.
- [28] Gage AA, Ishikawa H, Winter PM. Experimental frostbite. The effect of hyperbaric oxygenation on tissue survival. *Cryobiology* 1970 Jul;7(1):1-8.
- [29] Von Heimburg D, Noah EM, Sieckmann UP, Pallua N. Hyperbaric oxygen treatment in deep frostbite of both hands in a boy. *Burns*. 2001 Jun;27(4):404-8.

- [30] Arregui R., Morandeira JR. Martinez G, et al. Epidural neurostimulation in the treatment of frostbite. *Pacing Clin Electrophysiol* 1989;12:713-7.
- [31] Musial J, Wilczynska M, Sladek K, Cierniewski CS, Nizankowski R, Szccklik A. Fibrinolytic activity of prostacyclin and iloprost in patients with peripheral arterial disease. *Prostaglandins* 1986.
- [32] Ozyazgan I, Irfan M, Melli M, et al. Eicosanoids and inflammatory cells in frostbitten tissue: prostacyclin, thromboxane, polymorphonuclear leukocytes, and mast cells. *Plast Reconstr Surg* 1998;101(7): 1881–6.
- [33] Zook N, Hussmann J, Brown R, et al. Microcirculatory studies of frostbite injury. *Ann Plast Surg.* 1998; 40:246-253.
- [34] Zdeblick TA, Field GA, Shaffer JW. Treatment of experimental frostbite with urokinase. *J Hand Surg* 1988;13(6):948–53.
- [35] Salimi Z, Wolverson MK, Herbold DR, Vas W, Salimi A. Treatment of frostbite with i.v. streptokinase : an experimental study in rabbits. *AJR Am J Roentgenol.* 1987;149:773-776.
- [36] Mohr WJ, Jenabzadeh K, Ahrenholz DH. Cold injury. *Hand Clin.* 2009 Nov;25(4) :481-96.
- [37] Edmonson G, Bretzman P, Mohr D, Ahernholtz D. Intra-arterial thrombolytic therapy for limb salvage in severe frostbite. *J Vasc Interv Radiol* 19 (Suppl S):abstract 52.
- [38] Case Records of the Massachusetts General Hospital (Case 41-2009). *N Engl J Med* 2009;361:2654-62.
- [39 ] Wagner C, Pannucci CJ Thrombolytic Therapy in the Acute Management of Frostbite Injuries *Air Medical Journal* 2011Jan ;Vol. 30, Issue 1:39-44.

- [40] Saemi AM, Johnson JM, Morris CS. Treatment of bilateral hand frostbite using transcatheter arterial thrombolysis after papaverine infusion. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2009 Nov;32(6):1280-3.
- [41] Antti-Poika I, Pohjolainen T, Alaranta H. Severe frostbite of the upper extremities: a psychosocial problem mostly associated with alcohol abuse. *Scand J Soc Med*. 1990;18:59-61.
- [42] Dalton J, Robertson M. Cold injury caused by psychiatric illness: six case reports. *Br J Psychiatry* 1982;140:615–8.
- [43] Pinzur MS, Weaver FM. Is urban frostbite a psychiatric disorder? *Orthopedics*. 1997;20:43-45.
- [44] Koutsavlis AT, Kosatsky T. Environmental temperature injury in a Canadian metropolis. *J Environ Health*. 2003 Dec;66(5):40-5.
- [45] Kowal-Vern A, Latenser BA. Demographics of the homeless in an urban burn unit. *J Burn Care Res*. 2007 Jan-Feb;28(1):105-10.
- [46] AFSSAPS. Médicaments contenant du buflomedil : Suspension de l'autorisation de mise sur le marché – Communiqué [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-Points-presse/Medicaments-contenant-du-buflomedil-Suspension-de-l-autorisation-de-mise-sur-le-marche-Communique>>. 2011 Feb.
- [47] Foray J, Baisse PE, Mont JP, Cahen C. Treatment of frostbites. Analysis of results in twenty patients with buflomedil chlorhydrate. *Sem Hop*. 1980 Mar 8-15;56(9-10):490-7.

## ANNEXE 1 Formulaire d'information au patient

# INFORMATION AU PATIENT

La gelure est une lésion qui détruit en partie les tissus par diminution de l'apport d'oxygène dans les extrémités. Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement médicamenteux qui ait vraiment fait la preuve de son efficacité dans ce domaine. Cependant, dans des maladies proches, comme l'infarctus du myocarde ou l'ischémie aiguë des membres inférieurs, trois médicaments ont été utilisés avec succès. Nous pensons que ces médicaments peuvent permettre de réduire la gravité des gelures.

Ces médicaments sont :

- Le BUFLOMÉDIL qui augmente le diamètre des vaisseaux et permet une meilleure oxygénation des tissus. Lors du traitement, il a été rarement signalé des troubles du transit digestif, des nausées, des maux de tête, des vertiges sans caractère de gravité.
- L'ILOPROST, qui augmente aussi le diamètre des vaisseaux et qui limiterait l'effet toxique des tissus nécrosés. Les effets indésirables peuvent se présenter au cours du traitement sous la forme d'une baisse de tension importante, de réactions allergiques rares, de sensation de malaise, de maux de tête, de nausées et de troubles digestifs. Exceptionnellement des troubles cardiaques ont été rapportés.
- Le rt-PA est utilisé dans l'infarctus du myocarde sous certaines conditions pour permettre la reperméabilisation des vaisseaux bouchés par des caillots sanguins. Les effets indésirables qui peuvent survenir rarement sont des accidents hémorragiques parfois graves.

L'étude à laquelle nous proposons de participer « Essai comparatif dans le traitement des gelures distales » va tenter d'évaluer la meilleure attitude possible. Vous pourrez recevoir soit le BUFLOMÉDIL, soit l'ILOPROST, soit une association de l'ILOPROST avec du rt-PA. Le choix du traitement sera réalisé par tirage au sort.

Quel que soit le traitement utilisé, vous recevrez de l'ASPIRINE, qui fait actuellement partie du traitement de référence.

Vous pouvez à tout moment interrompre l'étude. Il est cependant important d'en discuter avec un des médecins suivants :

Les informations vous concernant sont tenues confidentielles. Il est possible qu'elles puissent faire ultérieurement l'objet d'une analyse purement scientifique. Si tel est le cas les informations vous concernant seront accessibles sur simple demande.

## ANNEXE 2 Formulaire de consentement

# CONSENTEMENT

Je, soussigné(e).....

demeurant à.....

Accepte de participer à l'essai clinique :

### **" Essai comparatif dans le traitement curatif des gelures "**

Je connais la possibilité qui m'est réservée de refuser le traitement ou de faire arrêter le traitement à tout moment.

Je précise que les caractéristiques ainsi que les raisons, les conditions et la durée de l'étude m'ont été clairement expliquées par le Docteur.....

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette étude, y compris compte tenu des nécessités de la recherche, mes origines ethniques, puissent faire l'objet d'un traitement, par le promoteur ou pour son compte.

Fait à Chamonix le..... Signature du patient

Signature de l'investigateur:

PS: La signature d'un formulaire de consentement atteste que le signataire reconnaît avoir reçu une information ouverte à propos de sa participation. Elle ne constitue en aucun cas un engagement formel à y participer dans son entier ni une reconnaissance de non responsabilité des médecins investigateurs de l'étude.

## ANNEXE 3 Étude par patient : résultats de l'étude « bras iloprost » (groupes B et C réunis) versus buflomédil

**Tableau 7bis Étude par patient : Probabilité d'amputation pour un patient ayant présenté au moins une gelure grave en fonction du traitement reçu (groupes B et C réunis dans le « bras iloprost ») et du stade le plus grave**

	Tous stades de gelures		Stade 2 max*		Stade 3 max		Stade 4 max	
	Patient gelé	Patient amputé	Patient gelé	Patient amputé	Patient gelé	Patient amputé	Patient gelé	Patient amputé
	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)
<b>Tous groupes</b>	47	12 (25,5%)	1	0 (0,0%)	36	9 (25,0%)	10	3 (30,0%)
<b>Groupe A buflomédil</b>	15	9 (60,0%)	1	0 (0,0%)	12	7 (58,3%)	2	2 (100%)
<b>Groupes B et C réunis (bras iloprost)</b>	32	3 (9,4%)	0	0	24	2 (8,3%)	8	1 (12,5%)

\*Un patient inclus dans le groupe A s'est avéré après relecture du dossier ne présenter que des gelures de stade 2

Tous stades confondus (n=47) « bras iloprost » (groupes B et C réunis) versus buflomédil p<0,0001

## ANNEXE 4 Étude par doigt/orteil : résultats de l'étude des gelures de stades 3 et 4 uniquement

### 1. Selon le stade

**Tableau 8bis Étude par doigt/orteil : Probabilité d'amputation d'un doigt/orteil gelé (digit with frostbite) en fonction du traitement reçu et du stade de la gelure : tous stades confondus ou uniquement stades 3 et 4**

	Tous stades		Stades 3 et 4 uniquement	
	Digits with frostbite	Digits amputated	Digits with frostbite	Digits amputated
	n	n (%)	n	n (%)
<b>Tous groupes</b>	407	47 (11,5%)	252	43 (17,1%)
<b>Groupe A buflomédil</b>	106	42 (39,6%)	75	40 (53,3%)
<b>Groupe B iloprost</b>	142	0 (0,0%)	78	0 (0,0%)
<b>Groupe C Iloprost + rt-PA</b>	159	5 (3,1%)	99	3 (3,0%)

**Stades 3 et 4 uniquement** : Groupe B versus Groupe A  $p < 0,0001$ , Groupe C versus Groupe A  $p < 0,0001$ , Groupe C versus Groupe B  $p > 0,25$  (Fisher's exact test)

### 2. Selon le délai

**Tableau 9bis Étude par doigt/orteil : Probabilité d'amputation d'un doigt/orteil gelé (digit with frostbite) en fonction traitement reçu et du délai, uniquement pour les stades 3 et 4**

	Gelures graves : stades 3 et 4 uniquement							
	Tous délais		Délais $\leq 12h$		Délais $\leq 24h$		Délais $\leq 48h$	
	Digits with frostbite	Digits amputated	Digits with frostbite	Digits amputated	Digits with frostbite	Digits amputated	Digits with frostbite	Digits amputated
	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)
<b>Tous groupes</b>	252	43 (17,1%)	163	11 (6,7%)	212	33 (15,5%)	227	36 (15,9%)
<b>Groupe A buflomédil</b>	75	40 (53,3%)	29	11 (37,9%)	60	33 (55,0%)	60	33 (55,0%)
<b>Groupe B iloprost</b>	78	0 (0,0%)	50	0 (0,0%)	68	0 (0,0%)	78	0 (0,0%)
<b>Groupe C Iloprost + rt-PA</b>	99	3 (3,0%)	84	0 (0,0%)	84	0 (0,0%)	89	3 (3,4%)

**Délais ≤12h** Groupe B versus Groupe A  $p < 0,0001$ , Groupe C versus Groupe A  $p < 0,0001$ , Groupe C versus Groupe B NS

**Délais ≤24h** Groupe B versus Groupe A  $p < 0,0001$ , Groupe C versus Groupe A  $p < 0,0001$ , Groupe C versus Groupe B NS

**Délais ≤48h** Groupe B versus Groupe A  $p < 0,0001$ , Groupe C versus Groupe A  $p < 0,0001$ , Groupe C versus Groupe B  $p > 0,24$

### 3. Selon la localisation au pied ou à la main

**Tableau 10bis Étude par doigt/orteil : Probabilité d'amputation en fonction du traitement reçu et de la localisation au pied ou à la main, uniquement pour les stades 3 et 4**

	<b>Gelures graves : stades 3 et 4 uniquement</b>		
	<b>Nb de doigts/orteils gelés</b>	<b>Nb de doigts/orteils amputés</b>	<b>Pourcentage de doigts/orteils amputés</b>
<b>Doigts gelés</b>	<b>n=114</b>	<b>n=18</b>	<b>15,7%</b>
Groupe A Buflomédil	31	18	58,0%
Groupe B Iloprost	33	0	0,0%
Groupe C Iloprost + rt-PA	50	0	0,0%
<b>Orteils gelés</b>	<b>n=138</b>	<b>n=25</b>	<b>18,1%</b>
Groupe A Buflomédil	44	22	50,0%
Groupe B Iloprost	45	0	0,0%
Groupe C Iloprost + rt-PA	49	3	6,1%

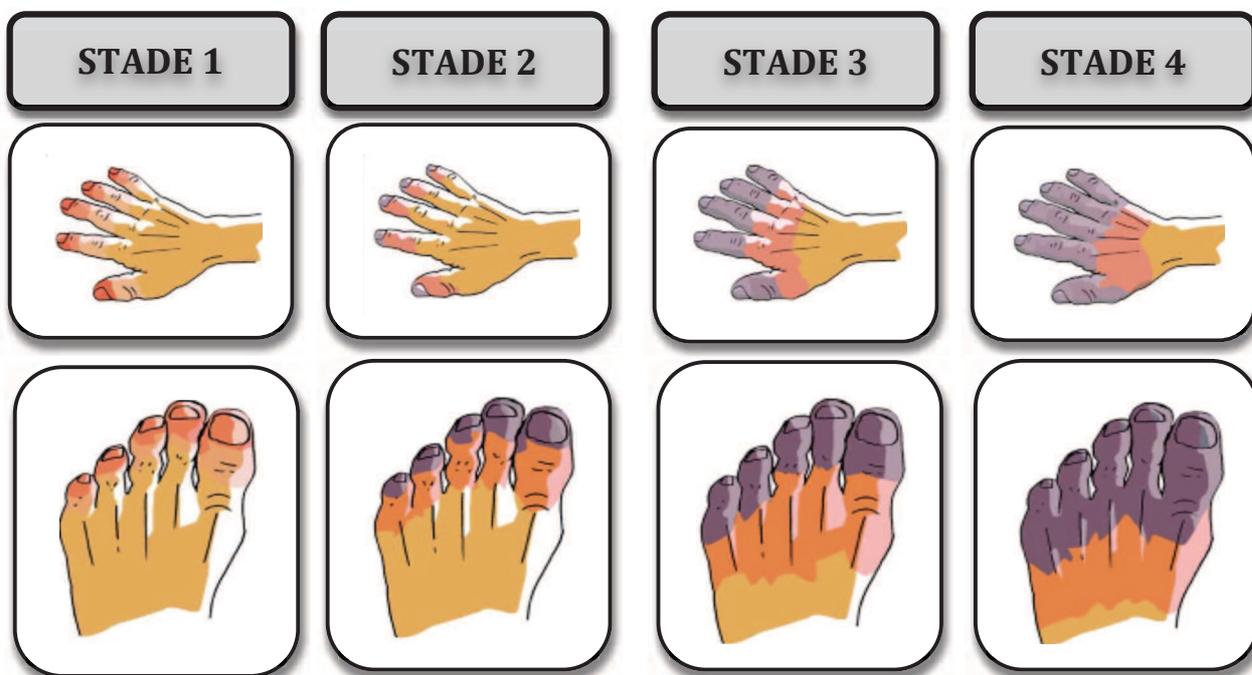
**Tous traitements** doigts versus orteils  $p > 0,73$

**Traitement A** doigts versus orteils  $p > 0,63$

**Traitement B** doigts versus orteils NS

**Traitement C** doigts versus orteils  $p > 0,11$

## ANNEXE 5 : PLANCHES COULEUR : Schémas et photographies des différents stades de gelure



**Photo 1 Aspect avant réchauffement**



**Photo 2 Gelure de stade 1**



**Photo 3 Gelures de stade 2, respect du pouce**



**Photo 4 Gelures de stade 3 (stade 2 seulement pour le 5<sup>ème</sup> droit)**



**Photo 5 Gelures de stade 4**



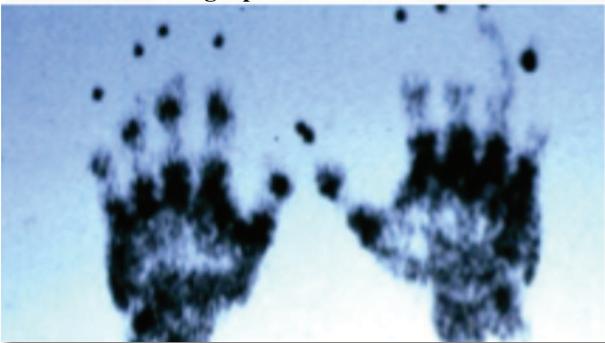
**Photo 6 Gelure de stade 5**



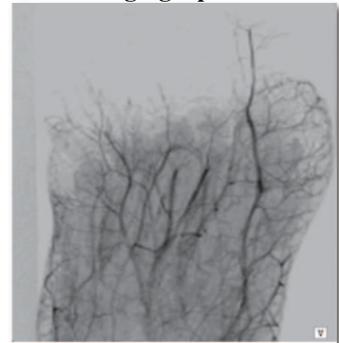
**Photo 7 Aspect de gangrène sèche J45**



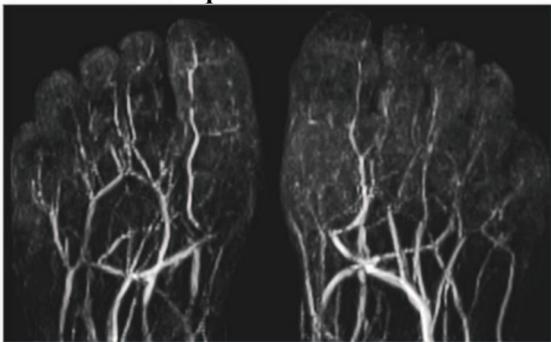
**Photo 8 Gelures des mains :  
Scintigraphie au Tc 99m**



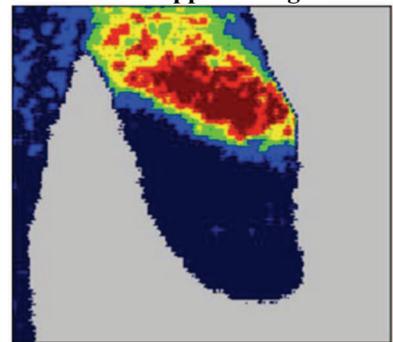
**Photo 9 Gelures d'un pied :  
Angiographie**



**Photo 10 Gelures des pieds :  
Séquence ARM**



**Photo 11 Gelure du pouce :  
Laser Doppler Imager**



## LISTE DES ABRÉVIATIONS

rt-PA : *recombinant tissue Plasminogen Activator ou Actilyse*

IPD : *InterPhalangiennne Distale*

IPP : *InterPhalangiennne Proximale*

MP : *Métacarpo/Métatarso-Phalangiennne*

IVSE : *voie IntraVeineuse au pousse Seringue Électrique*

IV : *voie IntraVeineuse*

IVD : *voie IntraVeineuse Directe*

EPPI : *Eau Pour Préparation Injectable*

IA : *voie Intra-Artérielle*

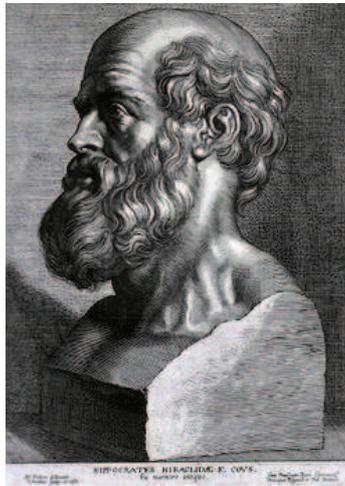
AFSSAPS : *Agence française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé*

AINS : *Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens*

VVP : *Voie Veineuse Périphérique*

IRM / ARM : *Imagerie par Résonance Magnétique / Angiographie par Résonance Magnétique*

# SERMENT D'HIPPOCRATE



*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciplines et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerais jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y 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.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant 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 d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*