

Traitement des gelures des extrémités en urgences: Essai de iloprost et de r-tPA.

**A propos d'une étude randomisée de 47 patients
(New England Journal of Médecine, letter 2011,publication en cours)**

Cauchy E, Chetaille E, Scrimgeour C, Cheguillaume B
Hôpitaux des Pays du Mont-Blanc (HDPMB)
Institut de Recherche et de Formation en Médecine d Montagne
Chamonix (IFREMMONT)
FRANCE

**Phase primaire:
refroidissement et action du gel**

- Vasoconstriction périphérique
- Fermeture des sphincters précapillaires et ouverture des shunts artério-veineux (poignets et chevilles)
- Mort cellulaire par agression mécanique (recristallisation) et déshydratation cellulaire

Physiopathologie



*Aspect congelé
Rigide
Insensible
Centripète*

Phase secondaire (24h): réchauffement et nécrose progressive

- Syndrome d'ischémie-reperfusion [3] caractérisé par la libération de substances vaso-actives aboutissant en quelques heures à un arrêt complet de la microcirculation.



Apparition des phlyctènes
Séro hématique ou hémorragiques
Volumineuses
Compressives

Physiopathologie

Phase secondaire (1h): réchauffement et nécrose progressive

- Syndrome d'ischémie-reperfusion [3] caractérisé par la libération de substances vaso-actives aboutissant en quelques heures à un arrêt complet de la microcirculation.

Physiopathologie



Lésion initiale

Aspect gris ou cyanosé

Hypo ou anesthésie

Centripète

Insensible

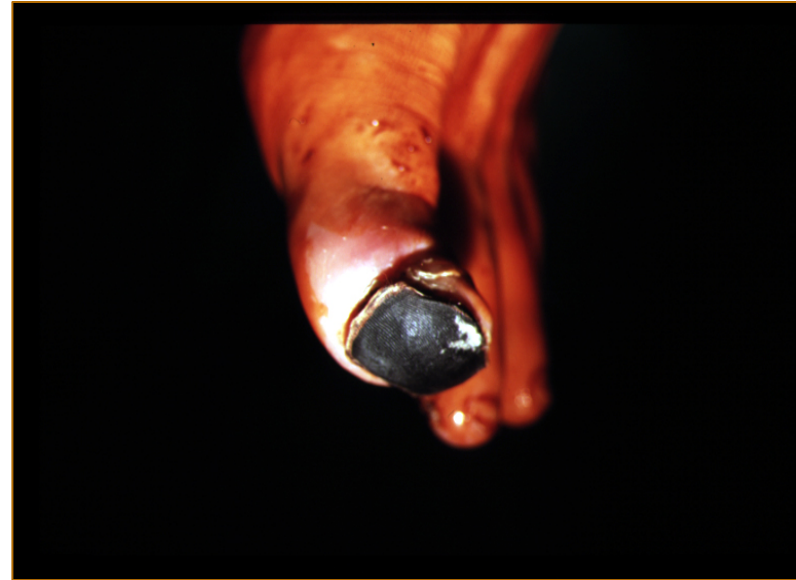
Température pulpaire –

Doppler -

Phase tardive : Les lésions définitives

- C'est une phase lente et progressive qui peut prendre plusieurs semaines (J7-J45), les tissus revascularisés se réorganisent et se cicatrisent alors que les tissus dévitalisés évoluent lentement vers la gangrène sèche irréversibles.

Physiopathologie



- Aspirine, AINS, anti-calcique, vasodilatateurs (buflomedil, pentoxifylline), anticoagulant, anti agrégant plaquettaire, dextran, acupuncture, ...
- Qu'il soit chirurgical (historique) ou pharmacologique par le biais de bloc rachidiens, plexiques ou tronculaires, le blocage sympathique est régulièrement préconisé et décrit.
- L'oxygénothérapie hyperbare a beaucoup été utilisée à la fin des années 1960 sans faire la preuve de son efficacité.
- La stimulation neurospinale est préconisée par l'équipe de Saragosse. Son mécanisme serait lié à la vasodilatation neurovégétative et à la stimulation de la production de prostacycline (Arregui R, 1989).

Approche thérapeutique

- **Thrombolytique : r-tPA alteplase**
- 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 au prix d'un risque hémorragique lié à la fibrinolyse du clou hémostatique.
- L'activateur tissulaire du plasminogène (rtPA) ou alteplase (Actilyse) lyse plus rapidement le caillot que les thrombolytiques de première génération.

- **Prostacycline iloprost ,**
- Prostaglandine
- Antiagrégant plaquettaire
- Vasodilatateur des artérioles et veinules
- Augmentations de la pression réseau capillaire
- Activation de la fibrinolyse
- Inhibition de l'adhésion des leucocytes
- Diminution de libération de radicaux libres

- **R-tPA**

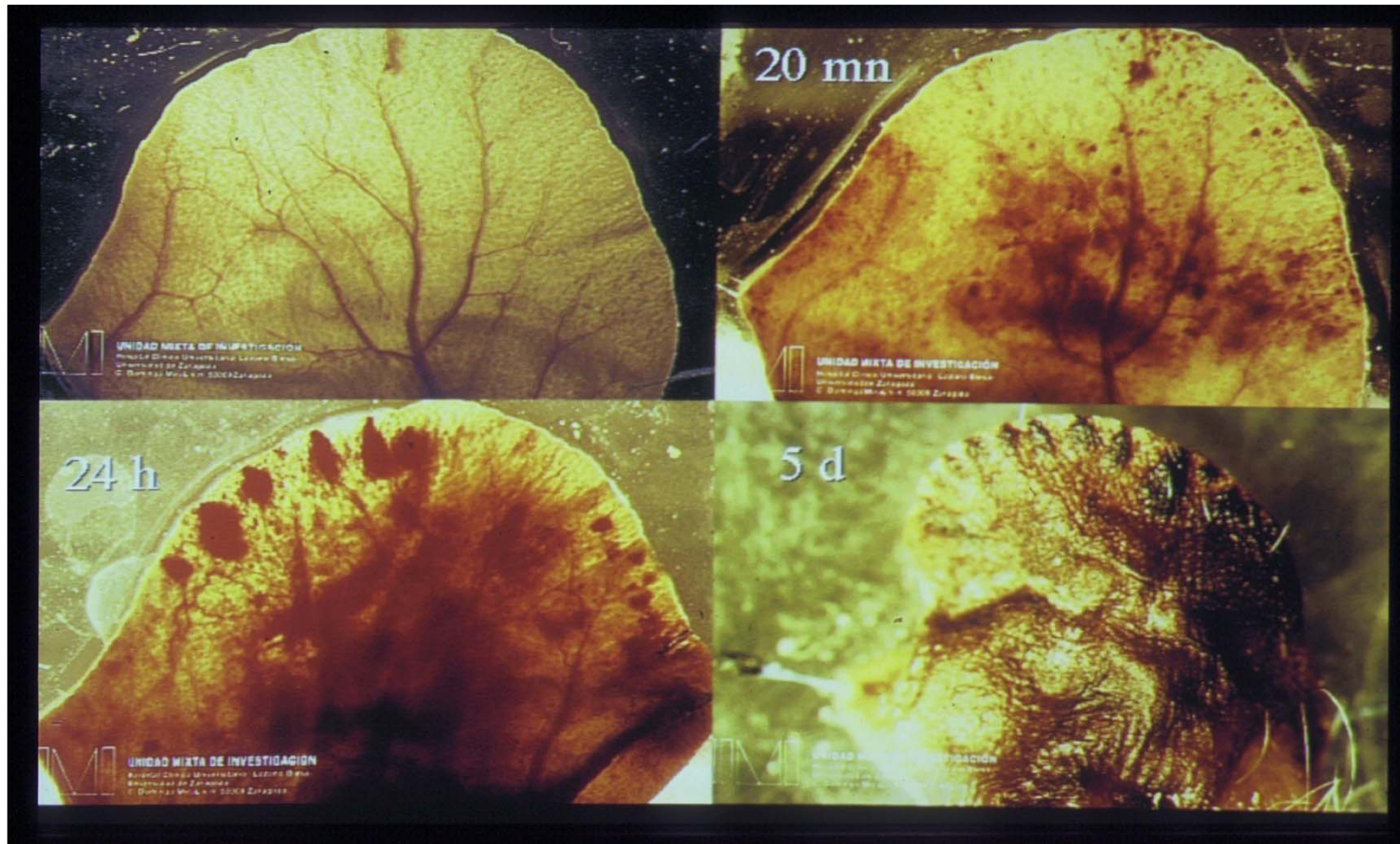
- Twomey JA, J Trauma. 2005 (série rétrospective)
- Bruen Kevin J., Ballard James R., Morris Stephen E., Cochran Amalia, Edelman Linda S., Saffle Jeffrey R. Reduction of the incidence of amputation in frostbite injury with thrombolytic therapy. Arch Surg. 2007; 142: 546-553.
- Sheridan RL, Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 41-2009. A 16-year-old boy with hypothermia and frostbite. N Engl J Med. 2009 Dec 31;361(27):2654-62.

- **Prostacycline**

- Groechenig E. Treatment of frostbite with iloprost. Lancet. 1994 Oct 22; 344(8930):1152-3.
- Hold S, Wien Med Wochenschr. 2005

Approche thérapeutique

Le lapin



Objectif prioritaire: « lutter contre la phase de nécrose progressive! »

Etude rétrospective

126 patients

- Hôpitaux des Pays du Mont-Blanc
 - 1996 à 2008,
 - 47 patients (44 hommes et 3 femmes)
 - Grade 3 ou 4 (main ou/et pieds)
 - Classification DMTM *
-
- * *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 2001 Winter; 12 (4) : 248-55.*

Population (1)

Prise en charge initiale

- Protocole de réchauffement rapide
 - Perfusion de 400 mg de chlorhydrate de buflomédil
 - Aspirine 250 mg IV bolus



- Évaluation du niveau d'extension
 - Stade 1
 - Stade 2
 - Stade 3
 - Stade 4



30 5:31 PM

- 126 patients with frostbites
 - 83 with foot frostbites
 - 62 with hand frostbites
 - 20 frostbites both at hand and foot
- 37 patients with amputation
 - 21 amputations at the foot level
 - 16 amputations at the hand level
 - 0 amputation at both hand and foot level

Population (1)

Hospitalisation 8 jours

- **Traitement A**
 - aspirine: 250mg IV/jour
 - buflomedil: 400mg IV/jour
- **Traitement B**
 - aspirine: 250mg IV/jour
 - iloprost: 0,5 à 2 ng/kg/mn/IV 5h /jour
- **Traitement C**
 - aspirine: 250mg/jour
 - t-PA: 100mg IV premier jour uniquement (<24h)
 - iloprost: 0,5 à 2 ng/kg/mn/IV 5h / jour
- **Traitement D** (retour d'expédition)
 - Pas de traitement

Protocole randomisé

62 mains et 356 doigts



Stade 1

Non
hospitalisé

Stade 2

- 18 Mains
- 208 doigts

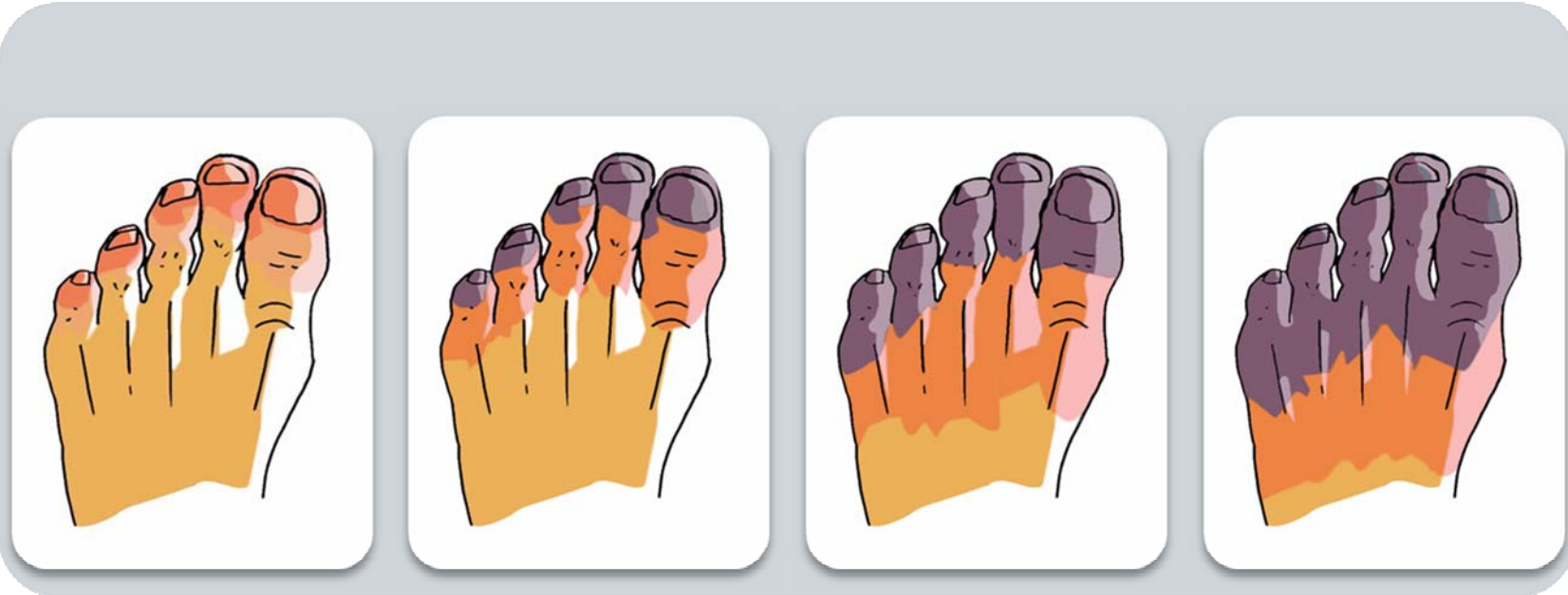
Stade 3

- 44 Mains
- 148 Doigts

Stade 4

- 0

83 pieds et 459 orteils



Stade1

- Non Hospitalisé

Stade2

- 30 Pieds
- 219 Orteils

Stade3

- 34 Pieds
- 159 Orteils

Stade4

- 19 Pieds
- 81 Orteils

- **Treatment A** [42 patients]
 - Rapid rewarming protocol + aspirin+ vasodilator (buflomedil)
- **Treatment B** [57 patients]
 - Rapid rewarming protocol + aspirin + prostacycline
- **Treatment C** [18 patients]
 - Rapid rewarming protocol + aspirin + prostacycline + fibrinolysis
- **Treatment D** [9 patients] High altitude rewarming and delayed treatment

Treatment (1)

1. Gelure des pieds: traitement reçu

	All Stages n=83	Amputation n=21	%
Treatment A	25	7	28,00%
Treatment B	41	6	14,63%
Treatment C	11	3	27,27%
Treatment D	6	5	83,33%

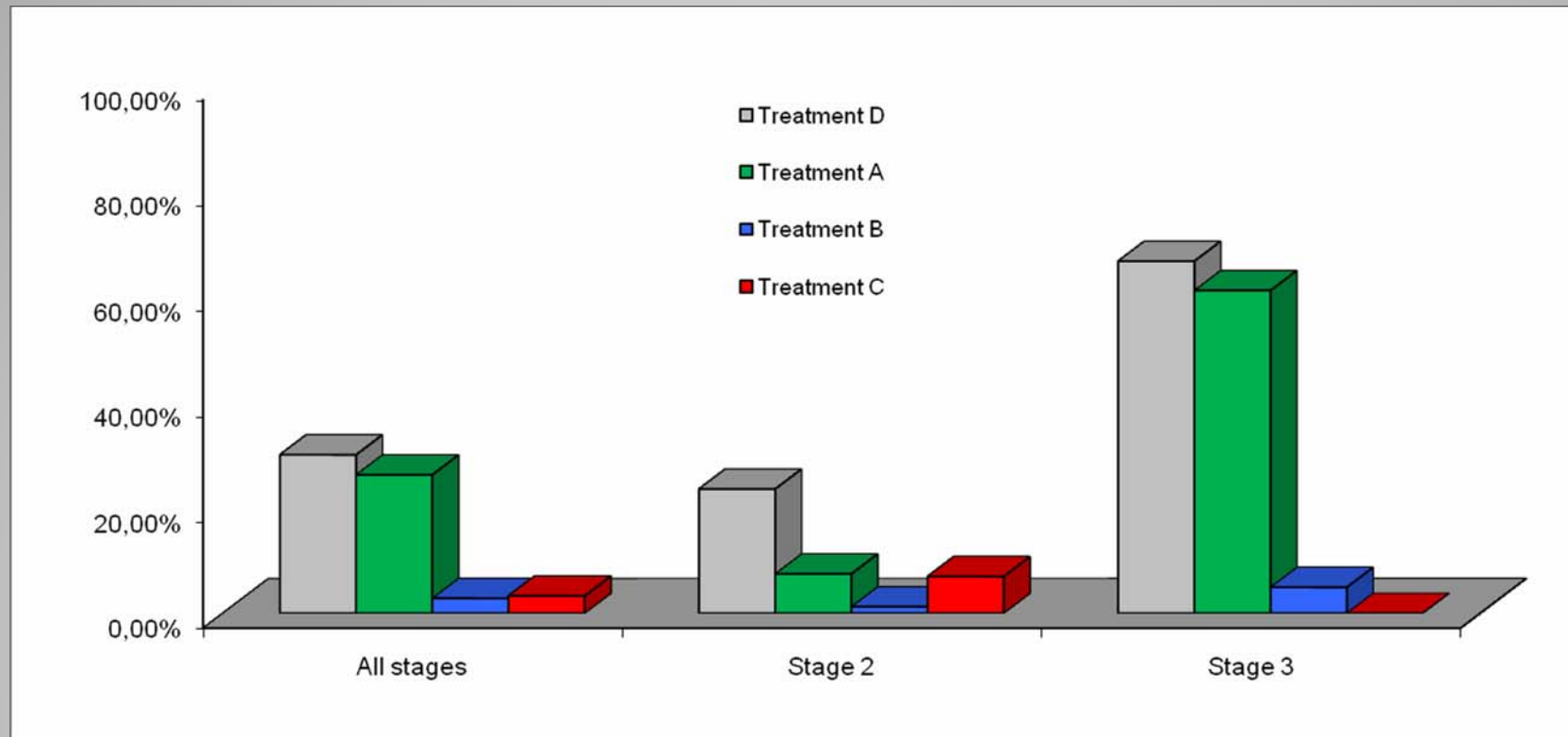
2. Gelure de main: traitement reçu

	All Stages n=62	Amputation n=16	%
Treatment A	19	8	42,11%
Treatment B	28	2	7,14%
Treatment C	11	3	27,27%
Treatment D	4	3	75,00%

Traitement (2)

Au niveau des mains : % de doigts amputés

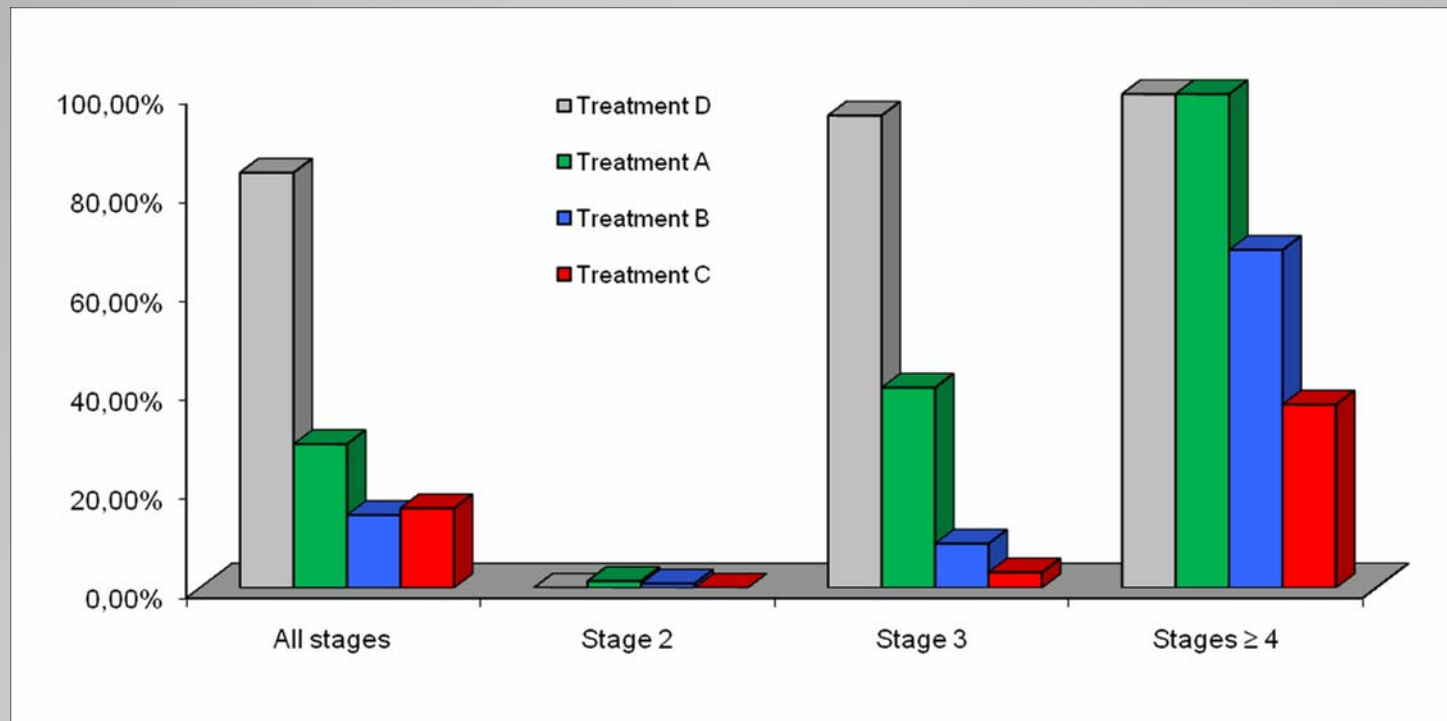
n: 356



* Only 2 patients were included in that group

Au niveau des pieds : % d'amputation des orteils en fonction du traitement

n: 459



Amputation des orteils

Etude randomisée

47 patients

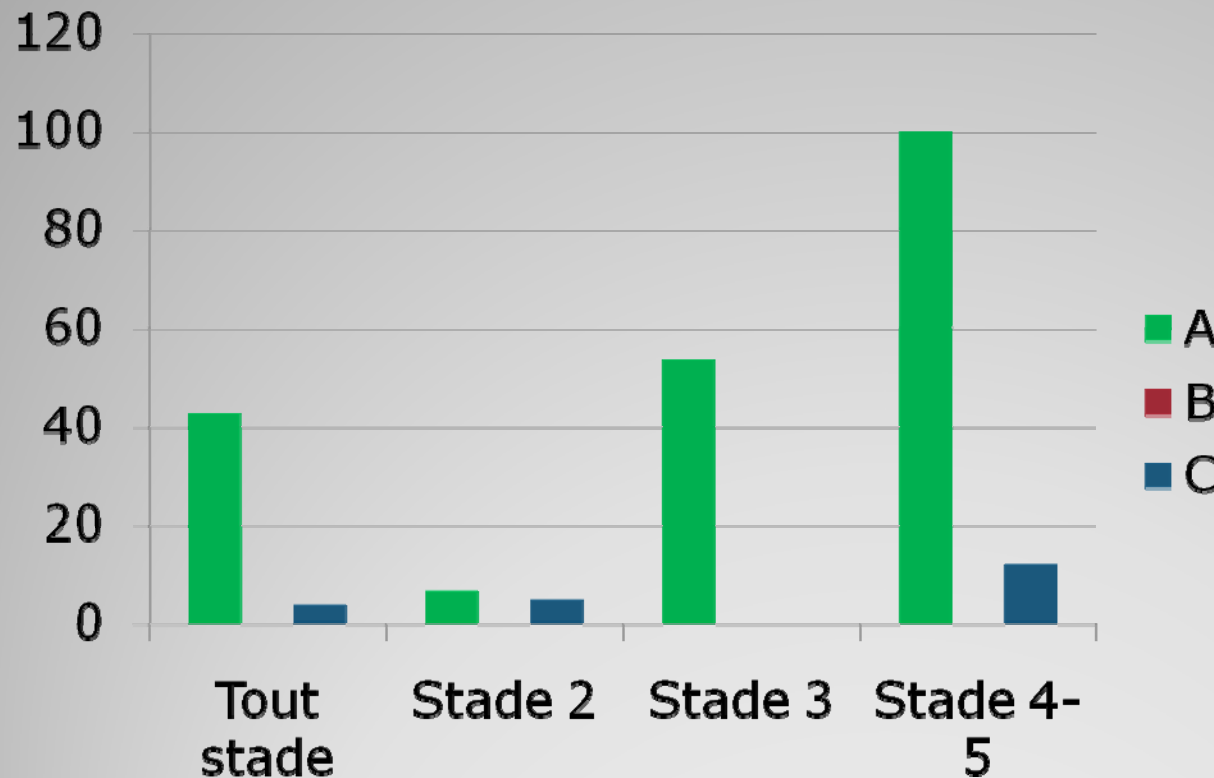
- **Nombre de patients inclus: 47 patient soit 411 doigt / orteil étudiés**
 - **Traitement A buflomedil: 15**
 - **Traitement B iloprost: 16**
 - **Traitement C thrombolyse: 16**
- **Patients amputés: 12 soit 47 doigt / orteil amputés**

Randomisation

Table 1: Number of amputated digits (fingers or toes) according to treatment, delay and severity

	Nb patients	All stages		All stages < 12 hours		All stages > 12 hours	
		Nb digits	Amputated	Nb digits	Amputated	Nb digits	Amputated
	47	407	47 (11.5%)	271	13 (4.8%)	136	34 (25.0%)
buflomedil	15	106	42 (39.6%)	48	11 (22.9%)	58	31 (53.4%)
iloprost	16	142	0 (0%)	79	0 (0%)	63	0 (0%)
t-PA + iloprost	16	159	5 (3.1%)	144	2 (1.4%)	15	3 (20.0%)
		Stages 2		Stages 3		Stages ≥4	
	47	155	4 (2.5%)	215	31 (14.4%)	37	12 (32.4%)
buflomedil	15	31	2 (6.45%)	66	31 (47.0%)	9	9 (100%)
iloprost	16	64	0 (0%)	75	0 (0%)	3	0 (0%)
t-PA + iloprost	16	60	2 (3.3%)	74	0 (0%)	25	3 (12.0%)
aspirin: 250mg IV/day buflomedil: 400mg IV/day iloprost: 0,5 à 2 ng/kg/mn/IV 5h t-PA: 100mg IV [first day only]							

% d'amputation des doigts/orteil en fonction du traitement



n: 47 patients 12 amputés

Soit : 411 doigt/orteil et 47 amputés

Randomisation

Amputation finger / toes

Cas 1

Traitement A Buflomédil











Cas 2

Traitement B Iloprost









C





- Stade 1 : pas d'amputation
- Stade 2 et 3 : Iloprost seulement ?
- Stade 4 : Iloprost + Thrombolyse

Conclusion

Merci de votre attention!

