



**HAL**  
open science

# Épidémiologie et devenir à long-terme après gangrène symétrique distale

Pierre Labroca

► **To cite this version:**

Pierre Labroca. Épidémiologie et devenir à long-terme après gangrène symétrique distale. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. hal-01932008

**HAL Id: hal-01932008**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932008>**

Submitted on 23 Nov 2018

**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.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE  
LORRAINE  
2016

FACULTÉ DE MÉDECINE DE  
NANCY

**THÈSE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**Pierre LABROCA**

Le 21 octobre 2016

**ÉPIDÉMIOLOGIE ET DEVENIR À LONG-TERME APRÈS GANGRÈNE SYMÉTRIQUE  
DISTALE**

*EPIDEMIOLOGY AND LONG-TERM OUTCOME AFTER SEVERE SYMMETRIC PERIPHERAL  
GANGRENE*

Membres du Jury :

M. le Professeur Jean PAYSANT	} Président
M. le Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT	} Juge
M. le Professeur Gérard AUDIBERT	} Juge
M. le Docteur Jérémie LEMARIÉ	} Juge et Directeur de Thèse



Doyen de



**Président de l'Université de Lorraine**  
:  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**la Faculté de Médecine**  
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen  
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Asseseurs :**

**Premier cycle :** Dr Guillaume GAUCHOTTE  
**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER  
**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Innovations pédagogiques :* Pr Bruno CHENUUEL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER  
*Animation de la recherche clinique :* Pr François ALLA

*Affaires juridiques et Relations extérieures :* Dr Frédérique CLAUDOT  
*Vie Facultaire et SIDES :* Pr Laure JOLY  
*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER  
*Etudiant :* M. Lucas SALVATI

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume VOGIN  
*Commission de prospective facultaire :* Pr Pierre-Edouard BOLLAERT  
*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER  
*PACES :* Dr Chantal KOHLER  
*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP  
*International :* Pr Jacques HUBERT

=====  
**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER  
Professeur Henry COUDANE

=====  
**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY  
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE  
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL  
Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY  
Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert GERARD  
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE  
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE  
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Pierre MATHIEU

Michel MERLE - Pierre MONIN Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL  
Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT  
Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ  
Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT – Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET  
Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Alain GERARD - Professeure Michèle KESSLER – Professeur François KOHLER  
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN  
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur François PLENAT Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Paul VERT  
Professeur Michel VIDAILHET

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

*(Disciplines du Conseil National des Universités)*

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : *(Histologie, embryologie et cytogénétique)*

Professeur Christo CHRISTOV – Professeur Bernard FOLIGUET

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : *(Physiologie)*

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUUEL - Professeur François MARCHAL

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)**

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)**

Professeure Marie MACHOUART

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)**

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

Professeur François ALLA - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)**

Professeur Henry COUDANE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)**

Professeure Eliane ALBUSSON - Professeur Nicolas JAY

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)**

Professeur Pierre FEUGIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)**

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Immunologie*)**

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT – Professeure Marie-Thérèse RUBIO

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)**

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence*)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER

Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Réanimation ; médecine d'urgence*)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)**

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,  
HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Neurologie*)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Neurochirurgie*)**

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)**

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT - Professeur Yves MARTINET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET

Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)**

Docteur Nicolas GIRERD

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE  
PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE  
GÉNÉRALE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Docteure Elisabeth STEYER

**54<sup>ème</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-  
OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie  
médicale)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)**

Docteur Patrice GALLET

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**7<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES**

Madame Christine DA SILVA-GENEST

**19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS

**60<sup>ème</sup> Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL**

Monsieur Alain DURAND

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL



=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**  
Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**  
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

## PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)**

Docteure Chantal KOHLER

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)**

Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)**

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie Cellulaire*)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**2<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)**

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS (*stagiaire*)

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)**

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN (*stagiaire*)

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)**

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

## 65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY  
Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

## 66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE  
Docteur Jean-Michel MARTY

=====

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

## Remerciements

À notre Maître, Juge et Président du Jury

Monsieur le Professeur Jean Paysant, professeur de Médecine Physique et de Réadaptation.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury. D'une certaine manière vous achevez un cycle commencé le premier jour de notre externat lorsque vous nous accueillîtes dans votre service. Soyez assuré de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

À notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT, professeur de Réanimation Médicale.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de siéger dans ce jury. Notre tout premier stage infirmier eut lieu dans votre service, puis l'externat, l'internat et bientôt une nouvelle prolongation par le clinicat. Votre sens clinique, votre expérience et votre éthique sont de précieux guides dans l'apprentissage de la réanimation médicale. Soyez assuré de notre plus profond respect et de notre sincère amitié.

À notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Gérard AUDIBERT, professeur d'anesthésiologie et de réanimation.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de siéger dans ce jury. Votre intérêt pour la neuroréanimation n'a d'égal que sa force communicative. Au delà de la médecine nous apprécions de travailler en étroite collaboration avec vous. Soyez assuré de notre plus profond respect et de notre sincère amitié.

À notre Maître et Juge

Monsieur le Docteur Jérémie LEMARIÉ, cardiologue et réanimateur médical.

Tu me fais l'honneur d'accepter de siéger dans ce jury. Tes conseils et tes instructions ont judicieusement guidé ce travail. C'est avec plaisir que je travaillerai à tes côtés. Sois assuré de mes meilleurs sentiments et de ma plus sincère amitié.

## **À ma famille et mes amis.**

Ngọc-Hạnh của anh, người luôn luôn bên cạnh anh. Thêm một bước trên con đường của chúng mình. Mong được lâu dài va tranh thán

À ma Mère.

À Alain, Ugur et Gaëtan, mes trois pères spirituels.

À Macaire et Matthieu, pour les deux semestres passés ensemble, pour le meilleur et pour le pire.

À Max, Antoine(s), Hugo, Anne-Laure et Romain, parce que l'amitié n'a ni durée ni prix.

À Juliette, Anne-Lise, Ombeline, Geoffrey, Charles et Guillaume. De l'hôpital aux vignobles, en Combi bien évidemment.

À Charles et Sophie. Sans vous rien n'aurait débuté.

À Lydia, pour avoir patiemment relu l'anglais de l'article au beau milieu de la tourmente électorale gabonaise.

## **À l'univers hospitalier.**

À Cathy de la Réa. Sans ton coq juché sur son chariot musical les couloirs du Château paraissent bien vides et bien pauvrement défendus.

À Claude Meistelman, pour m'avoir orienté judicieusement et m'avoir fait confiance.

À l'ensemble des médecins que j'ai croisé et côtoyé au cours de ma formation : Claire, Jean, Pascal, Marie-ALix ; Aurélie, Marie, Damien, Sébastien, Yoann ; Yannick et Gilles ; Ionel, Adriana, Ioana, Madalina, Marie ; Manu, Pierre, Simon, Carine, Mathieu et Antoine ; Hervé, Hassan, Pr Lossier, Sébastien ; Gérard, Sébastien, Pascal, Patrick, Cléo, Amélie ; Dom, Bernard, Michel, Frédérique, Péguy, Léa, Anne, Aurélien.

À l'ensemble des iade du CHU, du CHR et des Brûlés : il n'y aurait pas assez de place pour tous vous citer : Bel-Air, COT-CGU, Neurochirurgie, Mercy, CCEG, Enfants.

À toutes les équipes paramédicales des réanimations où je suis passé, de jour comme de nuit : Réanimation chirurgicale Central, Réanimation médicale Central & soins continus, Réanimation médicale Brabois & soins continus, Grands Brûlés.

À tous les bureaux de l'AMIN et plus particulièrement ses anciens présidents : Jean-Christophe et Andres.

Enfin à toutes celles et tous ceux que j'ai pu oublier.

## Serment

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle

aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρον, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἴστορας ποιούμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν ὄρκον τόνδε καὶ ξυγγραφὴν τήνδε. Ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ ωυτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρῶρεσι, καὶ διδάξῃν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ξυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὠρπισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί. Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξῃν. Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑφηγήσομαι ξυμβουλίην τοιήνδε. Ὅμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἄγνώς δὲ καὶ ὀσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν. Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε. Ἐς οἰκίας δὲ ὀκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίης, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρῶν, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων. Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπείης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρὴ ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρῶρητα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα. Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ ξυγγέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιορκοῦντι, τάναντία τουτέων.



# Tables des matières

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>9</b>
<b>SERMENT</b> .....	<b>13</b>
<b>TABLES DES MATIERES</b> .....	<b>15</b>
<b>1 PREREQUIS - ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA GANGRENE SYMETRIQUE DISTALE</b>	<b>17</b>
1.1 COAGULATION NORMALE.....	17
1.1.1 <i>Définition de l'hémostase</i> .....	17
1.1.1 <i>Facteur von Willebrand et voie des plaquettes</i> .....	18
1.1.2 <i>Cascade de coagulation et production de fibrine</i> .....	20
1.1.3 <i>Thrombine</i> .....	21
1.2 ANTICOAGULATION PHYSIOLOGIQUE.....	24
1.2.1 <i>Antithrombine</i> .....	24
1.2.2 <i>Inhibition de la voie du Facteur Tissulaire</i> .....	24
1.2.3 <i>Système de la protéine C</i> .....	24
1.3 FIBRINOLYSE.....	25
1.3.1 <i>Initiation de la fibrinolyse</i> .....	25
1.3.2 <i>Régulation de la fibrinolyse</i> .....	25
1.3.3 <i>Déroulement de la fibrinolyse</i> .....	25
1.4 COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSEMINÉE DU SEPSIS .....	26
1.4.1 <i>Définition</i> .....	26
1.4.2 <i>Physiopathologie</i> .....	26
1.5 DYSFONCTION ENDOTHELIALE MICROCIRCULATOIRE AU COURS DU SEPSIS .....	29
1.5.1 <i>Définition</i> .....	29
1.5.2 <i>Régulation de la microcirculation</i> .....	29
1.5.3 <i>Dysfonction endothéliale au cours du sepsis</i> .....	30
<b>2 ARTICLE</b> .....	<b>31</b>
2.1 INTRODUCTION.....	31
2.2 PATIENTS AND METHODS.....	33
2.2.1 <i>Study design</i> .....	33
2.2.2 <i>Epidemiologic assessment</i> .....	34
2.2.3 <i>Health-related quality of life assessment</i> .....	34
2.2.4 <i>Statistical analysis</i> .....	35

2.3	RESULTS.....	36
2.3.1	<i>Epidemiologic data on symmetric peripheral gangrene.....</i>	36
2.3.2	<i>Health related quality of life .....</i>	38
2.4	DISCUSSION .....	42
2.4.1	<i>Epidemiology of symmetric peripheral gangrene .....</i>	42
2.4.2	<i>Limits of Health-related quality of life scales .....</i>	42
2.4.3	<i>Health related quality of life .....</i>	43
2.4.4	<i>Bias and limitations .....</i>	44
2.5	CONCLUSION .....	46
<b>3</b>	<b>PERSPECTIVE : QUALITE DE VIE EN LIEN AVEC LA SANTE.....</b>	<b>47</b>
3.1	QUELLES DEFINITIONS DE LA SANTE ET DU HANDICAP.....	47
3.2	QUALITE DE VIE EN LIEN AVEC LA SANTE .....	47
3.2.1	<i>Définition .....</i>	47
3.2.2	<i>Part relative de l'HRQOL dans la Qualité de Vie.....</i>	48
3.3	MESURE DE L'HRQOL .....	48
3.3.1	<i>Déterminants de santé dans l'HRQOL .....</i>	48
3.3.2	<i>Types d'échelles.....</i>	49
3.3.3	<i>Quel mode d'administration ?.....</i>	50
3.3.4	<i>Quelles limites ?.....</i>	51
<b>4</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>52</b>
<b>5</b>	<b>ANNEXES .....</b>	<b>56</b>
5.1	ANNEXE I : AVIS DU COMITE D'ETHIQUE .....	56
5.2	ANNEXE II : LETTRE D'INFORMATION ET FORMULAIRE DE CONSENTEMENT .....	57
5.3	ANNEXE III : QUESTIONNAIRE.....	59

# 1 Prérequis – Aspects physiopathologiques de la gangrène symétrique distale

## 1.1 Coagulation normale

### 1.1.1 Définition de l'hémostase

*Hémostase* signifie littéralement *maintien du sang*. Maintien du sang au sein du système vasculaire afin de lui permettre d'assurer ses très nombreuses fonctions. De ce fait l'hémostase est en balance permanente entre deux phénomènes : coagulation et anticoagulation. La coagulation doit permettre la formation rapide d'un thrombus suffisamment grand et stable pour arrêter au plus vite tout événement hémorragique. L'anticoagulation quant à elle doit limiter au moment opportun la coagulation afin de prévenir son extension incontrôlée et les événements thromboemboliques qui s'en suivraient.

Coagulation et anticoagulation ne sont en aucun cas des entités antagonistes, un excès de coagulation avec formation de thrombi pouvant simultanément être associé à un syndrome hémorragique par consommation et épuisement des facteurs de coagulation. En situation physiologique c'est l'effet anticoagulant qui domine afin d'éviter la coagulation du flux sanguin.

Deux facteurs protéiques apparaissent jouer un rôle primordial dans l'initiation de toute coagulation : le facteur tissulaire (FT) et le facteur von Willebrand (vWF). L'extension du phénomène fait ensuite appel d'une part aux plaquettes et d'autre part à un nombre conséquent de facteurs de la coagulation (plus de cinquante ont été décrits).

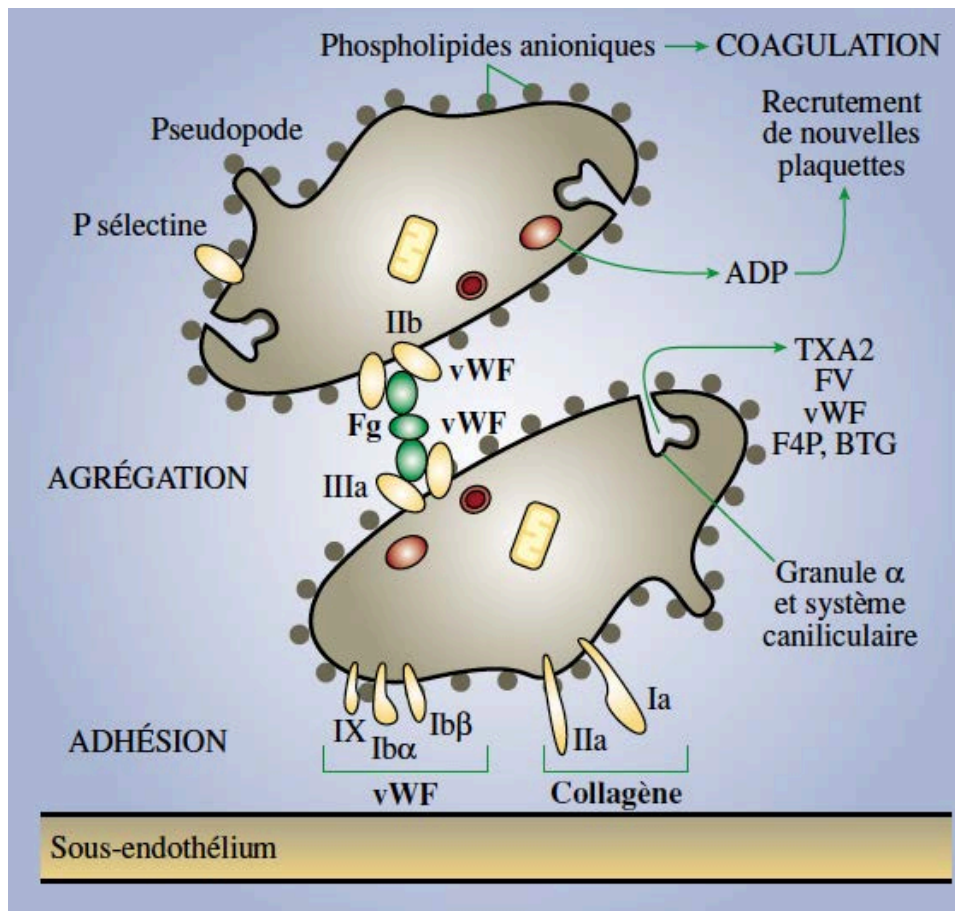
### 1.1.1 Facteur von Willebrand et voie des plaquettes

L'endothélium normal est une surface aux propriétés parfaitement anticoagulantes. Toute effraction de l'endothélium, quelle qu'en soit la cause, expose le collagène sous-endothélial. Au contact de celui-ci, le vWF circulant change de conformation et devient capable de se lier à un récepteur de surface plaquettaire : le complexe GP<sub>Ib-IX</sub>. La liaison non covalente du vWF avec le facteur VIII (FVIII) assure également la présence de ce dernier en quantité importante sur le site du thrombus en cours de formation (cf infra).

La liaison au complexe GP<sub>Ib-IX</sub> déclenche une cascade de réactions intracellulaires aboutissant à l'activation plaquettaire. La plaquette activée va alors (Figure 1, page 19) :

1. Activer un complexe de surface, le GP<sub>IIB-IIIa</sub>, récepteur de la fibrine.
2. Libérer son contenu intracellulaire composé de protéines impliquées dans la coagulation : Thromboxane A<sub>2</sub>, vWF, Facteur V (FV), Facteur 4 plaquettaire, β-thromboglobuline.
3. Activer les plaquettes de voisinage en libérant de l'adénosine di-phosphate.

Les plaquettes activées réalisent alors grâce à la fibrine le phénomène d'agrégation plaquettaire, constituant essentiel du thrombus.



**Figure 1:** Adhésion, activation et agrégation plaquettaire. L'effraction de l'endothélium expose le collagène et fixe le facteur von Willebrand (vWF) qui se lie au complexe  $GP_{Ib-IX}$  permettant l'activation de la plaquette. La plaquette activée change de conformation, libère des facteurs de coagulation et recrute d'autres plaquettes grâce à l'adénosine di-phosphate (ADP). Parallèlement l'expression membranaire du  $GP_{IIb-IIIa}$  permet la liaison avec la fibrine et la constitution du thrombus. TXA2, Thromboxane A2 ; FV, Facteur V ; F4P, facteur 4 plaquettaire ; BTG,  $\beta$  thromboglobuline.

Extrait de *Denninger et al*<sup>1</sup>.

### 1.1.2 Cascade de coagulation et production de fibrine

La cascade de coagulation désigne un ensemble de réactions aboutissant à la formation de fibrine. Plus de cinquante facteurs de coagulation, de type protéique, ont été décrits. Ces facteurs sont présents dans le sang circulant sous forme non activée. Leur participation effective nécessite leur activation préalable, généralement par un autre facteur déjà lui-même activé qui agit en tant qu'enzyme. Ce principe d'activation assure la présence permanente en tout point du système vasculaire d'une quantité suffisante de facteurs de coagulation inertes mais disponibles immédiatement. Le calcium ionisé joue un rôle indispensable à différents niveaux des cascades de coagulation. Les facteurs activés peuvent également se complexer entre eux réalisant un schéma enzyme-coenzyme.

Deux voies (deux cascades) sont classiquement décrites, la voie extrinsèque et la voie intrinsèque. La partie terminale des deux voies est commune.

La voie extrinsèque (Figure 2, page 22) naît de la libération de facteur tissulaire (FT) dans le sang. Le FT n'est pas réparti équitablement au sein de l'organisme ; au contraire on note une nette prédominance dans les cellules et tissus stratégiques en cas de lésion hémorragique (couches externes de la peau, fibroblastes des capsules entourant de nombreux organes, système nerveux central, placenta...).

Une fois libéré dans le sang suite à une lésion, le FT se complexe avec le facteur VII (FVII) en présence d'ions calcium afin de permettre l'activation du FVII (FVIIa) par des enzymes protéolytiques. Le FT doit rester complexé au FVIIa pour assurer l'activation du facteur X (FXa).

La voie intrinsèque (Figure 3, page 23) naît de la transformation du facteur XII en facteur XII activé (FXIIa) induite par le contact du sang avec des surfaces chargées négativement : corps étrangers, collagène sous-endothélial exposé après brèche vasculaire. Le mécanisme exact de l'activation reste encore inconnu. La cascade de coagulation se propage ensuite au facteur XI puis IX. Le facteur IX activé (FIXa) se complexe au facteur VIII activé (FVIIIa, suite sa libération par le vWF) et peut alors activer le facteur X (FX), rejoignant alors la voie commune de la coagulation.

Les deux voies que nous venons de décrire procèdent d'études *in vitro*. *In vivo*, on constate une interdépendance bien plus complexe entre ces deux cascades. Ainsi, l'absence de FXII n'est aucunement hémorragipare. En revanche il a été observé que le complexe FT/FVIIa activait le FX beaucoup plus rapidement que le FIXa mais également qu'il pouvait activer lui-même le FIX.

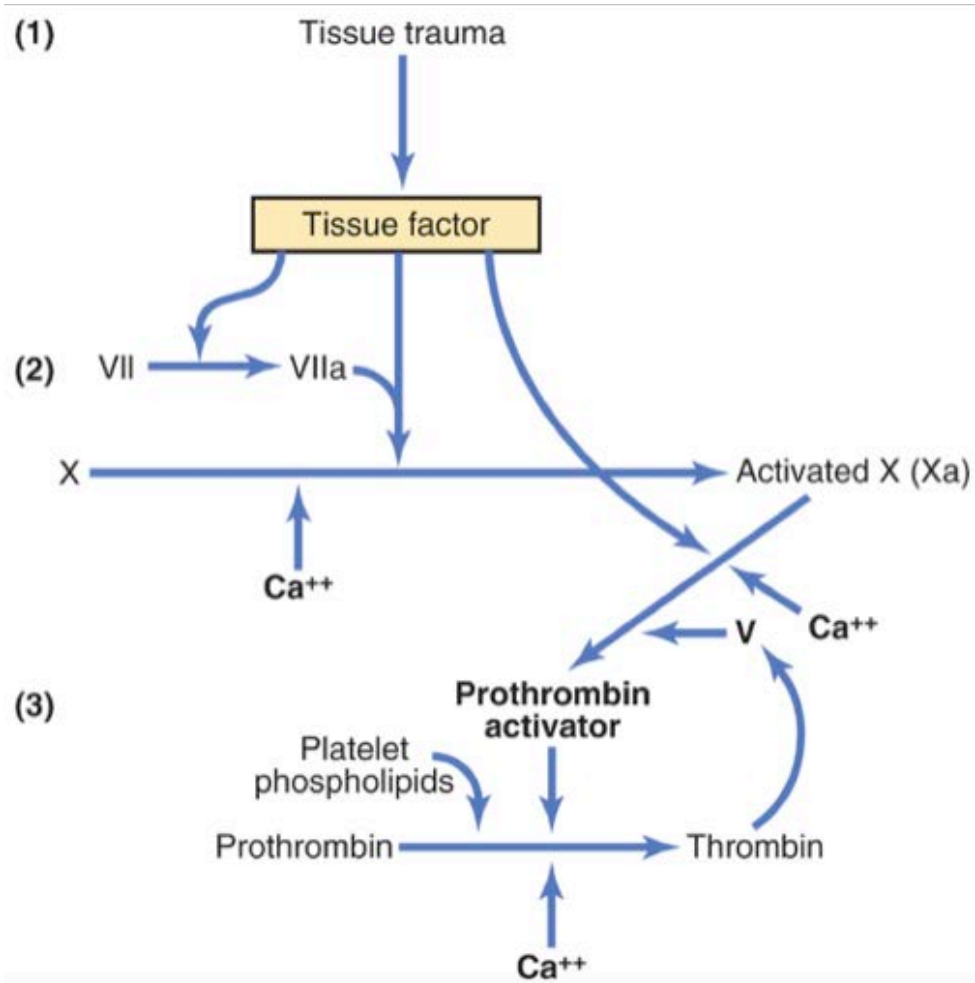
La voie finale ou commune de la coagulation commence par l'activation du FX en FXa soit par le complexe FT/FVIIa, soit par le complexe FIXa/FVIIIa. Le FXa peut alors se complexer avec le facteur V activé (FVa) pour former la prothrombinase qui va ensuite transformer la prothrombine (FII) en thrombine (FIIa), cette dernière assurant l'ultime étape : la conversion du fibrinogène (FI) en fibrine (FIIa).

### 1.1.3 Thrombine

La thrombine ou FIIa assume un rôle beaucoup plus large que les autres facteurs de la coagulation.

D'une part, elle est fortement impliquée dans le phénomène d'auto-amplification de la coagulation par un rétrocontrôle positif au moyen d'une activation des facteurs V et VIII. Elle agit également comme médiateur dans l'activation plaquettaire.

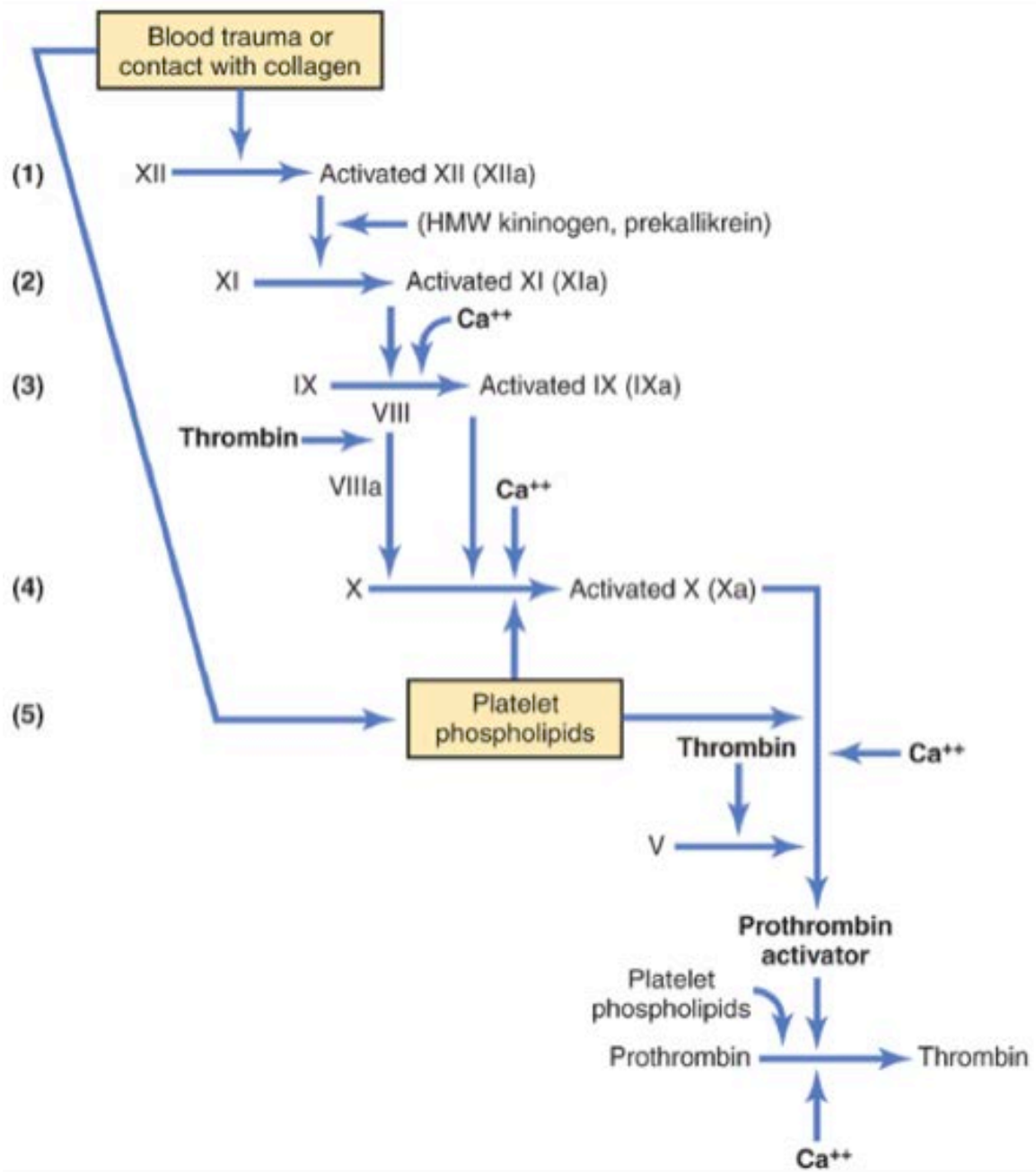
D'autre part, elle stimule l'anticoagulation physiologique en activant la protéine C (cf infra). Elle est également un agoniste puissant de la libération de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) par la cellule endothéliale qui transforme le plasminogène en plasmine, principal fibrinolytique.



**Figure 2 :** Voie extrinsèque de la coagulation. Les facteurs sont référencés par leur numéro en chiffres romains. Le « a » indique un facteur activé. Prothrombin activator : prothrombinase.

Extrait de Guyton et al.<sup>2</sup>





**Figure 3 :** Voie intrinsèque de la coagulation. Les facteurs sont référencés par leur numéro en chiffres romains. Le « a » indique un facteur activé. Prothrombin activator : prothrombinase.

Extrait de *Guyton et al.*<sup>2</sup>

## 1.2 Anticoagulation physiologique

### 1.2.1 Antithrombine

L'antithrombine est une protéine plasmatique synthétisée par le foie appartenant à la famille des inhibiteurs des serpins. Il s'agit du principal inhibiteur de la coagulation. Outre la thrombine, l'antithrombine inhibe également les facteurs Xa, IXa, XIa et XIIa. Son action sur la thrombine est fortement majorée par sa liaison à l'héparane sulfate présent sur la paroi vasculaire. Il s'agit également de la cible privilégiée du traitement par héparine non fractionnée.

### 1.2.2 Inhibition de la voie du Facteur Tissulaire

Le TFPI (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*) est une glycoprotéine synthétisée par l'endothélium et les mégacaryocytes. Son action inhibitrice nécessite la formation d'un complexe quaternaire comprenant le FXa, le TFPI et le complexe FT/FVIIa. Ainsi le complexe FT/FVIIa a le temps de produire une quantité suffisante de FXa avant que le TFPI ne puisse exercer son action inhibitrice. Les héparines de bas poids moléculaire agissent préférentiellement en stimulant la libération endothéliale de TFPI.

### 1.2.3 Système de la protéine C

La thrombomoduline est une protéine de la surface endothéliale capable de se lier à la thrombine puis de modifier sa conformation lui faisant alors perdre ses propriétés coagulantes. En présence d'ions calcium, le complexe thrombomoduline/thrombine active la protéine C, protéine plasmatique vitamine K dépendante.

La protéine C activée inactive les cofacteurs Va et VIIIa par protéolyse.

## 1.3 Fibrinolyse

### 1.3.1 Initiation de la fibrinolyse

La fibrinolyse désigne le processus de dégradation et désagrégation du thrombus. Le plasminogène activé en plasmine par le t-PA (libéré sous l'action de la thrombine) est la principale protéine impliquée dans la fibrinolyse. La plasmine dégrade la fibrine, le fibrinogène ainsi que d'autres facteurs de la coagulation (V, VIII, XIII). Des produits de dégradation de la fibrine (dont les D-dimères) sont libérés.

### 1.3.2 Régulation de la fibrinolyse

Afin d'empêcher toute dissémination des agents protéolytiques, la plasmine circulante est puissamment inhibée par l' $\alpha_2$  antiplasmine au moyen d'une liaison irréversible au site actif même de la plasmine. De la sorte, l'action fibrinolytique de la plasmine ne s'exerce qu'à la surface même du thrombus.

De la même manière le t-PA est inhibé par une protéine circulante plasmatique : l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1 (PAI-1).

### 1.3.3 Déroulement de la fibrinolyse

Lors de la constitution du thrombus, l'effet anti fibrinolytique prédomine grâce à un excès de PAI-1. Sous l'effet de la production de fibrine et de thrombine, le t-PA est libéré par les cellules endothéliales. Au-delà d'un certain seuil la balance bascule vers la fibrinolyse. L' $\alpha_2$  antiplasmine neutralise la plasmine libérée dans la circulation.

## 1.4 Coagulation intravasculaire disséminée du sepsis

### 1.4.1 Définition

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est une perturbation profonde de l'hémostase rencontrée dans de nombreuses situations, principalement associées à une inflammation. De part son caractère systémique elle est susceptible de toucher tous les organes. Elle se définit par une activation anormale de la coagulation associée à une défaillance du système anticoagulant et à une fibrinolyse amoindrie.

### 1.4.2 Physiopathologie

Biologiquement, la CIVD découle d'une activation anormale de la voie du facteur tissulaire (FT). Celui-ci peut être relargué massivement par des tissus riches en FT (traumatisme crânien grave, embolie amniotique, pathologie placentaire) ou être anormalement exprimé à la surface des cellules circulantes après induction (sepsis, hémopathies, néoplasies). De très nombreuses étiologies ont été décrites. En réanimation le sepsis reste la cause principale.

Dans le cadre du sepsis l'induction de l'expression du FT est permise par les médiateurs de l'inflammation de type cytokine et plus particulièrement par le *Tumor Necrosis Factor*  $\alpha$  et l'Interleukine-1. Le facteur déclenchant est la présence des endotoxines des bactéries à gram négatif ou des exotoxines des bactéries à gram positif. Dans les années 1920, Shwartzmann avait observé qu'une première injection intradermique d'endotoxine provoquait une réaction inflammatoire périvasculaire temporaire (augmentation de la perméabilité vasculaire et infiltration de monocytes et de neutrophiles) maximale à la quatrième heure. Secondairement, si la même endotoxine était injectée 24 heures plus tard alors il constatait des microthrombi intravasculaires, un œdème des cellules endothéliales, une vascularite nécrosante à neutrophiles et une extravasation d'éléments sanguins avec macroscopiquement un *purpura*. En cas d'injection systémique d'endotoxine, ces mêmes lésions pouvaient être observées dans tous les organes à des degrés divers.

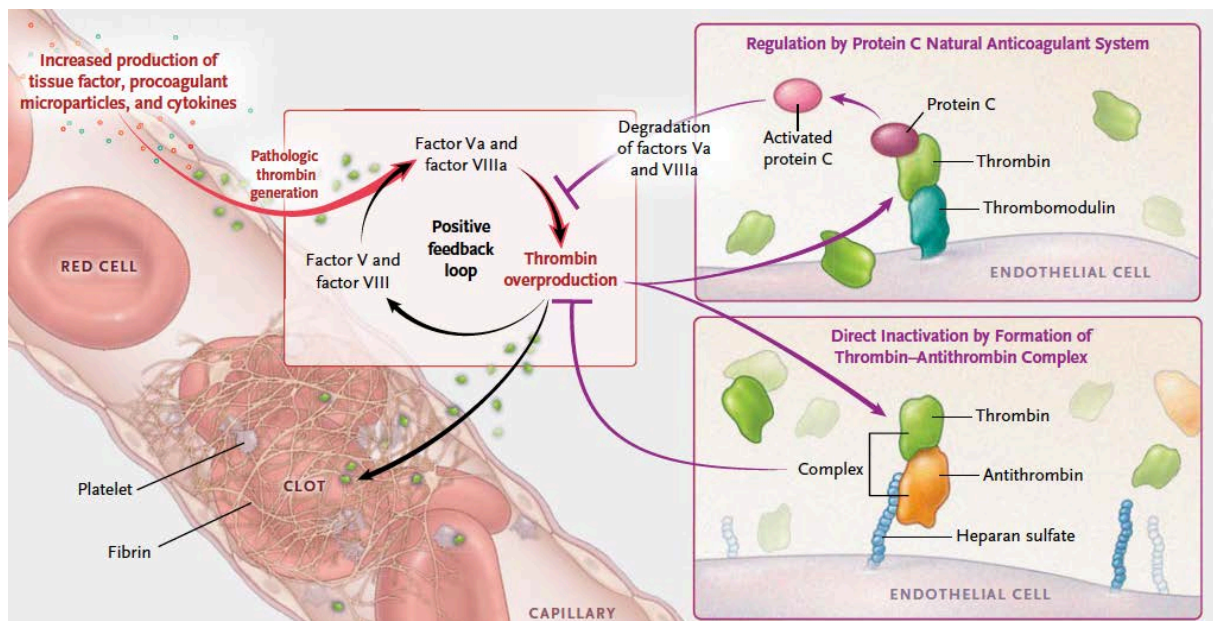
La voie du FT aboutit à la formation en quantité anormale de thrombine et de fibrine. La thrombine en excès va alors pouvoir jouer son rôle d'amplificateur de la coagulation. De

son côté la fibrine participe à l'activation puis à l'agrégation plaquettaire au sein des thrombi.

Au cours de la CIVD du sepsis le système anticoagulant est fortement dégradé. Au delà du phénomène de consommation plusieurs mécanismes coexistent (Figure 4, page 28).

- L'antithrombine est dégradée par les élastases des neutrophiles activés tandis que la dysfonction endothéliale entraîne une diminution de la synthèse des glycosaminoglycanes, cofacteurs de l'antithrombine.
- La protéine C et le TFPI (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*) présentent tous les deux de taux anormalement bas au cours des CIVD. Chez des enfants atteints de *purpura fulminans* le taux de protéine C a pu être directement corrélé à la sévérité.

Enfin, la fibrinolyse est elle aussi détériorée. En dépit d'une augmentation initiale du taux d'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) induite par la thrombine il y a secondairement une élévation du taux d'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1). De plus, l'excès de thrombine favorise la formation d'inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine. Au final, il y a une production excessive de fibrine qui se dépose dans la microcirculation.



**Figure 4 :** Activation pathologique de la coagulation. La surproduction de thrombine entraîne une auto-amplification de la coagulation. Le système anticoagulant est insuffisamment efficace à la fois par consommation et par détérioration.

Extrait de *Warkentin*<sup>3</sup>.

## 1.5 Dysfonction endothéliale microcirculatoire au cours du sepsis

Les perturbations de la coagulation que nous venons de décrire ont mis en exergue le rôle fondamental de l'endothélium. Plus largement, l'ensemble de ces phénomènes s'inscrit dans une dysfonction endothéliale liée au sepsis, notamment au niveau microcirculatoire.<sup>4</sup>

### 1.5.1 Définition

Le terme microcirculation désigne l'ensemble des vaisseaux d'un diamètre inférieur à 100  $\mu\text{m}$ . Composée d'artérioles, de veinules et de capillaires, la microcirculation est le lieu d'échange des tissus avec le compartiment sanguin. Sa répartition, sa structure et ses fonctions sont grandement variables d'un organe à l'autre.

### 1.5.2 Régulation de la microcirculation

On distingue trois principaux mécanismes de régulation de la microcirculation : myogénique (étirement et contraction des muscles lisses en réponse aux variations des pressions d'amont), métabolique (conditions locales de  $\text{PO}_2$ ,  $\text{PCO}_2$ , lactate et ions  $\text{H}^+$ ) et neurohumoral. Le but ultime étant d'adapter le débit sanguin local à la demande du tissu.

Tapissant l'intégralité des vaisseaux, l'endothélium est le pivot central de cette régulation. Les cellules endothéliales se constituent en une couche unique reposant sur une membrane basale. Elles ont à la fois une fonction « sensitive » des paramètres locaux et une fonction de régulation du tonus microvasculaire et de recrutement du lit microcirculatoire. L'endothélium interagit également de manière très étroite avec l'hémostase et le système immunitaire.

### 1.5.3 Dysfonction endothéliale au cours du sepsis

L'atteinte microcirculatoire au cours du sepsis est constante mais particulièrement hétérogène. Elle diffère fortement entre les organes mais également au sein d'un même organe. La conséquence principale étant l'apparition d'une hypoxie locale. De ce fait, les paramètres macrocirculatoires (tension artérielle,  $PO_2$ ) ne rendent pas compte des phénomènes microcirculatoires en cours.

Le système de l'oxyde nitrique (NO), puissant vasodilatateur, est sévèrement perturbé par une baisse de son activité (baisse de l'oxyde nitrique synthétase inductible) dans les zones hypoperfusées. Les hématies perdent leur capacité à se déformer ainsi que probablement leur capacité à relarguer du NO en situation hypoxique. Comme nous l'avons vu précédemment, les perturbations de l'hémostase avec l'apparition d'une coagulation intravasculaire disséminée accentuent encore les phénomènes d'ischémie locale. Enfin, l'endothélium est altéré à la fois dans sa fonction barrière (altération des jonctions intercellulaires entraînant un œdème par fuite capillaire diminuant l'extraction de l'oxygène) et dans sa fonction de cellule médiatrice.



## 2 Article

### 2.1 Introduction

Symmetric peripheral gangrene and *purpura fulminans* are serious but very rare complications of septic shock. Symmetric peripheral gangrene elicits acral necrosis (more frequently distal limbs), while the term *purpura fulminans* is used when there is extensive, multicentric, non acral skin necrosis. Both syndromes are generally mixed. The first pathological features were described by Schwartzman in the 1920s. He reported mixed microthrombi, endothelial cell swelling and necrotizing neutrophilic vasculitis after two intradermal injections of bacterial endotoxin.<sup>5,6</sup> However, a hundred years later, our understanding of the physiopathology has made little progress. The most common infectious agents are *meningococcus* or *streptococcus species*,<sup>7</sup> but a large variety of infectious agents such as *klebsiella*, *staphylococcus*, *Escherichia coli*, *pasteurella*, *capnocytophaga* or *plasmodium* have also been reported.<sup>8-13</sup> Nevertheless, the epidemiology of symmetric peripheral gangrene is poorly known and only very small series are currently available. The biological associated disturbance is disseminated intravascular coagulation, highlighting a deep disruption of the balance between coagulation and anticoagulation. The failure of natural-anticoagulant pathways (protein C and antithrombin) is an important player among the complex host-pathogen interactions occurring during sepsis.<sup>3,14</sup>

Unfortunately, one to four-limb amputations are the most frequent outcome of symmetric peripheral gangrene.<sup>15,16</sup> Reported rates of amputation are approximately 90%.<sup>7</sup> Amputees are considered as disabled, but they can fully benefit from limb prostheses in the absence of underlying diseases. Rehabilitation aims at discharging the patient home. Several teams have reported successful rehabilitation and independent functioning, even with quadruple amputees.<sup>17-20</sup>

The core business of intensivists is to supply and heal acute organ distress. In this perspective, 28-days mortality is a relevant criterion of survival improvement. Patient-centred outcome is needed to assess how intensive cares affect patients' middle and long-term health-related quality of life.<sup>21</sup> In the last twenty years, such assessments have emerged in intensive care literature. In their methodological review Heyland *et al* focused on studies which evaluated the outcome of critically ill patients and noted health-related quality of life assessments in 74 studies out of the 1073 included.<sup>22</sup> In their mind, health-related quality of life assessments were relevant in 60% of these studies.

Recent data suggests an impairment in health-related quality of life after critical care, except for scheduled cardiac surgery.<sup>23</sup> A decrease in health-related quality of life seems to be greater when critical illness is unexpected and abrupt, like major trauma.<sup>24</sup> To our knowledge, the specific situation of symmetric peripheral gangrene, which associates critical illness and affects physical integrity has never been studied.

Our main objectives were to describe current epidemiology of severe symmetric peripheral gangrene and to assess health-related quality of life of adult amputees after severe symmetric peripheral gangrene, once rehabilitation was achieved.

## 2.2 Patients and Methods

### 2.2.1 Study design

A multicentre, prospective and retrospective study was performed in France. The French Intensive Care Society's ethical committee gave its approval (Annex 1). The inclusion criteria were as follows: adult patients (age $\geq$ 18 years old), hospitalised in an intensive care unit for symmetric peripheral gangrene between 2005 and 2015, who underwent two to four-limb amputation (regardless of the level) and required discharge to a specialised rehabilitation centre. When they were included, patients had to be using their final limb prostheses or were about to.

The exclusion criteria were as follows: patients unable to understand French (cognitive impairment, lack of French-language skills), amputation of isolated phalanx or toes. One limb amputees after necrotising fasciitis were excluded, as well as patients who underwent limb amputations but had strong evidence of an underlying cause to limb ischemia (especially pre-existing vascular disease or arterial embolism).

There are few specialised tertiary referral centres for amputees in France. Although no dedicated network exists, there is usually only one major rehabilitation centre in each region (except around Paris) where amputees are discharged. Investigators contacted every referent physician for amputees in each centre so as to identify eligible patients. The referent physicians were in charge of screening patients and obtaining tentative agreements from eligible ones. Then, investigators mailed an information letter and a consent form to eligible patients (Annex 2). If patients mailed back their signed consent form, then a unique investigator (P.L.) called them. The phone call was semi-directive and lasted about thirty minutes.

### 2.2.2 Epidemiologic assessment

In order to set an epidemiologic description of symmetric peripheral gangrene we collected intensive care hospitalisation reports.

Basic demographic data was collected: gender, gangrene started age, when included in study, length of stay in intensive care unit, infectious agent, site of infection. The Charlson comorbidity index was calculated. Daily use of anxiolytics/antidepressants or painkillers was reported. Antidepressants used like analgesics (*i.e.* neuropathic pains) were considered as painkillers High dose of vasopressor use (*i.e.* (nor)epinephrine  $\geq$  5 milligrams per hour) was collected when reported.

Amputations were characterised as minor or major. For upper limbs, an amputation was considered as minor when only phalanx or fingers were removed with respect of the metacarpus; otherwise it was said major. For lower limbs, an amputation was minor for toes to transmetatarsal amputations. Otherwise it was said major.

### 2.2.3 Health-related quality of life assessment

Health-related quality of life was assessed by EQ-5D-3L (EuroQol Research Foundation, Rotterdam, The Netherlands). The first part of this survey explored five dimensions of daily life: mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, anxiety/depression. Each dimension could be rated on three different levels: (1) no problems/no symptoms, (2) some problems/moderate symptoms, (3) unable to do/extreme symptoms. For each patient an index of health-related quality of life (EQ index) was calculated with respect to the national population coefficients.<sup>25</sup> If at least one dimension was rated (3), an additional penalty was added to the index. The second part of the survey was a Visual Analogue Scale (VAS), rated from 0 to 100 ("100" representing the best imaginable health state and "0" the worst). Patients were invited to rate their current global health state. In the second phase we used the same visual analogue scale and asked patients to rate their global health state before symmetric peripheral gangrene.

Patient of working age were asked to answer question one and five of the Work Ability Index (Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland): *current work ability compared with the lifetime* assessed by a visual analogue scale rated from 0 to 10 and

*own prognosis of work ability two years from now* with three answers (unlikely, no certain, relatively certain).

Home environment was assessed by question 76 and 77, section XI, from the CONSTANCES survey (UMS 11 *Cohortes épidémiologiques en population*, Inserm, Hôpital Paul Brousse, Villejuif, France) which explores marital status and the number of people living at home. Patients were asked if they thought they had a strong and helpful close circle (relatives and friends).

The questionnaire is available in full in Annex 3.

#### **2.2.4 Statistical analysis**

Quantitative data was expressed as mean ( $\pm$ standard deviation) and matched data was analysed with the Wilcoxon signed rank test or Student test. The independence of qualitative variables was tested with the Fisher exact test and the Pearson correlation test was applied to quantitative data.

## 2.3 Results

Thirteen rehabilitation centres were contacted and nine agreed to take part in the study. Sixty-one eligible patients were identified. Each centre proposed from 2 to 5 patients, except one centre (Institut Robert Merle, Valenton, France) from which 31 eligible patients were screened. Among the 61 patients, one was dead at the time of the study, two refused to participate and 28 were lost from sight (wrong mail address, consent form never mailed back despite dunning letters). At last, 30 patients gave their consent and filled in the quality of life questionnaire, whereas intensive care data were available for 25 of them.

### 2.3.1 Epidemiologic data on symmetric peripheral gangrene

From an epidemiologic point of view, the study population at the onset of the critical illness was characterised by a majority of females, aged around fifty years old, with a low Charlson comorbidity index and who spent approximately one month in the ICU (Table 1). The majority of incriminated infectious pathogens were Gram positive cocci (n=16, 64%). *Streptococcus species* (*pneumococcus* and *streptococcus A*) were the main responsible agents, followed by *meningococcus* and *staphylococcus*. Among Gram negative bacillus, *Escherichia Coli* took an important part. Sites of infection were in accordance with pathogens (*i.e.* meningitis for *meningococcus*, urinary tract for *Escherichia Coli*, lung and soft tissues for *streptococcus species*). In two cases pathogens were not identified, and in three different cases the site of infection was unknown (Table 2).

Three patients had acquired immunodeficiency. One was in an AIDS state, one had lung transplant and one had a splenectomy (but was not infected by encapsulated bacteria). Ten (40%) medical reports mentioned administration of high doses of vasopressors (norepinephrine or epinephrine). Other reports did not provide details.

<b>Variable</b>	<b>Value, mean (<math>\pm</math>SD)</b>
<b>Female sex</b>	n=18 (60%)
<b>Age, years</b>	52 ( $\pm$ 16)
<b>Charlson comorbidity Index</b>	2 ( $\pm$ 2)
<b>ICU length of stay, days</b>	39 ( $\pm$ 21)

**Table 1:** Demographic characteristics of the study population. ICU : Intensive Care Unit. SD : Standard Deviation.

<b>Pathogen, number (%)</b>	<b>Site of infection, number(%)</b>
<b>Streptococcus species, 9 (36%)</b>	Lung, 6 (24%)
<b>Escherichia Coli, 5 (20%)</b>	Meninges, 6 (24%)
<b>Meningococcus, 4 (16%)</b>	Urinary tract, 5 (20%)
<b>Staphylococcus species, 3 (12%)</b>	Soft tissues, 3 (12%)
<b>Bacteroides fragilis, 1 (4%)</b>	Guts, 1 (4%)
<b>Prevotella bivia, 1 (4%)</b>	Endocardium, 1 (4%)
<b>Unknown, 2 (8%)</b>	Unknown, 3 (12%)

**Table 2:** Pathogens incriminated and site of infection

### 2.3.2 Health related quality of life

By the time of their inclusion, patients mostly females (60%), aged 58 ( $\pm 16$ ) years old, with mean duration since ICU discharge of 60 ( $\pm 34$ ) months. All patients lived at home and a majority of them (63%, n=19) lived with a partner. All patients except one who lived alone qualified their familial and friendly environment as excellent (*i.e.* easily available for any help). Sixty-three per cent (n=19) had home-based services (private duty nurse and/or assistant nurse and/or maid).

All patients were amputated of their two lower limbs, 24 (80%) had four limbs amputated and one (3%) had a three-limbs amputation. Considering the upper limbs, 6 (20%) patients had two major amputations and two had only one major amputation. The main lower limb amputations were transtibial, only one patient underwent transfemoral amputation.

Half of the study population was retired or declared disabled by national health insurance. Amongst the 15 remaining patients, 3 were currently working, 5 thought they would work in the next two years and 7 that going back to work was unlikely or relatively uncertain.

Considering the EQ index relative to age groups, the index was always considerably inferior to the reference for the French population (Table 3). Considering the self-rated state of health assessed by Visual Analogue Scale, relative to age group, rating before gangrene was systematically higher than the French population reference, whereas after gangrene rating tended to be equal or lower to the reference (Table 4). When comparing the difference within the study population, VAS rating was significantly lower after gangrene ( $p < 0.01$ ). The Pearson correlation test was weak between values of current VAS and EQ index ( $R = 0.39$ ,  $p < 0.05$ ).

Table 5 shows rating distribution for each dimension of EQ-5D-3L and observed rating distribution in the general French population. There was an expected increase of level 2 (some problems) and 3 (unable to or extreme problems) with ageing, as observed in the general population. However, in spite of lower limbs amputations no patient reported being bedridden. Half of the patients had difficulties doing their usual activities and 10 (30%) had difficulties practising self-cares. Anxiety or depression was considered as null by 19 (63%) and extreme by only 2 patients. Among the 150 total



rating values, 13 (8.6%) were “extreme” and 9 of them were in the dimension “pain/discomfort”. Applying general population rates to the study population, only one patient should have declared extreme pain/discomfort. Fifteen patients chronically used painkillers; amongst them 8 also used anxiolytics/antidepressants. The association between painkillers and anxiolytics/antidepressants was significantly dependant ( $p < 0.05$ ). Only 13 (43%) used neither painkillers nor anxiolytics/antidepressants.

Age group (years)	EQ-5D index value	
	French reference - mean ( $\pm$ SD)	Study population index - mean (number)
18-24	0.948 ( $\pm$ 0.012)	0.638 (2)
25-34	0.946 ( $\pm$ 0.006)	*** (0)
35-44	0.913 ( $\pm$ 0.008)	0.749 (3)
45-54	0.922 ( $\pm$ 0.006)	0.591 (5)
55-64	0.853 ( $\pm$ 0.013)	0.562 (8)
65-74	0.810 ( $\pm$ 0.017)	0.200 (7)
75+	0.735 ( $\pm$ 0.028)	0.343 (5)

**Table 3:** EQ index values per age group in French population and in the study population. SD : standard deviation

Age group (years)	VAS (self-rated health)		
	French reference - mean ( $\pm$ SD)	Before gangrene - mean (number)	At inclusion - mean (number)
18-24	83.9 ( $\pm$ 1.6)	100 (2)	75 (2)
25-34	83.2 ( $\pm$ 0.9)	100 (2)	*** (0)
35-44	78.7 ( $\pm$ 1.0)	87.5 (4)	80 (3)
45-54	74.2 ( $\pm$ 1.1)	81.3 (4)	65 (5)
55-64	74.2 ( $\pm$ 1.1)	89.1 (11)	72.5 (8)
65-74	68.1 ( $\pm$ 1.4)	96.7 (3)	68.6 (7)
75+	61.5 ( $\pm$ 2.4)	92.5 (4)	56 (5)

**Table 4:** Self-rated health on Visual Analogue Scale (VAS), per age group, before gangrene, at inclusion and in the French population. SD: standard deviation.

Dimension	Age group	18-24		25-34		35-44		45-54		55-64		65-74		75+	
		Reference, %	Population, % (number)	Reference, %	Population, % (number)	Reference, %	Population, % (number)	Reference, %	Population, % (number)	Reference, %	Population, % (number)	Reference, %	Population, % (number)	Reference, %	Population, % (number)
Mobility	No Pb	98.4	50 (1)	96.7	***	93.1	100 (3)	93.1	80 (4)	80.0	50 (4)	67.8	28.6 (2)	53.9	20 (5)
	Some Pb	1.6	50 (1)	3.3	***	6.5	0 (0)	6.8	20 (1)	20.0	50 (4)	31.6	71.4 (5)	45.0	80 (5)
	Bedridden	0.0	0 (0)	0.0	***	0.1	0 (0)	0.1	0 (0)	0.0	0 (0)	0.6	0 (0)	1.1	0 (0)
Self-care	No Pb	99.4	50 (1)	98.5	***	97.6	100 (3)	98.3	60 (3)	93.5	62.5 (5)	91.9	28.6 (2)	83.7	40 (2)
	Some Pb	0.6	50 (1)	1.4	***	2.4	0 (0)	1.5	40 (2)	6.5	37.5 (3)	7.4	28.6 (2)	13.3	40 (2)
	Unable to	0.0	0 (0)	0.1	***	0.1	0 (0)	0.2	0 (0)	0.0	0 (0)	0.8	42.8 (3)	3.0	20 (1)
Usual activities	No Pb	96.4	50 (1)	96.3	***	92.7	100 (3)	94.3	20 (1)	84.7	50 (4)	82.1	14.3 (1)	68.2	0 (0)
	Some Pb	3.6	50 (1)	3.5	***	6.4	0 (0)	5.4	80 (4)	14.7	50 (4)	15.8	57.1 (4)	28.3	80 (4)
	Unable to	0.0	0 (0)	0.2	***	0.9	0 (0)	0.3	0 (0)	0.7	0 (0)	2.0	28.6 (2)	3.5	20 (1)
Pain discomfort	No Pb	81.4	50 (1)	80.0	***	67.2	0 (0)	66.8	60 (3)	55.1	25 (2)	45.5	14.3 (1)	37.7	40 (2)
	Some Pb	17.1	50 (1)	19.5	***	31.6	66,7 (2)	32.4	20 (1)	41.8	50 (4)	49.2	28.6 (2)	57.3	40 (2)
	Extreme	1.5	0 (0)	0.5	***	1.1	33,3 (1)	0.8	20 (1)	3.2	25 (2)	5.3	57.1 (4)	4.9	20 (1)
Anxiety depression	No Pb	87.5	50 (1)	85.8	***	83.4	66,7 (2)	86.0	40 (2)	83.0	75 (6)	87.6	57.1 (4)	85.0	80 (4)
	Some Pb	10.0	50 (1)	13.5	***	15.7	33,3 (1)	13.4	40 (2)	15.8	12.5 (1)	11.5	42.9 (3)	14.0	20 (1)
	Extreme	2.6	0 (0)	0.7	***	0.9	0 (0)	0.6	20 (1)	1.2	12.5 (1)	0.9	0 (0)	1.1	0 (0)

**Table 5:** Distribution of ratings for each dimension of EQ-5D-3L, per age group, in the study population and in the French population. Pb=Problems

## 2.4 Discussion

We presented a cohort of amputees after symmetric peripheral gangrene, whose health-related quality of life was prospectively assessed in a multicentre study. To our knowledge it is also the first time this syndrome is epidemiologically described with so many patients.

### 2.4.1 Epidemiology of symmetric peripheral gangrene

Like every rare syndrome, symmetric peripheral gangrene prevalence is unknown. It can be seen as a severe biological and clinical disseminated intravascular coagulation complicating septic shock. According to recent data from a nationwide French cohort, in-hospital mortality after septic shock was 48,7%;<sup>26</sup> expected mortality in symmetric peripheral gangrene is certainly greater. This is reflected by a prolonged length of stay in the ICU, which was measured at 39 ( $\pm$ 21) days while French reference is 9 days.

There are very few series reporting symmetric peripheral gangrene in adult patients. Davis *et al* reported 12 patients mainly infected by *Streptococcus* and *Meningococcus*. Warner *et al* in a mixed cohort including 11 adults found that *Streptococcus* was preferentially incriminated in adult population.<sup>7,27</sup> This is in line with our findings, however we noticed that *Escherichia Coli* was in equal proportion with *Meningococcus*. *Escherichia Coli* had already been incriminated in case reports.<sup>10,28</sup>

High doses of vasopressors were reported in 40% of the cases, while no information was available for others. Vasopressors have already been incriminated in soft tissue necrosis. Induced vasoconstriction of previously altered vessels (atherosclerosis, vasculitis etc.) is supposed to act as an additional contributing factor.<sup>29-32</sup>

### 2.4.2 Limits of Health-related quality of life scales

As advocated by Heyland *et al*, it seems necessary to precisely define the meaning of health-related quality of life.<sup>22</sup> Quality of life is a wide concept, deeply bound to health state, but also strongly influenced by environmental status, social connection or economic situation. We chose to measure the part of quality of life that is dependant of health state and call it health-related quality of life. Two kinds of scales are available: specific or generic. Specific scales are relevant to assess the effect of a treatment on a

function (pulmonary function, ejection fraction etc.) whereas generic scales are less precise but assess the effects on the whole health-related quality of life. Considering that the study population underwent septic shock, which affects all organs and functions, a generic scale was much more relevant. According to expert recommendations, the EQ-5D-3L was chosen over the Medical Outcome Study Short Form – 36 (RAND Corporation, Santa Monica, CA, USA) because of its ease of use during phone calls.<sup>21</sup> The main limitation of a generic scale is that it is based on criteria considered as “valuable” for the majority while a particular patient will not necessarily consider them as “valuable” to assess his own health-related quality of life.

### 2.4.3 Health related quality of life

In each age group, we reported a lower EQ index than in the reference population. Statistical tests did not appear relevant since the sample size was small, but the differences are obvious and speak in favour of a tendency. Indeed, the global EQ index of a population is deeply linked with age distribution as health-related quality of life normally decreases with time, and age distribution in our population is probably not the same as in the French population.<sup>25</sup> The overwhelming majority of studies noticed a decrease in health-related quality of life after intensive cares compared to the population reference (except after scheduled surgery), whatever the scale (EQ-5D, SF 36, Sickness Impact Profile).<sup>33-35</sup> Most studies were based on a general ICU population but some focused on sepsis or trauma. Although symmetric peripheral gangrene is a kind of severe septic shock, amputations make it similar to some features of major trauma.

Pre-existing diseases are a strong factor of impaired outcome after intensive cares, especially when considering health-related quality of life.<sup>23,36</sup> Currently there is no consensus about how to classify pre-existing diseases. Comorbidity indexes aim at predicting mortality but do not clearly describe pre-existing health states. In their study, *Hofhuis et al* noticed a lower pre-existing health-related quality of life in ICU patients than in the reference general population.<sup>37</sup> Although we did not measure specifically health-related quality of life before symmetric peripheral gangrene, patients retrospectively reported pre-existing health state (by VAS) superior to reference and a significant decrease after the ICU while values remain equal or slightly lower to the reference. Mean decrease in VAS was 22 (95% CI, 13-31); in severe sepsis patients a

mean decrease of 8 (95% IC, 5-11) was previously observed.<sup>38</sup> The suddenness of acute illness in patients without mild or severe chronic disease could explain such a decrease. Typical acute illness affecting people in good health is major trauma. In their study Badia *et al* noticed the most important decrease of VAS in patients with trauma, comparatively to other surgical and medical patients.<sup>24</sup>

When looking at each dimension of EQ-5D-3L, we observed that no patient was bedridden in spite of multiple amputations. Self-cares and usual activities were often declared as difficult. This is certainly a limitation of EQ-5D-3L applied to these specific disabled patients who can drive a car alone, go for shopping or even work but will need five minutes of help every morning to tie their shoelaces for the rest of their life. The majority of “extreme” (level 3) problems were rated in the pain/discomfort dimension. Significant association between painkillers and antidepressants use emphasises the intensity of pain in the study population. Phantom pain is a well-known symptom after amputation. Prevalence has been estimated to 85% and up to 10% of patients experienced acute phantom pain.<sup>39</sup> Treatment is not consensual and is inspired by neuropathic pain treatment.<sup>40,41</sup> Protheses-related pain should also be taken into account.<sup>42</sup>

#### 2.4.4 Bias and limitations

In their mainly paediatric multicentre study focusing on *purpura fulminans*, Warner *et al* observed 90% of amputations, 26% of quadruple amputation and 66% of bilateral lower limbs amputations while we observed 80% of quadruple amputations and 100% of bilateral lower limbs amputations.<sup>7</sup> The study population was constituted with patients discharged home after rehabilitation for prosthetics for a minimum of two amputations. Thus we selected severely amputated patients.

In the absence of a dedicated network, some eligible patients may have been sent to other rehabilitation centres. Four centres chose to not participate. Furthermore, there is an obvious centre effect because one centre recruited half of the patients. We also have the hypothesis that there is a bias of memorisation when referent physicians screened patients. Indeed, two-thirds of the patients were hospitalised after 2010 (i.e. during the second half of the inclusion period).

Patients reported a health state with VAS before critical illness upper than reference population, their Charlson comorbidity index was low and they were quite young. Age and comorbidities have already been reported as factors of mortality in sepsis.<sup>43</sup> We estimate that only patients in good health survived symmetric peripheral gangrene. The impact of withdrawal life sustaining treatments cannot be estimated.

Finally, we asked the patients if they would be willing to be treated again for symmetric peripheral gangrene. All except one answered yes. However, all of them told us that first months were physically and mentally hard, and all of them still experience hard times. They also emphasised the importance of a familial and friendly environment, which has already been shown.<sup>44</sup>

## 2.5 Conclusion

Symmetric peripheral gangrene is a rare complication of septic shock with high potential of multiple amputations. Gram positive cocci and *Escherichia Coli* are the main incriminated pathogens. Survivors discharged home after rehabilitation show impaired survey-based health-related quality of life while they considered themselves as being healthy. Residual pain plays a detrimental role in health-related quality of life impairment. In spite of multiple amputations, patients retrospectively would be willing to be treated again. We think that symmetric peripheral gangrene should not be an argument for withdrawing life-sustaining treatments.



## 3 Perspective : Qualité de vie en lien avec la santé

Notre réflexion ci-après est inspirée des propos antérieurement tenus par Heyland et Guyatt.<sup>22,45</sup>

### 3.1 Quelles définitions de la santé et du handicap

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) donne la définition suivante de la santé : *la santé est un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité*. Cette définition large ne réduit pas la santé à son seul aspect organique.

Quant au handicap l'OMS dit : *Le handicap n'est pas simplement un problème de santé. Il s'agit d'un phénomène complexe qui découle de l'interaction entre les caractéristiques corporelles d'une personne et les caractéristiques de la société où elle vit. Pour surmonter les difficultés auxquelles les personnes handicapées sont confrontées, des interventions destinées à lever les obstacles environnementaux et sociaux sont nécessaires*. Là encore, le handicap n'est pas simplement défini par l'atteinte d'un organe ou d'une fonction mais par les conséquences sociales induites par cette atteinte. Cette conception tend à renvoyer la société face à son devoir d'adaptation vis-à-vis du handicap.

### 3.2 Qualité de Vie en lien avec la Santé

#### 3.2.1 Définition

Les deux définitions précédemment données insistent sur la dimension sociale, ou contextuelle, de l'individu. La Qualité de Vie peut être définie comme le niveau de bien-être global qu'éprouve un individu relativement à ce qu'il observe autour de lui (autres individus) ou à ce qu'il suppose être la meilleure qualité de vie possible.

La qualité de vie va donc recouvrir des domaines aussi vastes que la santé (dans une acception limitée à l'aspect médical, et c'est dans ce sens que nous l'utiliserons par la suite), l'emploi, les relations sociales, le statut social et économique.

Par qualité de vie en lien avec la santé on entend la part de la qualité de vie déterminée par des facteurs médicaux. Par commodité et cohérence nous emploierons l'acronyme anglais HRQOL pour *Hearth-related Quality Of Life*.

### 3.2.2 Part relative de l'HRQOL dans la Qualité de Vie

Si l'HRQOL est un aspect de la qualité de vie, sa part n'est pas constante chez tous les individus. Ainsi chez l'adulte jeune sans pathologies médicales l'HRQOL jouera un rôle minime face aux facteurs sociaux et économiques. À l'inverse chez le sujet malade la part de l'HRQOL sera importante voire prédominante si la pathologie et ses conséquences en viennent à limiter les activités sociales et économiques.

## 3.3 Mesure de l'HRQOL

### 3.3.1 Déterminants de santé dans l'HRQOL

HRQOL et santé ne sont pas mutuellement inclusives. En effet, certains aspects de la santé ne sont pas nécessairement pertinents pour décrire l'HRQOL. Parmi ceux-ci on peut distinguer :

- Les paramètres d'organe : fraction d'éjection ventriculaire gauche, densité osseuse, stade de rétinopathie diabétique etc.
- Les fonctions : épreuve d'effort cardiaque, périmètre de marche de l'artéritique etc.

Les états de santé quantifient l'atteinte d'un organe sans pour autant que cela soit corrélé directement avec la fonction. Quant à l'évaluation de la fonction, si elle rend compte de la capacité théorique d'un organe, elle le fait en dehors de toute

contextualisation. Ainsi la sévérité d'un asthme d'effort n'aura pas le même impact sur l'HRQOL d'un sujet jeune et sportif que chez un sujet âgé et sédentaire.

Il a donc été suggéré que seuls les paramètres effectivement considérés comme importants dans l'évaluation de l'HRQOL par la population visée (générale ou particulière) étaient pertinents.

Les échelles d'HRQOL sont classiquement subdivisées en domaines ou dimension d'intérêt. Les plus classiques sont la mobilité, la participation aux activités quotidiennes, la réalisation autonome des soins personnels, la douleur, l'anxiété et la dépression. Les échelles spécifiques d'une maladie adaptent les items de chaque dimension aux spécificités propres de la maladie.

### 3.3.2 Types d'échelles

Deux grands types d'échelles existent, chacun avec des conditions et des objectifs propres.

Les échelles *génériques* tentent d'évaluer l'ensemble des grandes dimensions de l'HRQOL. Leur intérêt réside dans la possibilité de les administrer à une population générale afin d'obtenir une mesure de référence pour cette population. Les items de chaque dimension sont suffisamment ouverts pour que chaque individu puisse y répondre. Ces échelles permettent des comparaisons entre populations générales ; elles peuvent être également administrées à un sous-groupe pour être comparées ensuite à la population générale dont le sous-groupe est issu. En revanche elles ne sont absolument pas pertinentes pour évaluer l'effet spécifique d'une pathologie sur l'HRQOL.

Les échelles *spécifiques* sont conçues pour être administrées à une population particulière soumise à des conditions prédéfinies : une maladie, une classe d'âge, un symptôme (la douleur par exemple) etc. Grâce à des items adaptés, la sensibilité aux changements de la ou des conditions préexistantes est fortement accrue. Par exemple la fatigue est un symptôme très répandu voire banal dans la population générale. En revanche dans l'hypothyroïdie elle prend tout son sens en tant que marqueur de l'intensité de la maladie.

Les échelles spécifiques tendent à se rapprocher des dimensions habituellement explorées par les cliniciens. Elles présentent également un fort intérêt dans l'évaluation de l'impact d'une thérapeutique tel que ressenti par le patient.

### 3.3.3 Quel mode d'administration ?

Plusieurs possibilités s'offrent aux investigateurs :

- L'administration en face à face par un investigateur formé est le mode référence. Elle permet de s'assurer d'une compréhension optimale des questions et d'une réponse complète. La logistique et le coût en sont les principales limites.
- L'administration au téléphone par un investigateur formé améliore fortement la compréhension des questions et autorise un taux de réponse élevé. Cependant le mode téléphonique impose une restriction du temps consacré au questionnaire et donc de sa longueur. Le coût est également non négligeable.
- L'envoi par courrier est facile de réalisation et peu onéreux. En revanche le taux de réponse et la fiabilité des réponses peuvent être assez bas.

Idéalement il faut que ce soit le sujet lui-même qui réponde. En cas d'indisponibilité ou d'incapacité il peut apparaître judicieux d'interroger les proches du patient. Malheureusement il a été observé une tendance à la sous évaluation de l'HRQOL par les proches. Cela doit aussi mettre en garde le clinicien face à ses propres projections envers son patient.

### 3.3.4 Quelles limites ?

De nombreuses limites existent :

- D'un point de vue pratique le coût d'une administration en face à face par un investigateur est élevé.
- Le moment de l'administration doit être choisi judicieusement. L'HRQOL pouvant varier fortement avec les affections médicales en cours il n'apparaît pas pertinent d'évaluer l'HRQOL d'un patient hospitalisé ou en pleine décompensation. Au contraire il faut attendre une phase de stabilisation ou de consolidation ce qui suppose de retrouver et contacter des sujets rentrés à domicile.
- Avec l'âge les comorbidités augmentent inéluctablement d'où une baisse de l'HRQOL attendue. Partant, l'HRQOL mesurée dans une population dépend directement de la distribution des âges. Le sexe ou les conditions socio-économiques ont également été identifiés comme des facteurs confondants. Les comparaisons entre populations doivent donc absolument tenir compte de ces conditions préexistantes et peuvent donc être délicates.
- Les dimensions explorées et leurs items sont basés sur ce qui est habituellement considéré comme important pour l'évaluation de l'HRQOL par la population générale ou celle explorée. Il ne peut être exclu qu'une part des sujets accorde peu de valeur à certains items ou dimensions.
- Il n'existe pas de gold-standard, la validité des échelles d'HRQOL est donc construite.
- Toute traduction d'échelle impose une nouvelle validation.

## 4 Bibliographie

1. Denninger M-H, Amar M, Hurtaud-Roux M-F, Fenneteau O. Partie I. Chapitre 8. Physiologie de l'hémostase, des cellules sanguines et hématopoïèse. In: *Traité d'Anesthésie Générale*. Arnette; 2001.
2. Guyton AC, Hall JE. Unit VI. Chapter 36. Hemostatis and Blood Coagulation. In: *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2011. p. 451–61.
3. Warkentin TE. Ischemic Limb Gangrene with Pulses. *N Engl J Med* 2015;373(7):642–55.
4. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care Lond Engl* 2005;9 Suppl 4:S13-19.
5. Shwartzman G. Studies on Bacillus Typhosus Toxic Substances : I. Phenomenon of Local Skin Reactivity to B. Typhosus Culture Filtrate. *J Exp Med* 1928;48(2):247–68.
6. Darmstadt GL. Acute infectious purpura fulminans: pathogenesis and medical management. *Pediatr Dermatol* 1998;15(3):169–83.
7. Warner PM, Kagan RJ, Yakuboff KP, et al. Current management of purpura fulminans: a multicenter study. *J Burn Care Rehabil* 2003;24(3):119–26.
8. Olowu WA. Klebsiella-induced purpura fulminans in a Nigerian child: case report and a review of literature. *West Afr J Med* 2002;21(3):252–5.
9. Kravitz GR, Dries DJ, Peterson ML, Schlievert PM. Purpura fulminans due to Staphylococcus aureus. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2005;40(7):941–7.
10. Huemer GM, Bonatti H, Dunst KM. Purpura fulminans due to E. coli septicemia. *Wien Klin Wochenschr* 2004;116(3):82.
11. Borges L, Oliveira N, Cássio I, Costa H. Sepsis-induced purpura fulminans caused by Pasteurella multocida. *BMJ Case Rep* 2014;2014.
12. Deshmukh PM, Camp CJ, Rose FB, Narayanan S. Capnocytophaga canimorsus sepsis with purpura fulminans and symmetrical gangrene following a dog bite in a shelter employee. *Am J Med Sci* 2004;327(6):369–72.
13. Rana A, Singh DP, Kaur G, Verma SK, Mahur H. Symmetrical peripheral gangrene: A rare complication of plasmodium falciparum malaria. *Trop Parasitol* 2015;5(2):130–2.
14. Okamoto K, Tamura T, Sawatsubashi Y. Sepsis and disseminated intravascular coagulation. *J Intensive Care* 2016;4:23.

15. Bache CE, Torode IP. Orthopaedic sequelae of meningococcal septicemia. *J Pediatr Orthop* 2006;26(1):135-9.
16. Buysse CMP, Oranje AP, Zuidema E, et al. Long-term skin scarring and orthopaedic sequelae in survivors of meningococcal septic shock. *Arch Dis Child* 2009;94(5):381-6.
17. Shin JC, Yang HE, Yu SJ, Kim NY, Yoon SY. Stepwise rehabilitation of the triple amputee combined with dysfunction of the sound limb. *Ann Rehabil Med* 2014;38(1):116-21.
18. Yoshimoto K, Okuma Y, Nakamura T, et al. Limb fitting for quadruple amputees: report of two cases of symmetrical peripheral gangrene caused by pneumococcal purpura fulminans. *Prosthet Orthot Int* 2013;37(6):489-94.
19. Hacking HG, Lo-a-Njoe BA, Visser-Meily JM. [Multiple amputations due to sepsis: however, functional rehabilitation is possible]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143(21):1073-7.
20. Lowe KG, Boyce JM. Rehabilitation of a child with meningococcal septicemia and quadrilateral limb loss: a case report. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85(8):1354-7.
21. Angus DC, Carlet J, Participants on behalf of the 2002 BR. Surviving Intensive Care: a report from the 2002 Brussels Roundtable. *Intensive Care Med* 2003;29(3):368-77.
22. Heyland DK, Guyatt G, Cook DJ, et al. Frequency and methodologic rigor of quality-of-life assessments in the critical care literature. *Crit Care Med* 1998;26(3):591-8.
23. Soliman IW, de Lange DW, Peelen LM, et al. Single-center large-cohort study into quality of life in Dutch intensive care unit subgroups, 1 year after admission, using EuroQoL EQ-6D-3L. *J Crit Care* 2015;30(1):181-6.
24. Badia X, Diaz-Prieto A, Gorriz MT, et al. Using the EuroQol-5D to measure changes in quality of life 12 months after discharge from an intensive care unit. *Intensive Care Med* 2001;27(12):1901-7.
25. Szende A, Janssen B, Cabases J, editors. *Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2014 [cited 2016 Jul 30]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-94-007-7596-1>

26. Quenot JP, Pavon A, Fournel I, Barbar SD, Bruyère R. Le choc septique de l'adulte en France : vingt ans de données épidémiologiques. *Réanimation* 2015;24(3):303–9.
27. Davis MDP, Dy KM, Nelson S. Presentation and outcome of purpura fulminans associated with peripheral gangrene in 12 patients at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(6):944–56.
28. Akamatsu S, Kojima A, Tanaka A, Hayashi K, Hashimoto T. Symmetric peripheral gangrene. *Anesthesiology* 2013;118(6):1455.
29. Simman R, Phavixay L. Bilateral toe necrosis resulting from norepinephrine bitartrate usage. *Adv Skin Wound Care* 2013;26(6):254–6.
30. Issa AA, Newman M, Simman R. Toe Necrosis, Etiologies and Management, a Case Series. *J Am Coll Clin Wound Spec* 2014;5(2):26–35.
31. Noordally SO, Sohawon S, Duttmann R, Gottignies P, Devriendt J. Tongue necrosis as a complication of vasoconstrictor agents in the intensive care setting. *Intern Emerg Med* 2010;6(2):183–5.
32. Mégarbané H, Barete S, Khosrotehrani K, et al. Two observations raising questions about risk factors of cutaneous necrosis induced by terlipressin (Glypressin). *Dermatol Basel Switz* 2009;218(4):334–7.
33. Heyland DK, Hopman W, Coe H, Tranmer J, McColl MA. Long-term health-related quality of life in survivors of sepsis. Short Form 36: a valid and reliable measure of health-related quality of life. *Crit Care Med* 2000;28(11):3599–605.
34. Tian ZM, Miranda DR. Quality of life after intensive care with the sickness impact profile. *Intensive Care Med* 1995;21(5):422–8.
35. Dowdy DW, Eid MP, Sedrakyan A, et al. Quality of life in adult survivors of critical illness: a systematic review of the literature. *Intensive Care Med* 2005;31(5):611–20.
36. Orwelius L, Nordlund A, Nordlund P, et al. Pre-existing disease: the most important factor for health related quality of life long-term after critical illness: a prospective, longitudinal, multicentre trial. *Crit Care Lond Engl* 2010;14(2):R67.
37. Hofhuis JGM, Spronk PE, van Stel HF, Schrijvers GJP, Rommes JH, Bakker J. The impact of critical illness on perceived health-related quality of life during ICU treatment, hospital stay, and after hospital discharge: a long-term follow-up study. *Chest* 2008;133(2):377–85.



38. Karlsson S, Ruukonen E, Varpula T, Ala-Kokko TI, Pettilä V, Finnsepsis Study Group. Long-term outcome and quality-adjusted life years after severe sepsis. *Crit Care Med* 2009;37(4):1268-74.
39. Nikolajsen L. Postamputation pain: studies on mechanisms. *Dan Med J* 2012;59(10):B4527-B4527.
40. Hsu E, Cohen SP. Postamputation pain: epidemiology, mechanisms, and treatment. *J Pain Res* 2013;6:121-36.
41. Halbert J, Crotty M, Cameron ID. Evidence for the optimal management of acute and chronic phantom pain: a systematic review. *Clin J Pain* 2002;18(2):84-92.
42. Uustal H, Meier RH. Pain issues and treatment of the person with an amputation. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2014;25(1):45-52.
43. Quenot J-P, Binquet C, Kara F, et al. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care* 2013;17(2):R65.
44. Deja M, Denke C, Weber-Carstens S, et al. Social support during intensive care unit stay might improve mental impairment and consequently health-related quality of life in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2006;10(5):R147.
45. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med* 1993;118(8):622-9.

## 5 Annexes

### 5.1 Annexe I : avis du comité d'éthique



#### SOCIÉTÉ DE RÉANIMATION DE LANGUE FRANÇAISE

*Siège Social : 48, avenue Claude Vellefaux – 75010 Paris*

*Tél. : 01 45 86 74 00 – Fax : 01 45 86 74 44*

*Site Internet : www.srlf.org*

#### Commission d'Éthique

*Secrétaire*

Jean Reignier  
jean.reignier@chu-nantes.fr

#### *Membres SRLF*

Fabienne Bordet  
Alexandre Boyer  
Sandrine Dray  
Béatrice Eon  
Frédéric Gonzalez  
Marie-Claude Jars-Guincestre  
Odile Noizet-Yverneau  
Jérôme Pillot  
Jean-Philippe Rigaud  
Stéphane Rolando  
Thierry Van Der Linden

#### *Membres non SRLF*

Isabelle Blondiaux  
Bertrand Quentin

#### Direction Administrative

Chantal Sevens  
chantal.sevens@srlf.org

#### Secrétariat

Mathieu Lloung  
Florence Neels  
secretariat@srlf.org

Dr Jérémie Lemarié  
Service de réanimation médicale  
CHRU Nancy

Paris, le 06 novembre 2015,

Cher Collègue,

Votre projet de recherche «Qualité de vie et devenir des patients poly-amputés au décours d'une gangrène symétrique distale en réanimation. Etude QUALIPAR» (référence CE SRLF15-43) a été réévalué par la Commission d'éthique de la SRLF après réception d'une version révisée.

La Commission d'éthique donne un **avis favorable** à votre projet.

Pour information, je vous rappelle que l'avis de la CE de la SRLF ne dispense pas des obligations légales éventuelles et qu'il reste de la responsabilité de l'investigateur et du promoteur éventuel de l'étude de se mettre en conformité avec la loi sur la recherche biomédicale et en particulier de procéder aux soumissions ou avis aux comités ou commissions légalement compétentes.

Recevez, Cher Collègue, l'assurance de nos salutations distinguées.

Dr Jean Reignier  
*Secrétaire de la Commission d'Éthique*

## 5.2 Annexe II : Lettre d'information et formulaire de consentement

### LETTRE D'INFORMATION AU PATIENT

**Titre de l'étude :** étude QUALIPAR

**Responsables de l'étude :**

Pierre Labroca	Dr Jérémie Lemarié	Pr Jean Paysant
Service de Réanimation Médicale.	Service de Réanimation Médicale.	Institut régional de réadaptation.
CHRU Nancy	CHRU Nancy	Nancy
Tel : 03.83.85.15.04	Tel : 03.83.85.15.04	Tel : 03.83.52.67.50
Email : <a href="mailto:pierre.labroca@gmail.com">pierre.labroca@gmail.com</a>	Email : <a href="mailto:j.lemarie@chu-nancy.fr">j.lemarie@chu-nancy.fr</a>	Email : <a href="mailto:jean.paysant@ugecamne.fr">jean.paysant@ugecamne.fr</a>

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Vous avez été pris(e) en charge dans notre centre de rééducation et réadaptation dans les suites d'une hospitalisation en réanimation. Vous avez présenté une complication rare appelée « gangrène symétrique distale », ayant nécessité plusieurs amputations. Cette complication survient le plus souvent au cours d'une infection généralisée très sévère. Les connaissances médicales sont limitées en ce qui concerne le devenir des patients ayant présenté cette complication, ainsi que leur qualité de vie et leur insertion socioprofessionnelle.

Nous nous proposons d'étudier ces questions par un travail de recherche associant les médecins rééducateurs et réanimateurs. Comme cette complication est rare, plusieurs centres de rééducation et de réadaptation participeront à cette étude coordonnée par le Docteur Jérémie Lemarié et le Professeur Jean Paysant. Si vous acceptez de participer à cette étude, nous vous saurions gré de bien vouloir remplir le formulaire de consentement ci-joint, en y indiquant les coordonnées téléphoniques ainsi que les horaires auxquels vous souhaitez être recontactés. Un médecin responsable de l'étude vous recontactera alors par téléphone afin de vous poser des questions permettant d'évaluer votre qualité de vie ainsi que votre insertion socioprofessionnelle. Cet entretien téléphonique durera une vingtaine de minutes. Vous êtes tout à fait libre de nous signifier votre refus de participer à cette étude.

Dans le cadre de cette recherche biomédicale un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche. Si vous l'acceptez, des données médicales vous concernant seront transmises aux responsables de l'étude. Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

La Commission d'éthique de la Société de Réanimation de Langue Française a émis un avis favorable à la réalisation de cette étude le 06 novembre 2015 (référence CE SRLF 15-43).

En vous remerciant,



Pierre Labroca



Dr Jérémie Lemarié



Pr Jean Paysant

## FORMULAIRE DE CONSENTEMENT DU PATIENT

**Titre de l'étude :** étude QUALIPAR

**Responsables de l'étude :**

Pierre Labroca  
Service de Réanimation Médicale.  
CHRU Nancy  
Tel : 03.83.85.15.04  
Email : [pierre.labroca@gmail.com](mailto:pierre.labroca@gmail.com)

Dr Jérémie Lemarié  
Service de Réanimation Médicale.  
CHRU Nancy  
Tel : 03.83.85.15.04  
Email : [j.lemarie@chu-nancy.fr](mailto:j.lemarie@chu-nancy.fr)

Pr Jean Paysant  
Institut régional de réadaptation.  
Nancy  
Tel : 03.83.52.67.50  
Email : [jean.paysant@ugecamne.fr](mailto:jean.paysant@ugecamne.fr)

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Comme indiqué dans la lettre d'information jointe, nous nous proposons d'étudier le devenir, la qualité de vie ainsi que l'insertion socioprofessionnelle des patients ayant présenté une gangrène symétrique distale dans les suites d'une infection sévère. Cette étude est coordonnée par le Docteur Jérémie Lemarié et le Professeur Jean Paysant.

1. Acceptez-vous d'être recontacté par téléphone par un des responsables de l'étude ? La durée de l'entretien est d'une vingtaine de minutes.

OUI  NON

Si oui, indiquez le(s) numéro(s) de téléphone et les horaires auxquels vous souhaitez être joints

N° tel 1 : .....

N° tel 3 : .....

N° tel 2 : .....

N° tel 4 : .....

- Tous les jours  Tous les jours sauf week-end  Lundi  Mardi  
 Mercredi  Jeudi  Vendredi  Samedi  Dimanche  
 Matin  Après-midi  Soirée

2. Si vous n'acceptez pas d'être recontacté par téléphone, pourriez-vous nous indiquer les raisons de ce refus (plusieurs réponses possibles) ? Les causes de refus pourront être exploitées.

- je n'ai pas le temps de participer  
 je n'ai pas envie de participer (souvenirs douloureux, difficultés personnelles,...)  
 je ne me sens pas capable de participer  
 autre : .....

3. Acceptez-vous que votre médecin rééducateur nous transmette des données médicales vous concernant ? Nous n'aurons pas accès à l'ensemble de votre dossier mais uniquement aux comptes-rendus médicaux synthétisant votre hospitalisation en réanimation et en centre de rééducation et réadaptation. Les données contenues dans ces comptes-rendus pourront être recueillies pour l'étude.

OUI  NON

Nous vous remercions de nous faire parvenir votre réponse par l'enveloppe pré-timbrée jointe.

Dans l'attente de votre réponse, nous vous prions d'agréer, Madame, Mademoiselle, Monsieur, l'expression de nos sentiments distingués.

## 5.3 Annexe III : Questionnaire

### Questionnaire EUROQUOL – 5 dimensions (EQ-5D-3L)

Pour chaque catégorie, cochez l'énoncé qui décrit le mieux votre état de santé actuel. Veuillez cocher une seule case par catégorie.

#### Mobilité

Diriez-vous que vous :

- n'avez aucune difficulté à marcher
- avez de la difficulté à marcher
- êtes obligé(e) de rester au lit

#### Soins autonomes

Diriez-vous que vous :

- n'avez pas de difficulté à prendre soin de vous-même
- avez de la difficulté à vous laver et à vous habiller seul(e)
- êtes incapable de vous laver et de vous habiller seul(e)

#### Activités habituelles (ex : travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs)

Diriez-vous que vous :

- n'avez aucune difficulté à faire vos activités habituelles
- avez de la difficulté à faire vos activités habituelles
- êtes incapable de faire vos activités habituelles

#### Douleurs / Malaises

Diriez-vous que vous :

- ne ressentez pas de douleur ou de malaise
- ressentez des douleurs ou des malaises légers
- ressentez des douleurs ou des malaises intenses

#### Inquiétude / Dépression

Diriez-vous que vous :

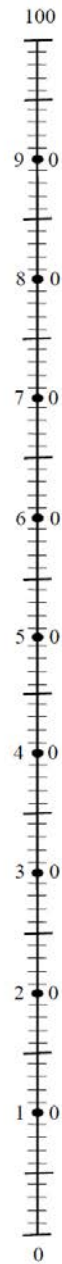
- êtes ni inquiet(e) ni déprimé(e)
- êtes légèrement inquiet(e) et déprimé(e)
- êtes très inquiet(e) et déprimé(e)

**ETAT DE SANTE ACTUEL**

Pour vous aider à exprimer votre état de santé, j'ai en face de moi une échelle (qui ressemble à un thermomètre) sur laquelle le meilleur état de santé imaginable correspond à 100 tandis que le pire état de santé imaginable correspond à 0. Veuillez considérer 100 comme la pleine forme, et le 0 comme très, très malade, ou à la veille de la mort.

Nous aimerions savoir comment bonne ou mauvaise vous considérez votre santé aujourd'hui. Ceci est votre opinion, sur une échelle de 1 à 100. Dites moi simplement où je dois mettre une marque sur cette échelle entre 0 et 100, afin d'indiquer comment est votre état de santé aujourd'hui. Souvenez-vous que le meilleur état de santé imaginable correspond à 100 et que le pire état de santé imaginable correspond à 0. A votre avis, quelle valeur sur cette échelle devrais-je cocher pour indiquer votre état de santé actuel.

Meilleur état de santé imaginable

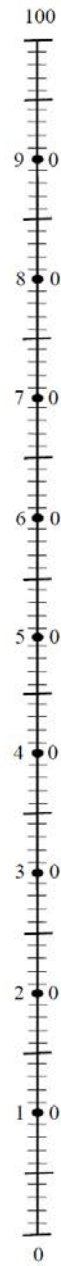


Pire état de santé imaginable

Meilleur état de  
santé imaginable

**ETAT DE SANTE AVANT LA GANGRENE SYMETRIQUE DISTALE**

En utilisant la même technique de cotation que précédemment, pourriez-vous indiquer comment vous considérez votre état de santé AVANT la survenue de la gangrène symétrique distale ?



Pire état de  
santé imaginable

## Work Ability Index (questions 1 & 6)

### Capacité de travail actuelle comparée à la meilleure jamais atteinte

Si l'on considère une échelle de 0 à 10 où 10 représente la meilleure capacité de travail que vous ayez jamais eue, quel chiffre donnez-vous sur cette échelle à votre capacité de travail actuelle ?

**Très Faible**    0  **10 Très Haute**

### Pronostic sur la capacité de travail dans les deux prochaines années

Compte-tenu de votre état de santé actuel, pensez-vous que dans les deux prochaines années vous serez capable de reprendre/poursuivre votre métier ?

- improbable
- incertain
- très certainement



Items inspirés du questionnaire CONSTANCES (section XI, questions 76 & 77)

Quelle est votre situation de famille actuelle au sens de l'état civil ?

- |                               |  |                          |
|-------------------------------|--|--------------------------|
| Célibataire (jamais marié(e)) |  | <input type="checkbox"/> |
| Pacsé(e)                      |  | <input type="checkbox"/> |
| Marié(e)                      |  | <input type="checkbox"/> |
| Séparé(e)                     |  | <input type="checkbox"/> |
| Divorcé(e)                    |  | <input type="checkbox"/> |
| Veuf(ve)                      |  | <input type="checkbox"/> |

Dans le domicile où vous résidez le plus souvent, vivez-vous :

- |                                           |     |                          |
|-------------------------------------------|-----|--------------------------|
| En couple ?                               | Oui | <input type="checkbox"/> |
|                                           | Non | <input type="checkbox"/> |
| Avec des enfants                          | Oui | <input type="checkbox"/> |
|                                           | Non | <input type="checkbox"/> |
| Avec d'autres personnes (famille, amis..) | Oui | <input type="checkbox"/> |
|                                           | Non | <input type="checkbox"/> |

***Rétrospectivement, donneriez-vous votre accord pour recevoir tous les traitements dont vous avez bénéficié ?***

- OUI  NON

***Commentaires :***

.....  
.....

VU

NANCY, le 19 septembre 2016  
Le Président de Thèse

Professeur Jean PAYSANT

NANCY, le 21 septembre 2016  
Pour le Doyen de la Faculté de Médecine  
Le Vice-Doyen,

Professeur Marc DEBOUVERIE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 9282

NANCY, le 23 septembre 2016

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Pierre MUTZENHARDT

## RÉSUMÉ

La gangrène symétrique distale (GSD) est une complication rare mais grave du choc septique conduisant souvent à des amputations multiples. L'épidémiologie de la GSD et le devenir des patients restent méconnus. Les amputations présentent la particularité de pouvoir bénéficier d'une rééducation prothétique efficace. Les objectifs étaient de décrire l'épidémiologie et la qualité de vie liée à la santé (QDVLS) après GSD une fois la rééducation achevée. Une étude multicentrique prospective et rétrospective fut réalisée. Étaient inclus les patients admis pour GSD entre 2005 et 2015, amputés d'au moins deux membres et ayant nécessité une rééducation spécialisée. La QDVLS était évaluée téléphoniquement par le questionnaire EQ-5D-3L tandis que les données épidémiologiques de la GSQ étaient recueillies grâce aux comptes rendus de réanimation. Neuf centres sur treize contactés permirent de recruter 30 patients dont 25 comptes rendus de réanimation. La GSD survenait majoritairement chez des femmes d'une cinquantaine d'années avec peu de comorbidités. La durée moyenne de séjour en réanimation était d'un mois. Les germes incriminés étaient principalement des cocci à Gram positif (64%) ainsi qu'*Escherichia Coli* (20+). Tous les patients étaient amputés des deux membres inférieurs et 80% étaient quadri-amputés. Concernant la QDVLS l'EQ index apparaissait inférieur à la référence française. Cependant les patients auto-évaluaient leur état de santé global comme égal à la référence voire supérieur avant la GSD. L'EQ index était principalement grevé par la persistance de douleurs intenses. Nos données épidémiologiques sont en accord avec les rares études existantes sauf concernant la part relative d'*Escherichia Coli*. La baisse de la QDVLS mesurée par l'EQ index est conforme aux données post-réanimations de la littérature. La forte baisse de l'état de santé auto-évalué est comparable à celles des polytraumatisés et semble expliquée par la gravité et la soudaineté de la GSD. Des biais de mémorisation et de sélection ne sont pas à exclure. Enfin les douleurs apparaissent comme le principal facteur de détérioration de la QDVLS.

---

## TITRE EN ANGLAIS

Epidemiology and Long-Term Outcome after Severe Symmetric Peripheral Gangrene

---

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANESTHÉSIE-RÉANIMATION – ANNÉE 2016

---

**MOTS CLÉS** : gangrène symétrique distale, qualité de vie liée à la santé, épidémiologie, amputations

---

## INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
Faculté de Médecine de Nancy  
9, avenue de la Forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE LÈS NANCY cedex