

**Nota: Este documento no tiene disponibles las páginas #263, 264, 269 y 270.**

**CHAPTER 12: CLINICAL PAPERS**

## INTRODUCTION

The collection of papers from Paris, France present detailed statistical, actual, and demographic modelling approaches to study the effect of alternative therapeutic or withhold methods on the cure, relapse, rehospitalization, complications or death in cohorts of myocardial infarction, as compared with untreated or well populations.

Gabé and collaborators present the pros and cons of helicopter transport in emergency prehospital blood transfusion, while Omert et al discuss continuous arteriovenous hemofiltration dialysis in disaster situations, particularly for crush syndrome.

The problem of burns, especially electric burn injuries in Turkey is discussed from various viewpoints.

SWA Gunn

## THROMBOLYSE A DOMICILE ET A L'HOPITAL: COMPLICATIONS COMPAREES

C Hervé<sup>19</sup> MD, M Gaillard<sup>20</sup> MD, V Leroux<sup>19</sup> MD, D Castiel<sup>18,19</sup> PhD, A Castaigne<sup>19</sup> MD, F Jan<sup>19</sup> MD

## INTRODUCTION

Recensant 10 ans de publications internationales consacrées au traitement thrombolytique effectué à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde Valère et Tricot (8) en 1978 évaluaient l'action de la streptokinase injectée précocement et la tolérance comme bonne si les contre indications à cette thérapeutique étaient respectées. L'efficacité de ce traitement thrombolytique a été démontrée à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde par de grandes études hospitalières prenant comme critère d'efficacité la mortalité. Ce sont principalement les études GISSI (2) et ISIS 2 (6), randomisées, utilisant comme agent thrombolytique la streptokinase. La mortalité apparait comme étant fonction de la précocité de la mise en oeuvre du traitement, celle-ci réduisant la mortalité jusqu'à 50% si le traitement est réalisé dans la première heure après le début des symptômes. Pour gagner un maximum de temps, il a été proposé d'effectuer le traitement ailleurs qu'en unité de soins cardiaques, et en particulier à domicile par Koren (5) dès 1985. La France ayant un système de soins d'urgence médicalisé (3,4), la réalisation précoce de cette thérapeutique, à la phase préhospitalière par les services mobiles d'urgence et de réanimation (SMUR) a été mise en oeuvre.

Une évaluation des complications de ce traitement aux phases préhospitalière et hospitalière selon que les patients ont reçu ou non, de manière aléatoire, le

traitement thrombolytique à l'une ou l'autre période, est l'objet de ce travail.

## POPULATION ET METHODE

De février 1986 à novembre 1988, 111 patients souffrant d'infarctus du myocarde ont été inclus devant l'association des critères suivants:

- Une douleur coronarienne typique résistante à 0,8 mg de trinitrine administrée en spray, durant plus de trente minutes, mais de moins de 3 heures;
- Des critères électrocardiographiques stricts associant un sus décalage du segment ST supérieur à 2 mm dans les dérivation précordiales (de 1 mm dans les dérivation standard) et persistant également au traitement nitré, à des signes en miroir dans les autres territoires;
- L'absence de contre indications usuellement retenues avant l'administration de drogues fibrinolytiques; et
- Un âge dans cette série inférieur ou égal à 70 ans.

Il s'agit d'une méthode d'administration réalisée en double aveugle avec allocation aléatoire du traitement: 30 mg en un bolus injecté lentement par voie intraveineuse d'Eminase (Anisoylated streptokinase plasminogen activator complex,) versus placebo après injection systématique de 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone à la phase préhospitalière. A l'arrivée en unité de soins intensifs, le secret du double aveugle est levé. Si le patient a reçu initialement du placebo, après vérification de la persistance des critères d'inclusion et d'exclusion, il reçoit 30 mg d'Eminase. Le relais par l'héparine et constamment réalisé à la phase hospitalière dès l'admission du malade en unité de soins cardiologiques. Deux groupes sont ainsi définis : le groupe A pour lequel les patients ont reçu le traitement thrombolytique par l'Eminase en préhospitalier et le groupe B compose des patients ayant reçu à la phase préhospitalière le placebo.

Tous les autres traitements requis par l'état clinique des patients sont administrés.

Dans les 48 premières heures une coronarographie est effectuée guidant d'éventuels gestes complémentaires (angioplastie, pontage ou les deux). Les complications comparées sont analysées tant à la phase préhospitalière qu'à la phase hospitalière, en fonction des groupes A et B et de la localisation antérieure ou postérieure de l'infarctus du myocarde. La comparaison de ces complications portent sur la douleur, les modifications ECG, la survenue ou non de trouble de l'excitabilité et de la conduction, des désordres hemodynamiques (hypotension, collapsus), la

survenue de réactions allergiques, de vomissement, de saignement, la nécessité ou non de choc électrique (CEE). Les résultats sont analysés par la méthode statistique du CHU 2 de Pearson.

## RESULTATS

Des 111 patients (99 hommes et 12 femmes respectivement d'âge médian 56 et 63 ans), 62 sont inclus dans le groupe A et 49 dans le groupe B (41 des 49 patients du groupe B reçoivent réellement l'Eminase à la phase hospitalière).

44 des 111 patients présentent un infarctus du myocarde de localisation antérieure (40%). Ce pourcentage est également réparti entre les groupes A et B.

Le tableau 1 détaille les complications préhospitalières. Il apparaît de manière très significative ( $p < 0,01$ ) que la notion de douleur diminue, que les signes ECG régressent, que les troubles du rythme augmentent et que les hypotensions artérielles sont plus fréquentes dans le groupe A que dans le groupe B, toutes localisations confondues. Ces notions ne sont pas retrouvées lorsqu'on étudie isolément les infarctus du myocarde antérieurs ou postérieurs.

Les troubles de conduction qui apparaissent ici, sont à rapporter à la localisation de l'infarctus du myocarde en territoire postérieur.

2 décès sont à noter: ils concernent 1 patient du groupe A et 1 patient du groupe B, présentant l'un et l'autre un infarctus du myocarde circonferentiel.

Le tableau 2 détaille les complications hospitalières selon la localisation de l'infarctus du myocarde après traitement thrombolytique.

Il est à noter que les complications sont comparables entre les antérieurs et postérieurs à l'exception des troubles de la conduction, reflet de la localisation postérieure des infarctus du myocarde ( $p < 0,01$ ).

Remarquons aussi que les récurrences de nécrose sont plus fréquentes dans cette série chez les patients souffrant d'un infarctus du myocarde antérieur que d'un infarctus du myocarde postérieur, sans que nous puissions en tirer de résultat significatif en raison de la taille de l'échantillon.

Une complication hémorragique est notée à la phase préhospitalière (hémorragie endobuccale sur avulsion dentaire) et trois à la phase hospitalière de nouveau différée (deux hématémèses survenues à H16 et H24 et un hématome de fesse extensif à J3). Aucun accident vasculaires hémorragique n'est à déplorer, mais 4 accidents venant compliquer des coronarographies précoces dans le but d'apprécier la reperfusion des artères coronaires, sont à déplorer. Il s'agit de deux accidents vasculaires cérébraux ischémiques, d'un hématome du scarpia et enfin d'une ischémie aiguë du membre inférieur.

Le taux de reperfusion est ici de 80%. Parmi les 82 patients reperfusés 18 ont été opérés (1 ou plusieurs pontages), 19 ont eu une angioplastie et 2 les deux. Il est à noter que deux angioplasties et deux pontages coronariens ont été réalisés dans les 24 premières heures suivant le début de l'infarctus du myocarde, sans incident hémorragique.

Le taux de mortalité est ici de 5 sur 111 patients, si l'on inclue les 2 décès préhospitaliers, cette mortalité préhospitalière n'apparaissant nullement dans les études GISSI (2), ISIS 2 (6) ou ISAM (7).

## DISCUSSION-CONCLUSION

A partir des données de cette série limitée, nous pouvons souligner la présence fréquente de complications, en particulier rythmiques, après une thrombolyse, sans gravité néanmoins, et liée beaucoup plus à la topographie des lésions coronaires comme le rapporte l'étude ISAM (7), qu'à l'injection ou non d'un thrombolytique ou qu'au moment auquel il a été injecté.

Les complications allergiques (du simple rash, au choc anaphylactique ou anaphylactoïde) avec l'Eminase, dès lors qu'on respecte les contre indications à son emploi, toutes confondues sont pour Anderson (1) de 1,9% dont 0,8% d'érythème. Dans cette série, un patient a présenté une réaction érythémateuse, nos résultats sont donc en accord avec les données de la littérature pour cette molécule allergisante, en effet dérivée de la streptokinase. Anderson (1) rapporte un taux de complications hémorragiques de 8,9% avec l'Eminase, de 6,3% avec l'héparine et de 10,9% avec la streptokinase; la majorité de ces complications étant représentée par de simples diathèses hémorragiques aux points de ponction.

Dans notre série nous avons noté 4 accidents hémorragiques qui auraient pu être évités par un meilleur respect des critères d'exclusion (ulcère, intervention chirurgicale récente). Si l'hémorragie endo buccale sur avulsion dentaire est directement rapportable à l'emploi d'un fibrinolytique, en l'occurrence ici l'Eminase, pour les 3 autres complications hémorragiques, de survenue très tardive au moins pour 2 d'entre elles (J2 et J3), on est en droit de se poser cette double question: quelles sont les parts respectives dans ce saignement du thrombolytique et de l'héparinothérapie, compte tenu des pourcentages d'incidents hémorragiques rapportés par Anderson (1) notamment pour l'emploi de l'héparine à dose efficace?

Enfin, nous nous devons de souligner les complications médicales, induites par la technique dans cette série qui se sont avérées peu nombreuses mais graves, et qui soulignent les risques de iatrogénie, en terme de morbidité.

respectivement de 98% et 93% (ces taux sont comparables).

Le tableau 2 détaille les réhospitalisations survenues au décours de la première année. 10 patients sont réhospitalisés dans chaque groupe mais il est notable que la durée de celle-ci sont deux fois plus longue dans le groupe B que dans le groupe A (19 jours contre 9 jours) et que cette durée de séjour supérieure est le reflet de la sévérité de la maladie: en effet le temps d'hospitalisation en unité de soins intensifs cardiologiques (USI) est multipliée par 1,5, et la durée de séjour en unité cardiologique (cardio), donc en médecine spécialisée, est multipliée par plus de 5, soit respectivement 6.1 et 4 jours en USI et 11.5 contre 2.1 en cardio. Ces durées de séjour ont un retentissement important sur le coût de l'infarctus du myocarde à un an en cas de réhospitalisations qui est double dans le groupe B par rapport au groupe A.

Le coût de 8880 US dans le groupe B est proche du coût de la première hospitalisation (10000 US, 3).

Le tableau 3 tente d'apprécier à un an l'incidence de la maladie sur la qualité de vie. Les activités sportives et la vie familiale paraissent plus diminuées dans le groupe B que dans le groupe A tandis que la nécessité d'une aide est plus importante dans le groupe B que dans le groupe A. Toutefois ces résultats ne font apparaître aucune différence statistiquement significative. Il en est de même en ce qui concerne la reprise du travail, bien que le nombre de journées perdues soient moindres dans le groupe B que dans le groupe A (113 jours contre 128 jours).

## DISCUSSION, CONCLUSION

Ainsi, la mortalité et le nombre des patients réhospitalisés, qu'ils soient thrombolysés ou non, sont les mêmes. Toutefois les durées de réhospitalisation et leur coût sont double laissant présager d'une morbidité supérieure à considérer avec ses conséquences sur la qualité de vie dont nous avons noté les tendances dans cette étude.

Dans ce travail nous n'avons pas noté de réduction de mortalité liée au traitement thrombolytique à un an à ceci est-il du au pourcentage important de nécroses postérieures dans les deux sous groupes? Y-a-t-il une logique à thrombolysé de tels infarctus devant la mortalité hospitalière qui paraît plus élevée dans le groupe des thrombolysés? En effet, l'étude GISSI (2) n'objective pas de réduction significative de mortalité pour cette localisation alors que ISIS 2 (4) retrouvant cette notion affirme toutefois que le résultat global des études précitées tendrait vers une significativité.

Enfin, cette étude affirme une durée de réhospitalisation moyenne, statistiquement plus importante chez les patients non thrombolysés, ce qui présuppose des complications plus graves et dans ce cas amène une augmentation de coûts.

Enfin, nous n'avons fait qu'une approche à un an de la qualité de vie de ces patients. En effet, en matière de qualité de vie un point fait l'unanimité des auteurs @ pour avoir une vue objective, il faut les questionner toutes les semaines à Benheim (1) pense que le questionnaire est indispensable. Schraub (5) suggère qu'il faut associer questionnaire et entretien psychologique, Vermeer enfin, propose que ce questionnaire soit rempli par le malade lors de sa visite au médecin.

Ainsi tous ces auteurs, s'accordent sur la notion de questionnaire hebdomadaire.

Vermeer (6) s'appuyant sur les travaux de Yates (7) basés sur l'échelle de Karnofsky affecte un coefficient de pondération à la qualité de vie selon la réponse: 1 correspondant à une vie normale et 0,3 par exemple au séjour hospitalier. Ainsi Vermeer (6) à partir de 269 patients thrombolysés étudiés sur l'année suivant leur infarctus du myocarde, considère qu'ils ont passé 225 jours de qualité de vie normale (coefficient 1) 76 jours affectés d'un coefficient 0,9, 8 jours d'un coefficient 0,7 et 28 jours à l'hôpital affectés d'un coefficient 0,3.

Toutefois il ne nous précise pas s'il y a alternance ou non de période de pleine vie alternée à des périodes de vie affectées d'un certain degré d'atteinte morbide, ce qui nous confirme la difficulté de tenter d'apprécier sur un seul questionnaire, sans référence de base, la qualité de vie à un an des patients de notre étude. Toutefois, considérant les coefficients de pondération, il apparaît que les réhospitalisations sont une entrave à une bonne qualité de vie.

## Références

1. Benheim JL, Evaluation de la qualité de vie en cours de traitement. Bull Cance 1986, 73,5 614-19.
2. GISSI, Long-term Effects of Intravenous Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction: Final Report of the GISSI Study. Lancet 1987, ii, 871-874.
3. Hervé C, Castiel D, Gaillard M, Daussac C, Leroux V, Jan F, Castaigne A, Implications socio-économiques de la pratique de la thrombolyse à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. Arch Mal Coeur, 1989, 82, 353,58.

4. ISIS 2, Randomised Trial of Intravenous Streptokinase, Oral Aspirin, Both, or Neither Among 17,187 Cases of Suspected Acute Myocardial Infarction: ISIS 2, Lancet, ii, 349-360.
5. Schraub S, Mercier M, Turkeltaub E, Fournier J, Mesure de la qualité de vie. Bull Cancer 1987, 74, 297-305.
6. Vermeer F, Simoons MC, Zwaan, C, Cost-benefit Analysis of Early Thrombolytic Therapy with Intracoronary Streptokinase. Br Heart J 1988, 59,5, 527-34.
7. Yates JW, Chalmer B, Mc Kegney FP, Evaluation of Patients with Advanced Cancer Using the Karnofsky Performance Status. Cancer, 1980, 45, 2220-4.

**TABLEAU 1**

**Evolution de la mortalité en fonction des groupes**

	Groupe A n=57	Groupe B n=59
Mortalité initiale:		
préhospitalière	1	0
hospitalière	5	3
Mortalité au décours de la 1 <sup>re</sup> année	1	4
Mortalité totale à 1 an	7	7
Taux de mortalité	12%	12%

**TABLEAU 2**

**Evaluation des réhospitalisations durant la première année dans chaque groupe**

	Groupe A n=50	Group B n=52
Nombre	10	10
Nombre Moyen	1,2	1,1
Durée	8,9 x 2,1	19,1
-Usi	4,0	6,1
-Cardia	2,1 x 5,6	11,75
-Médecine	2,8	1,25
Motifs Complications	40% (5)	45% (5)
Ex complications	60% (7)	55% (6)
Coût (USD)	4460 x 2	8880

**TABLEAU 3**

**Appréciation à un an de l'incidence de la maladie sur la qualité de vie**

	Groupe A	Groupe B
Activité sportive (réduction)	58%	75%
Vie familiale (réduction)	10%	26%
Dépendance ménagère (hausse)	29%	32%
Vie professionnelle		
- % actifs avant infarctus	44%	54%
- Taux reprise du travail	76%	80%
- Jours de travail perdus	128%	113%

**TRANSFUSION SANGUINE PRE-HOSPITALIERE ET L'EMPLOI DE L'HELICOPTERE**

par JL Gabé, D Métadier<sup>24</sup>, R Boisvert<sup>25</sup>

"L'intervalle libre thérapeutique" (délai entre la réception de l'appel et la première intervention médicalisée) est considéré en Europe comme ne devant pas dépasser 10 minutes. Depuis 1972, en France, le Service d'Aide Médicale d'Urgence (SAMU) centralise les appels de détresse émanant de la population, en cas de pathologie médicale mais aussi et surtout accidentelle. Ces appels, parfois confirmés par d'autres Services Publics de Secours (Gendarmerie,

Police, Sapeurs-Pompiers), sont traités au Centre 15, numéro d'appel téléphoniques simplifié, par un médecin anesthésiste. Il apprécie le degré d'urgence, absolue ou relative et adresse sur les lieux le moyen le mieux adapté, Service Mobile D'urgence et de Réanimation "SMUR" ou simple médecin généraliste, à l'aide de vecteurs aussi variés que la voiture radio-médicalisée légère, l'ambulance lourde, l'hélicoptère.

Il existe en France 91 SAMU, presque 1 par département, et un maillage serré au sol de SMUR, 280 au total, basés dans les centres hospitaliers. L'implantation des SMUR à vecteur automobile permet difficilement de tenir le délai de 10 minutes, 20 pour le Ministère de L'Intérieur, 20 pour la Gendarmerie (ARMEES), 9 pour les Centres Hospitaliers siège de SAMU.

Les conditions d'emploi de l'hélicoptère sont réglementées. Vol de jour pratiquement exclusif, sauf dans certaines zones rurales, dropping zone de 30 mètres de côté pour les machines légères employées. Le plus souvent, l'appareil rejoint "sur rendez-vous" une équipe médicale au sol déjà engagée.

Sur le plan médical, les SMUR mettent en oeuvre des techniques de secourisme attelles gonflables, compressions artérielles, pansements), et de réanimation circulatoire (perfusions par cathéters de bon calibre, emploi de Dextrans 40,000, de Gélatines, hémomodulation,...transfusion).

La thérapeutique ventilatoire fait appel aux techniques d'oxygénothérapie, par intubation trachéale si nécessaire.

La sédation est d'emploi systématique, faisant appel aux salicylés et au Diazépam. Parfois l'anesthésie générale est nécessaire. Elle favorise plutôt les hypnotiques généraux non-barbituriques, les mélanges alpha-lytiques neuroleptiques, évite les curares dépolarisants. Pour certains l'emploi de la MAST est un artifice de choix. L'autotransfusion est d'exception. Le temps de transport vers une Salle de TRI-DECHOCAGE à circuit d'admission court est de 15 à 45 minutes en moyenne en Ile-de-France.

Macromolécules et cristalloïdes ont en France leurs partisans et leurs détracteurs. Cependant tout le monde reconnaît les bénéfices de l'hémomodulation, sur la micro circulation, la capacité de transport de l'oxygène, pour une modification modérée du débit cardiaque.

Les polytraumatismes avec état de choc hémorragique sont dus aux accidents de voi publique (50%), aux défenestrations et plaies par armes (40%) et aux accidents du travail (10%). Le profil clinique est standardisé: pâleur cutanéomuqueuse, pression artérielle inférieure à 80 mm Hg, pertes sanguines autour de 25%. Ces patients justifiant d'une transfusion rapide sont au centre du problème.

La transfusion pré-hospitalière pose de nombreux problèmes: accidents rares mais non nuis, 5 à 8%

d'anticorps naturels anti-ABO, 15% de 0 donneur dangereux, conservation et fabrication au centre de transfusion départemental, risque bactérien plus rare mais très grave, risque viral majeur, B, nonA-nonB, SIDA.

Hors l'hôpital, les conditions sont défavorables: identité incomplète, sérums-tests non disponibles pour tests de Beth-Vincent ou Simonin. Deux scénarii permettent cependant d'obtenir du sang sur place.

- Faire parvenir au centre hospitalier deux échantillons, par deux motards de la Police. Groupage ABO et Rh. Agglutinines irrégulières non terminées. + 40 minutes retour d'unités de sang ABO Rh corrects, unités phénotypées et connues.

- Faire parvenir les deux échantillons de la même façon. Le groupage et les agglutinines prélevées sont faites mais non rendues. Retour par motards ou hélicoptère d'O neg phénotypé non-dangereux.

Dans les deux cas, sous la responsabilité du Service Médical d'Urgence.

Alors que dans la majorité des cas, il est possible de retarder la transfusion au moment de l'arrivée à l'hôpital, il existe cependant trois indications formelles que sont, les plaies du coeur ou de gros vaisseaux, par plaies pénétrantes ou par contusions, les ruptures d'anévrismes, les polytraumatismes avec incarceration prolongée.

Face à tous ces risques, rigueur et discipline permettent de retarder la transfusion au profit des autres techniques médicales d'attente et d'un vecteur de transport rapide comme l'hélicoptère.

L'hélicoptère régional "ILE-DE-FRANCE" est une des 4 machines mises à disposition de la région, et dont la gestion est confiée au SAMU de CRETEIL. Ne produisant pas d'accélération et que peu de vibrations, il est d'emploi pratique pour les blessés les plus graves, secourus dans cette région de 10 millions d'habitants et de 10,000 Km<sup>2</sup>.

L'hélicoptère peut être un moyen d'économiser le sang. Il faut pour cela un bon tri médical et une bonne analyse des temps et risques.

Au cours des Cinq dernières années, l'hélicoptère régional a transporté 4500 malades et blessés, à 90% graves ou instables. Il a été employé par 8 Services d'Aide Médicale Urgente. Au SAMU de Créteil, l'association transfusion et hélicoptère n'est rencontrée que dans 3% des cas, et dans un pour mille avec l'ambulance.

Hémomodulation, Hélicoptère, Discipline de "non-transfusion", sont des choix de rapidité, sécurité, raison, et économie. 30 minutes de vol coûtent environ 350 dollars US et 6 concentrés érythrocytaires avec

3000 ml de macromolécules pour dilution environ 400.  
Le risque calculé n'est plus hématologique... sauf la nuit.

#### Références

1. Baron JF, Samama ChM, Hémodilution, auto-transfusion, hémostase. Collection Anesthésie-Réanimation Aujourd'hui. 1 volume, 356 pages, 2.1989. Arnette Editeur Paris.
2. Conseiller C, D'Enfert J, Substituts colloïdaux du plasma. Encyclopédie Médico-Chirurgicale Paris Anesthésie-Réanimation, 36735, A10,10.1983
3. Gabe JL, Metadier D, Goulois R, Huguenard P, Evolution de l'indication des dérivés sanguins à la phase préhospitalière. A partir de l'expérience du SAMU 94. Communication. Société Française D'Anesthésie-Réanimation CHU la Timone Marseille 22.05.1986
4. Gabe JL, Huguenard P, L'hélicoptère sanitaire d'Ile-de-France, 2700 missions primaires SAMU. Communication. Centrali Operative per l'Emergenza Territoriale. Ospedale Niguarda Ca'Granda. Congrès Européen. Milan Italie 26.04.87
5. Genetet B, Les produits sanguins et leur utilisation en pratique courante. Concours Médical 28.01.1989, 111 04 pp:264-269
6. Genetet B, Mannoni P, La transfusion volume 1978 Flammarion Editeur Paris.
7. Huguenard P, Duedari N, Herve C, Gabe JL, La transfusion sanguine "sur le terrain" est elle encore possible? (Expérience du SAMU 94). Communication. Conférence pour la défense de l'OTAN Ecole du Service de Santé des Armées Lyon-Bron 21.10.1986
8. Hugueard P, Gabe JL, Economie extra-hospitalière de transfusion sanguine. Communication. EuroMédecine. Montpellier 10.11.1980
9. Leicht M, Dula D, Brotman S, Anderson T, and All, Rural Interhospital Helicopter Transport of Motor Vehicle Trauma Victims: Causes for Delays and Recommendations. Ann. Emerg. Med. 4 avril 1986, 15, pp: 450-453
10. Lyon-Bron. Congrès International 9-12 mai 1983, Secours Aériens Médicaux Convergences Méd., No.1, II, No 5, 1983, pp:377-455

## L'ESPERANCE DE VIE D'UNE POPULATION ATTEINTE OU NON D'INFARCTUS DU MYOCARDE INFLUENCES DU TRAITEMENT THROMBOLYTIQUE SUR CELLE-CI

D Castiel<sup>26</sup> PhD., C Hervé<sup>27</sup> MD,  
M Gaillard<sup>28</sup> MD, V Leroux<sup>27</sup> MD, F Jan<sup>27</sup> MD,  
A Castaigne<sup>27</sup> MD

#### RESUME

Le calcul de l'espérance de vie est présenté pour le sujet tout venant. Le principe de son appréciation en pathologie est effectué en choisissant par exemple l'infarctus du myocarde. L'influence liée à l'introduction d'un nouveau traitement peut être évalué: c'est le cas de la thrombolyse.

Pour une série de 78 patients ayant présenté cette pathologie en 1986, l'espérance de vie à la naissance est de 59 ans au lieu de 72 ans pour la population française. A la naissance, qu'ils soient ou non thrombolysés lors de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, l'espérance de vie est sensiblement la même: 58.5 (sujets thrombolysés) et 59.5 (sujets non thrombolysés). A 60 ans, l'espérance de vie devient 62.5 ans et 66 ans alors que pour la population française elle est de 78 ans. Les probabilités de vivre 60 années sont de 60 et 52%. Pour 65 ans, celles-ci diminuent à respectivement 6 et 32.5%.

De tels calculs sont réalisables et applicables à la plupart des pathologies. Le nombre d'années - vies - sauvées ou perdues peut-il, sur des séries bien évidemment plus importantes en nombre, pour une fiabilité des résultats, être proposé afin d'évaluer de nouveaux traitements?

#### INTRODUCTION

L'espérance de vie pour la population française est calculée tous les ans. Ce calcul tient compte de la mortalité globale pour la population, toutes les causes de décès étant considérées de la même façon. Nous nous proposons après avoir présenté l'évolution de l'espérance de vie en France sur la période 1982-1986, de calculer l'espérance de vie pour une pathologie bien particulière: l'infarctus du myocarde (IDM).

#### METHODE

Reprenant les tables démographiques de l'INSEE 2) qui nous donnent la population par tranches d'âge (0 à 1 an, 1 à 5 ans, puis de 5 en 5 ans, jusqu'à 95 ans et plus), puis tenant compte du nombre de décès pour chaque tranche d'âge ainsi retenu (3), il est possible de calculer pour 1982 jusqu'en 1986, l'espérance de vie en fonction du sexe.

Ces données ont fait l'objet d'un traitement statistique à l'aide d'un logiciel PTSM), en vue

indépendantes:  $x_1, \dots, x_k$ . Ainsi, on tente d'expliciter  $y$ , par un ensemble de variables. Le modèle est alors, dans sa forme la plus générale:

$$y_i = \beta_1 x_{1i} + \dots + \beta_k x_{ki} \quad i = 1, \dots, n$$

L'indice  $i$  représentant les données observées pour chaque variable  $1, \dots, k$ .

Aussi, la relation est linéaire et simple. L'estimation du modèle consiste en la détermination de la valeur de chaque coefficients ( $\beta_1, \dots, \beta_k$ ), qui représente le poids de chaque variable indépendante dans l'explicitation de la variable dépendante.

Dans cette étude nous proposons de modéliser un certain comportement de soin médical: la pratique de la thrombolyse suivie des nouvelles méthodes de reperfusion coronaire. La question posée est de savoir si ces pratiques ont un effet positif sur la mortalité (envisagée ici, sous la forme d'une probabilité de décéder).

## MAETRIEL ET METHODE

Ont été retenus dans cette étude 62 patients type, tous thrombolysés (30 mg d'Eminase), d'âge moyen 56,5 +/- 8,3 ans, présentant un infarctus du myocarde (IDM) traité par le SAMU dès la phase préhospitalière dans le cadre d'une étude randomisée en double aveugle

Il s'agit soit de la substance active, soit d'un placebo. Puis le patient est hospitalisé en unité de soins intensifs cardiologiques. Une injection de la même substance active est réalisée si le patient a reçu le placebo à domicile. Dans les 72 heures suivantes une coronarographie est effectuée. Selon les résultats un geste complémentaire peut être décidé, une angioplastie ou un pontage.

Les données recueillies sont nombreuses. Nous ne retenons que celles qui ont une influence sur le fait que le patient soit toujours vivant un an après son IDM. Ainsi, à un an un questionnaire est envoyé à chaque patient, afin d'apprécier ici la notion de vie. Six patients sont décédés au cours de l'année suivant l'IDM. Les variables retenues pouvant avoir une influence sur la mortalité sont: avoir été reperfusé ou non (reper), avoir eu un angioplastie (angio) ou un pontage (pont) ou non, le sexe, l'âge, le délai d'injection effectif du thrombolytique de-puis le début de la douleur (injec), le fait d'avoir eu le produit dès la première injection (produit), la durée du séjour hospitalier suite à l'IDM (séjour), avoir été rehospitalisé ou non un an après l'IDM (rehos) et enfin la localisation électrocardiographique de l'IDM (loca).

Ces divers éléments ont été considérés pêle-mêle dans un premier modèle, afin d'isoler les variables les plus significatives.

Le premier modèle propos est le suivant:

$$\text{vivant} = \beta_1 \text{reper} + \beta_2 \text{angio} + \beta_3 \text{pont} + \beta_4 \text{sexe} + \beta_5 \text{age} + \beta_6 \text{injec} + \beta_7 \text{produit} + \beta_8 \text{sejour} + \beta_9 \text{rehos} + \beta_{10} \text{loca}$$

La présence d'une des variables suivantes: vivant, reper, angio, pont, rehos produit une valeur 1. L'absence de l'une d'elles donne la valeur 0. Pour le sexe, 1 correspond au sexe masculin, 0 au sexe féminin. Pour les variables age, injec, sejour, les valeurs sont exprimées en clair, respectivement en années, heures et minutes et en jours. La localisation antérieure est codée 1 (0 pour postérieure).

Comme la variable dépendante ne prend comme valeur que 1 ou 0, les erreurs d'estimation ne se compensent plus dans le modèle nous devons en faire l'estimation par une procédure particulière faisant appel au maximum de vraisemblance [1] et supposer que notre modèle suit une fonction logistique, de la forme [4]:

$$F(u) = \frac{e^u}{1 + e^u}$$

où  $u$  est l'équation constituant le modèle:  $u = \sum_i \beta_i x_i$

Nous avons défini alors un modèle logit [2,3].

Plusieurs modèles ont été estimés grâce à ce processus, afin d'arriver au modèle le plus significatif. Tous les calculs ont été effectués sur IBM Pc, à l'aide du logiciel économétrique RATS, Version 2.10b, Juillet 1987.

Le processus d'estimation est itératif et s'arrête de lui-même quand une stationnarité des coefficients à estimer est atteinte, de l'ordre de 10<sub>-5</sub>. Un modèle sera considéré comme significatif s'il converge en moins de 20 itérations.

Enfin, certaines observations relatives à 12 patients ont été retirée car elles biaisait les résultats. Ainsi, ces derniers ont été obtenus sur la base de 50 patients. Enfin, les statistiques de Student associées à chaque coefficient sont calculées et elles s'interprètent de la façon suivante: plus elles sont proches de |2| ou supérieur à |2| plus le coefficient est significatif, plus la variable considérée explique le fait d'être vivant.

Pour finir, disposant des résultats de l'estimation, on fera "tourner" le modèle afin d'obtenir la variation de la probabilité de décéder en fonction de certains éléments.

## RESULTATS

- Le premier modèle estimé nous a conduit à retirer certaines variables du modèle car non significatives (rehos, injec, produit).

Par ailleurs, comme les variables angio et pontage étaient peu significatives, on les a remplacées par une nouvelle variable: geste. Cette variable prend la valeur 1, si il y a un geste complémentaire (angioplastie ou pontage), 0 sinon.

- Un modèle intermédiaire est proposé:

$$\begin{aligned} \text{vivant} = & 2.46 \text{ reper} + 3.42 \text{ sexe} + 0.08 \text{ sejour} - 0.06 \text{ age} \\ & + 2.84 \text{ geste} - 1.158 \text{ loca (I)} \\ (1.70) & \quad (2.21) \quad (1.28) \quad (-1.57) \quad (1.82) \\ & (-1.16) \end{aligned}$$

Entre parenthèses sont donnés les students associés à chaque coefficient.

Ce modèle converge en 8 itérations et il prévoit 47 cas corrects sur les 50 observés (94%). Ce qui veut dire que le modèle ajuste parfaitement dans 94% des cas.

On voit que la variable la moins significative est loca (student éloigné de -2). On retire donc cette variable, et on estime le nouveau modèle. On obtient:

$$\begin{aligned} \text{vivant} = & 1.78 \text{ reper} + 3.60 \text{ sexe} + 0.10 \text{ sejour} - 0.83 \text{ age} \\ & + 2.86 \text{ geste (II)} \\ (1.59) & \quad (2.34) \quad (1.64) \quad (-2.06) \\ & (1.86) \end{aligned}$$

La convergence est atteinte à l'itération 7 et le modèle ajuste parfaitement dans 47 cas sur 50 (94%). Ce modèle semble être, satisfaisant.

- Afin de voir si la variable loca n'est vraiment pas significative, on retire la variable geste et on la remplace par la variable loca. On obtient:

$$\begin{aligned} \text{vivant} = & 2.49 \text{ reper} + 2.53 \text{ sexe} + 0.06 \text{ sejour} - 0.03 \\ & \text{age} - 1.50 \text{ loca (III)} \\ (2.12) & \quad (1.12) \quad (1.23) \quad (-1.10) \\ & (-1.26) \end{aligned}$$

La convergence est toujours atteinte à l'itération 7, mais le modèle n'ajuste que 46 cas sur 50 (86%). Ce modèle est nettement moins bon et la variable loca n'est pas significative. On retient donc le modèle II, qui semble être le meilleur.

- On procède ensuite à divers scénarios, afin de calculer la probabilité de décéder.

Disposant des valeurs des coefficients de pondération (grâce à l'estimation), on fait varier les différentes variables que l'on additionne. A ce résultat (u), on fait subir la transformation suivante:

$$\left( 1 - \frac{e_u}{1 + e_u} \right) * 100$$

Afin d'obtenir la probabilité de décéder, dans chaque cas, en pourcentage.

- 1<sup>o</sup> série de scénarios

On fixe la variable sexe à 1 (l'individu type est supposé de sexe masculin), la variable sejour à 19.8 jours (durée moyenne observée du séjour hospitalier), la variable geste à 0 (le patient n'a pas eu de geste complémentaire). Puis on fixe alternativement la variable reper à 1 ou à 0, selon qu'il y a eu reperfusion (R) ou non (NR). Enfin, on fait varier l'âge des patients de 40 ans à 70 ans, de 5 ans en 5 ans. On obtient diverses probabilités de décéder en fonction de la variation de l'âge. Deux courbes sont alors obtenues.

Ainsi, à 40 ans, le patient a 1,7% de probabilité de décéder dans l'année suivant l'IDM s'il est reperfusé, et 9,36% s'il n'est pas reperfusé. Ces mêmes probabilités passent respectivement à 17,3% et 55,5% à 70 ans.

- 2<sup>o</sup> série de scénarios

On retient les mêmes hypothèses que précédemment, plus la notion de geste complémentaire (angioplastie ou pontage).

Les probabilités sont nettement plus faibles. En effet, la probabilité de décéder pour des patients de 40 ans est de 0,20% en cas de reperfusion et de 0,6% en cas de non reperfusion, et respectivement de 1,1% et 6,8% à 70 ans.

- 3<sup>o</sup> série de scénarios

Ici, on fait varier non plus l'âge, mais la durée du séjour. On fixe l'âge à la moyenne du groupe (56.5 ans). On suppose qu'il n'y a pas de gestes complémentaires, et on regarde l'évolution quand la durée du séjour augmente de 2 jours en 2 jours. Plus la durée du séjour augmente, plus la

probabilité de décéder diminue. Cette dernière est plus faible si le patient est reperfusé (11,2% versus 42,8%) pour une durée de séjour de 14 jours, et de respectivement 2,5 et 13,1% pour une durée de 30 jours.

■ 4<sup>e</sup> série de scénarios

On retient les mêmes hypothèses que précédemment auxquelles on associe la notion de geste complémentaire. L'évolution est alors quasi-linéaire. Par contre l'écart est énorme entre un patient reperfusé et un patient non reperfusé: en effet, la probabilité de décéder augmente de 2,5% à 13% pour un séjour hospitalier de 14 jours.

### DISCUSSION

Dans ce modèle, on a pu mettre en évidence l'incidence d'un geste complémentaire (angioplastie ou pontage) de reperfusion sur la mortalité. Par contre, isolement les effets du pontage ou de l'angioplastie sur la probabilité de décéder n'ont pu être isolés, que la notion de localisation de l'IDM.

Le fait d'être reperfusé agit positivement sur la survie, de même que le sexe, la durée du séjour et le fait d'avoir bénéficié d'un geste complémentaire. A l'opposé, l'âge agit négativement sur la survie. Cela confirme bien les résultats attendus: influence bénéfique de la thrombolyse sur la mortalité, couplée à un geste complémentaire. En effet, comme l'indique la comparaison des graphiques 1 et 2 ou 3 et 4, la probabilité de décéder est plus faible quand il y a un geste complémentaire, et ce que le patient soit reperfusé ou non. C'est dire que thrombolyser n'est pas suffisant, faut-il encore qu'il y ait reperfusion et que celle-ci soit accompagnée de gestes complémentaires.

Ainsi, aux vues du graphique 2, on peut dire qu'un patient jeune (40 ans), reperfusé, ayant subi un ou des gestes complémentaires, a plus de 98 chances sur 100 de survivre un an. A contrario, un patient de 70 ans n'a plus que 82 chances sur 100 de survivre.

La durée du séjour, varie dans le même sens que la survie (graphiques 3 et 4). En effet, si le patient reste plus longtemps à l'hôpital, c'est souvent pour subir les gestes complémentaires qui ont un effet bénéfique sur la mortalité.

Ces résultats ne rendent compte que d'une stratégie thérapeutique particulière appliquée à tous les patients de notre population.

### CONCLUSION

La thrombolyse joue un rôle indéniable sur la mortalité, encore faut-il qu'il y ait reperfusion. D'autre part, par rapport à la thrombolyse seule, la thrombolyse associée à des gestes complémentaires permet un gain

appréciable en mortalité (réduction), d'autant plus que le sujet est jeune.

### Références

1. Dagenis MG, A Share Model With Observations Containing Zero Values. 1984, Université de Montréal ed.
2. Li MM, A Logit Model of Homeownership. *Econometrica*, July 1977, 1081-1096.
3. Maddala GS, *Econometrics*, 1987, McGraw-Hill ed, Singapor.
4. Mazodir P, *Modèles univariés dichotomiques*, 1979, ENSAE ed.

### ANALYSE COUT-EFFICACITE D'UNE METHODE DE REPERFUSION PRECOCE DANS L'INFARCTUS DU MYOCARDE

C Hervé<sup>32</sup> MD, D Castiel<sup>33</sup> PhD,  
M Gaillard<sup>34</sup> MD, V Leroux<sup>33</sup> MD

### RESUME

Evalueur un traitement au point de vue socio-économique constitué un étape supplémentaire après l'étude des éléments cliniques témoignant de l'efficacité thérapeutique. Le type d'analyse consiste en un rapport du coût et du bénéfice médical, le gain en espérance de vie (nombre d'années-vies gagnées grâce à un traitement) étant pris comme critère dans cette étude. Autrement dit combien faut-il investir au regard d'une efficacité donnée? L'injection de substances thrombolytiques relayées éventuellement par l'angioplastie transluminale ou par le pontage, constituent les nouvelles méthodes de reperfusion coronaire. Ainsi, une analyse coût-efficacité est effectuée, permettant d'affiner le coût de la pathologie elle-même en fonction des délais de mise en oeuvre de la thrombolyse: 20,062 USD pour une thrombolyse très précoce de moins de deux heures, 20,095 USD pour deux à trois heures, 18,015 USD pour plus de trois heures.

Par rapport à ces mêmes délais, le bénéfice calculé en années-vie sauvées est de 2.9 années et de 2.3 années; le groupe de référence étant constitué par les patients thrombolysés à plus de trois heures.

Enfin, le coût supplémentaire pour une année vie sauvée est de 706 USD pour les thrombolysés précoces et de 904 USD pour les patients thrombolysés entre deux et trois heures.

Nous assistons à l'arrivée sur le marché de nouvelles molécules. Cependant ces drogues sont chères à l'achat et même si elles ont une efficacité accrue

[1,4,6], une restriction de la délivrance ou de la prescription de ces drogues peut être envisagée. Une conception plus large en termes d'économie de santé permet de mettre en évidence d'autres éléments permettant une attitude informée. Appliquée aux drogues thrombolytiques dont on connaît l'efficacité et le coût peut-on démontrer que la précocité dans la réalisation d'une thrombolyse permet de réduire les coûts et cela à un an, vis à vis d'un gain en mortalité?

## MATERIEL ET METHODE

62 patients ayant présenté un infarctus du myocarde (IDM) entre février 1986 et décembre 1987 ont été suivis pendant une période d'un an suivant l'IDM. La population se compose de 53 hommes et 9 femmes d'âge moyen 56,7 +/- 8,4 ans. Ces patients reçoivent le traitement thrombolytique (30 mg d'Eminase) soit à domicile, soit à l'hôpital. L'injection est réalisée en double-aveugle au domicile du patient par les médecins du SAMU. Pour la première injection, il s'agit soit d'un placebo, soit de la substance active. Dans le cas où le patient reçoit un placebo, le thrombolytique actif est injecté une fois arrivé à l'hôpital. Tous les patients sont inclus dans un même centre, avec une limite d'âge de 70 ans. En janvier 1989, tous ces patients ont reçu un questionnaire appréciant les divers éléments entrant dans le coût de la pathologie. Ce questionnaire a fait l'objet d'un ou trois envoi successifs pour les patients n'ayant pas répondu.

Une mortalité à un an a pu être établie et particulièrement en fonction des délais d'application de la thrombolyse. Pour les patients qui n'ont pas répondu un contact téléphonique a permis de savoir, si le patient était toujours vivant. Ce qui a permis d'avoir une vue réelle de la mortalité à un an.

Ensuite, il a pu être calculé une espérance de vie sur la base de cette mortalité, selon la méthode proposée par Beck [2,3] et selon un traitement itératif, complexe, formalisé et informatisé grâce à un ordinateur IBM PC (programmation basique et pascal). La précocité n'est évaluée pour le calcul des années-vie sauvées que pour la thrombolyse, dont on connaît l'incidence sur la mortalité en fonction de la précocité de la thérapeutique [6].

Enfin, disposant du coût et de l'espérance de vie pour chaque sous-groupe (établi en fonction de délais de la thrombolyse), un rapport coût-efficacité a pu être calculé. Les délais retenus par rapport au début de l'IDM (début de la douleur) sont: inférieur à 2 heures, entre 2 et 3 heures et supérieur à 3 heures.

D'autre part, notons que tous les patients ont subi une coronarographie dans les 72 premières heures de la première hospitalisation. Une angioplastie ou un pontage est décidé en fonction des lésions présentes à la coronarographie.

## RESULTAT

- La première injection a lieu à un délai moyen de 1h56. Pour 40 patients, il s'agit de la substance active. La deuxième injection a lieu à un délai moyen de 2h53. Le gain à pratiquer une thrombolyse extrahospitalière s'élève ainsi à environ 1 heure pour notre département (Val de Marne).
- Le tableau 1 résume les caractéristiques de base pour les trois sous-groupes retenus. Ainsi, plus on intervient tôt, plus on est efficace du point de vue de la mortalité. La thrombolyse précoce permet donc un différentiel en terme d'espérance de vie, de même qu'en terme de reperfusion coronaire. Plus d'un patient sur deux a bénéficié d'un geste complémentaire (angioplastie ou pontage coronarien).
- Le tableau 2 fournit les résultats des calculs du supplément d'espérance de vie moyen pour la population, calcul à partir de l'âge moyen du groupe.

Ainsi, il apparaît que le calcul selon Beck surestime légèrement l'espérance de vie par rapport au traitement informatique.

Ces deux méthodes de calcul convergent: l'espérance de vie décroît en fonction de l'application tardive du traitement thrombolytique: les patients thrombolysés à moins de 2 heures peuvent espérer vivre encore pendant 6 ans ou 7,2 ans (selon Beck), soit pouvoir arriver l'âge de 62,8 ou 64 ans (selon Beck).

- Par ailleurs, considérant divers critères entrant dans le coût à un an, ce dernier a pu être calculé pour chaque sous-groupe.

Ainsi, ont été retenus comme critères: la première phase hospitalière, les hospitalisations, les séjours en maisons de repos, les consultations médicales les examens complémentaires (ECG, bilans sanguins ...), la médication, le prix de la thrombolyse, un transport SMUR, et enfin les pertes de salaire occasionnées par la maladie. Ces estimations ont été réalisées comme décrites par Hervé. Castiel et al.[5]. Ainsi, le coût total moyen pour les patients thrombolysés à moins de 2 heures est de 20,062 USD, de 20,095 USD entre 2 et 3 heures et de 18,015 USD pour les patients thrombolysés à plus de 3 heures. (Tableau 3).

Maintenant, considérant le groupe des thrombolysés à plus de 3 heures comme groupe de référence, un rapport coût-efficacité a été calculé (Tableau 4).

Il apparaît que pour les thrombolysés à moins de 2 heures, il faut dépenser 706 USD pour une année-vis sauvée et 904 USD pour les thrombolysés entre 2 et 3 heures. D'où un gain de 200 USD par année-vie sauvée en thrombolysant très précocement.

## DISCUSSION

La thrombolyse précoce permet donc un gain en terme d'espérance de vie (presque 3 ans) et pour un investissement relativement faible (700 USD pour une année-vie sauvée). Quant à la thrombolyse un peu plus tardive, il est toujours nécessaire de la faire: le gain en terme d'espérance de vie reste appréciable et une année-vie sauvée coûte 200 USD de plus.

Au regard de l'espérance de vie, les résultats peuvent paraître relativement faibles comparés A ceux de Vermeer [7] qui trouvait une espérance de vie de 16,3 ans pour les thrombolysés à moins de 2 heures, à comparer à 7,2 ou 6,0 pour cette étude.

Mais une autre question se pose à nous: quelle est la part de la thrombolyse dans ce gain en espérance de vie? En effet, si on analyse les composantes entrant dans le coût à un an, on remarque que pour les thrombolysés à moins de 2 heures, les réhospitalisations sont plus onéreuses (car plus nombreuses et plus longues que pour les deux autres sous-groupes). Cela revient à dire que les patients thombolysés à moins de 2 heures ont bénéficié secondairement de techniques complémentaires (essentiellement un pontage aorto-coronaire) alors que les patients thrombolysés plus tardivement ont été traités dans les suites immédiates de leur IDM.

## CONCLUSION

La thrombolyse précoce apparaît comme efficace. Cette efficacité un coût additionnel, relativement modique: le prix d'une journée d'hospitalisation pour une année-vie gagnée.

Si la thrombolyse précoce permet de sauver des vies, encore faudrait-il envisager la qualité de ce gain d'année-vie. Une thrombolyse instituée précocement, suivie des techniques disponibles en 1989 (angioplastie, pontage aortocoronaire), amène-t-elle une qualité de vie optimale? La méthodologie pour cela serait celle d'une analyse coût-utilité [7], prenant en compte cette qualité de vie.

Nous remercions tout particulièrement M. Pipet et Mme Angelin, responsables du service facturation de l'hôpital Henri Mondor, qui ont u l'amabilité de collecter les donnes financières.

## Références

1. AIMS Trial Study Group, Effects of Intravenous APSAC on Mortality After Acute Myocardial Infarction: Preliminary Report of a Placebo-controlled Clinical Trial, *Lancet*, 1988, i: 545-49.
2. Beck JR, Pauker SG, Gottlieb JE, A Convenient Approximation of Life Expectancy (The "DEALE") I Validation of the Method, *Am J Med*, 1982, 73:883-88.
3. Beck JR, Pauker SG, Gottlieb JE, A Convenient Approximation of Life Expectancy (The "DEALE") II Use in Medical Decision-making, *Am J Med*, 1982, 73:889-97.
4. GISSI: Long-term Effects of Intravenous Thrombolytic in Acute Myocardial Infarction: Final Report of the GISSI Study, *Lancet*, 1987, ii:872-74.
5. Hervé C, Castel D, Gaillard M, Leroux V, Lancry PJ, L'analyse coût-avantage: quels critères retenir?, *Press Med*, sous presse.
6. Second International Study of Infarct Survival Collaborative Group: Randomised Trial of Intravenous Streptokinase, Oral Aspirin, Both, or Neither Among 17,187 Cases of Suspected Acute Myocardial Infarction: ISIS, *Lancet*, 1988, ii:349-60.
7. Vermeer F, Simoons ML, De Zwaan C, et al., Cost Benefit Analysis of Early Thrombolytic Therapy with Intracoronary Streptokinase, *Br Heart J*, 1988, 59, 5:527-34.

**TABLEAU 1**

**Descriptif de la population en fonction des délais de la thrombolyse. (Données moyennes +/- écart-type)**

	< 2h (n=0)	2-3h (n=8)	>3h (n=14)
Age:	56.8 q 9.0	56.4 +/- 7.7	56.1 +/- 7.5
Délai 1 <sup>o</sup> inj. (hr,min):	1.37 +/- 0.44	1.58 +/- 0.47	2.44 +/- 0.50
Délai 2 <sup>o</sup> inj.:	—	2.56 +/- 0.33	4.00 +/- 1.24
Durée séjour hospitalier:	18.0 +/- 7.1	21.9 +/- 10.1	18.1 +/- 11.8
Nb de décès:	1	3	2
Tx de mortalité:	5%	10.7%	14.3%
Tx de réponse au questionnaire:	95%	100%	86%
Nb de refusés:	17 (85%)	21 (75%)	11 (78%)
Angioplasties:	3 (15%)	12 (43%)	4 (29%)
Pontages:	8 (40%)	4 (14%)	3 (21%)

**TABLEAU 2**

**Espérance de vie en fonction des délais de la thrombolyse (Années)**

	< 2h	2-3h	> 3h
Selon Beck:	7.2	6.7	5.1
Processus informatique:	6.0	5.4	3.1

**TABLEAU 3**

**Coût collectif d'un infarctus du myocarde thrombolysé en fonction de délais (USD)**

	< 2h	2-3 h	> 3h
Transport SMUR	367	367	367
1 <sup>o</sup> hospitalisation	9783	11420	8806
Réhospitalisation	1872	378	578
Traitement	568	554	375
Thrombolyse	1166	1166	1166
Médecins	320	156	157
ECG	66	44	40
Bilans sanguins	174	147	140
Maisons de repos	1100	1168	2308
Pertes de salaires	4763	4695	4080
	20062	20095	18015

**TABLEAU 4**

**Rapport coût-efficacité**

	< 2h	2-3 h	> 3h
Coût à un an (1)	20092	20095	18015
Espérance de vie (2)	6.0	5.4	3.1
Coût supplémentaire (3)	2077	2080	—
Gain espérance vie (4)	2.9	2.3	—
Rapport coût-efficacité (3)/(4)	716	904	—

## BURN THERAPY STUDIES IN TURKEY

Mehmet Haberal, MD ,FACS  
Hacettepe University Hospitals  
Turkish Transplantation and  
Burn Foundation Hospitals

### SUMMARY

Burn therapy has long been a major problem in Turkey, especially the therapy of electrical burns. In our country, electrical energy is used widely but sometimes inappropriately; the incidence of this type of burns causing severe complications or death is considerably high. On average 15% of the patients admitted to our burn unit have been diagnosed with electrical burns.

Studies concerning burn therapy in our country started in 1975 when the first burn unit was established in Ankara Gulhane Military Hospital, and subsequently a fifteen-bed burn unit was established by our team in the Ankara Hacettepe University Hospital. Other units joined us in our studies concerning the prevention and therapy of burns. Currently, six hospitals in different cities have special burn units, while in 107 hospitals burn therapy is carried out though there is no special burn unit in their departmental structures.

On one hand we try to introduce safety measures through a systematic approach to society. On the other hand, through literature studies and case-control studies, we try to improve the therapy methods in burns.

With the establishment of the Turkish Transplantation and Burn Foundation in September 1980, these studies were accelerated, and through international cooperation, we have succeeded in making our activities and studies known abroad while at the same time keeping pace with the newest findings in the world.

### INTRODUCTION

Parallel with advances in human life, socio-economic progress and the use of electric power on a broad scale, burn casualties, and especially the therapy of electric burns, became a major problem in Turkey. In our country electric power is used widely but often inappropriately.

The causes and number of burn injuries vary from country to country. The majority of the estimated two million persons burned in the United States each year (McDougal and Stade, 1978; Schuck, 1978) and Canadian burn statistics show that over a population of 23 million, approximately 8000 burn patients (Dabrkovsky, 1984) are admitted to hospital annually. In our center, approximately 100 persons are hospitalized as a result of burn injury each year (Haberal, 1986). It is a common occurrence that almost fifteen percent of the patients admitted to our Burn Unit have electrical burns. These

accidents are due mainly to misuse, inattentiveness, lack of knowledge, and lack of parental supervision.

The rate of burns causing severe complications or death is considerably high. Burn injury is of worldwide concern to physicians and health care personnel, as well as for the victim from a psychosocial, economic and emotional point of view. Therefore, burn treatment should be dealt with by a team, organizing prevention, rehabilitation and collective education programs on a national as well as on an international basis.

In the last two decades, the treatment of burn patients has much improved and we have been able to reduce mortality and improve the quality of healing. Another very important step was taken by the establishment of the Turkish Transplantation and Burn Foundation and its chain of hospitals. Not being completely content with these scientific efforts, every effort is made to educate the public in electric burn prevention and to inform health care officials and physicians through every available means of communication to prevent this life-threatening event.

### MATERIAL AND METHOD

From January, 1979 to January 1989, 874 patients were treated for burn injuries at our Center. Of these, 388 (44.4%) patients were over 15 years of age and 486 (55.6%) patients were under 15.

The causes of burns in the over 15 years group were flame (39.94%), electrical (30.92%), scalding (13.43%), liquified petroleum (LP) gas explosion (8.76%), and others (6.95%). The burn cases in the under 15 years group were scalding (55.14%), flame (23.86%), electrical (10.28%), hot meal (5.34%), and others (5.34%). There was no seasonal difference in respect to the type of burn injuries.

Anxiety and pain are the major problems of facial burns. To treat the wound it is wise to use some form of premedication, particularly in children, and to wait at least 30 minutes after administration. While waiting, a cool, moist, clean towel may be placed over the wound for comfort. Medications suggested include modest doses of meperidine (25.50 mg) or porphie(4,12 mg) in combination with a mild tranquilizer (diazepam 10 mg), or, as in our centre, a mixed preparation of the following can be given: chlorpromazine (25 mg), meperidine (100 mg) and antistine (100 mg). 0.1cm<sup>3</sup>/kg given intramuscularly or intravenously (Haberal, 1984).

Before cleansing, the burn should be shaved to get a better idea of the extent and depth of the injury as well as to allow the area incorporated in a dressing to be as clean as possible. The wound should be washed with cool tap water using a mild antiseptic soap such as hexachlorophene or savlon: (cetavion 15%, chlorohexidine 1.5%, 1/30 diluted). This should be gentle and all debris removed. In general, the injured area is covered with one of the local chemotherapeutic agents

such as silver sulphadiazine, and dressing changes made every day, until healing takes place.

Concerning hospitalized patients, in our centre we use the Parkland formula, namely lactated Ringer's solution, given during the first 24 hrs, 2-3 ml/kg/percentage burn. The amount of fluid given should be from the time of injury from the time of admission to hospital.

The three methods that we use in moderate and severe burn wound care are open method, dressing and biological dressing methods. Mafenide acetate cream is generally used for open wound treatment in many centers as well as our own. In severe infection, we use silver sulphadiazine and Sulfamylon alternately to decrease the growth of resistant bacterial colonies, and in infants and the elderly to decrease the side-effects of Sulfamylon.

Silver sulphadiazine is applied 1-2 mm. thick under a fine mesh gauze, along with a bulky dressing.

Since 1978 we have been using 0.5% silver nitrate incorporated amniotic membrane (SNIAM) as a biological dressing (Haberal et al, 1983). After the application of SNIAM, the dressing should be monitored closely for any signs of fluid collection and the presence of pus. If either or both are present, the dressing should be changed; otherwise it should be left alone until healing takes place.

Our experience shows that the use of 0.5% silver nitrate-incorporated amniotic membrane was more effective when used alternately with local chemotherapeutic agents.

## DISCUSSION

Currently, burn trauma is one of the most important problems of society, but fortunately most injuries are minor, requiring brief or no hospitalization. Most burn patients in both the hospitalized and the outpatient groups are children aged from birth to 6 years, the major cause of injury being scalds. This could be attributed to lack of parental supervision and improperly placed heating devices in kitchens and baths where children roam carefree.

Flame and electricity were the major causes of injury among the adults. The main causes of this kind of injury among the over 15 year old group was misuse, inattentiveness, and lack of knowledge. Also the fact that utility poles and wiring are constructed low and extremely close to buildings, where even putting up a TV antenna can be life threatening.

In the under 15 year old group, the injuries mainly occurred as a result of mischievous activity that involved climbing and lack of parental supervision. Another contributing factor is the lack of control of the systems by the electric companies.

One of the major complications was musculoskeletal, resulting mostly in major amputations. We found that one of the reasons for the high number of amputations

could be that in most of the cases, the early surgical decompression with fasciotomy and sequential wound debridement was not accomplished early enough; this is mainly because the patients were transported to our center from non-specialized facilities.

Following electrical and other types of burn injuries, physical and occupational therapy must be applied as early as possible to prevent complications during or after the treatment. In our Burn Center, these methods have been applied for many years as a daily routine, even on severely burnt patients. After complete recovery, if necessary, the prosthesis is adjusted. While the prosthesis is being prepared, patients have to adapt well and try to turn back to their near normal or normal life. Our experience has shown that the patient with severe electrical injury and multiple amputations can tolerate a near-to-normal life very well. Therefore, physical and occupational therapy must be applied as early as possible soon after the electrical injury to have the patient return to his normal life.

Sepsis was found to be one of the main complications encountered in hospitalized patients suffering from flame burns, whereas renal failure and musculoskeletal complications followed electrical injuries.

Unfortunately, burn injuries in Turkey are increasing in number and claim hundreds of innocent lives every year. In order to prevent this life-threatening event, measures should be taken by health care officials and physicians to educate the public on burn prevention through every available means.

In summary, we can say that we are trying to render highly qualified service to the burn patients of our country through the Hacettepe University Hospital's 10 bed burn unit, the Gulhane Military Hospital (16 bed unit), Izmir Ege University Medical School Hospitals (10 bed unit), Izmir Behget Uz Hospitals (16 bed unit), Bursa Uludas Medical School Hospitals (4 bed unit), Turkish Transplantation and Burn Foundation Hospital (100 bed unit), as well as the 107 other hospitals in which burn care facilities are being carried on by various departments.

## CONCLUSION

Though burn injuries in Turkey are unfortunately, increasing in number and claim hundreds of innocent lives every year they are now less of a threat due to positive efforts being made. On the one hand, we try to introduce safe measures through a systematic approach to society through every means of communication, on the other hand, through literature and case-control studies we try to improve therapy methods in burns. Also, the importance of the establishment of the Turkish Transplantation and Burn Foundation on 1980 should be stressed as it accelerated relevant studies and improvements through international activities.

## References

1. Dobrkvosky MM, (1984), Burn Survivors Association in Canada. *Dial. Transplant. Burn J.* 2.(1), 22.
2. Haberal M, (1986), Electrical Burns: A Five-Year Experience. *J. Trauma* 26. 103.
3. Haberal M, (1984), Early Care of Minor and Moderate Burns. *Burns: Emergency and Acute Care.* Davis, CA. University of California. pp 29-38.
4. Haberal M, Oner Z, Gulay H, et al., (1983), The Clinical Application of 0.5% Silver Nitrate Incorporated Human Amniotic Membrane. *Dial. Transplant Burn.* 1, 31.
5. McDougal S and Slade W, (1978), *Comprehensive Manuals of Surgical Specialties. Manual of Burns.* Berlin. Springer-Verlag, p.3.
6. Schuck JM, (1978), Outpatient Management of the Burned Patient. *Surg. Clin. North Am.*, 58., 1102.
7. Haberal M, Oner Z, Bayraktar U, Bilgin N, (1987), Epidemiology of Adults' and Childrens' Burns in a Turkish Burn Center. *Burns* 13(2), 136-140.

### CONTINUOUS ARTERIOVENOUS HEMOFILTRATION DIALYSIS (CAVHD): AN ALTERNATIVE TO HEMODIALYSIS IN DISASTER SITUATIONS

Laurel Omert, MD  
Charles E Wiles, III, MD  
H Neal Reynolds, MD  
Maryland Institute for  
Emergency Medical Services Systems  
Baltimore, Maryland

## INTRODUCTION

Disaster management involves the rapid mobilization of rescue, military, and medical teams combined with the focusing of economic and technologic resources on areas that are in need. Medical systems which may function superbly under normal conditions are frequently either destroyed or severely overtaxed in mass casualty and disaster situations. Medical relief assistance should therefore be characterized by complete or near complete self-sufficiency. Supplies need to be as lightweight, compact, and easily transportable as possible, and life support equipment ideally should not need to rely on local power and water resources.

The management of renal failure during disaster situations is a particular problem for two reasons. First, equipment designed for dialysis of chronic renal failure patients may be inaccessible, inoperable due to lack of electricity or water, or may have been damaged. Second, a new population of patients with acute renal failure secondary to the crush syndrome may arise.

The crush syndrome with its induction of acute renal failure due to rhabdomyolysis and myoglobinuria has been described in war<sup>1</sup>, as well as after earthquakes.<sup>2,3</sup> The syndrome is characterized by high levels of creatine phosphokinase (CPK), hyperkalemia, and hyperphosphatemia. Myoglobin, while not directly nephrotoxic, may contribute to the development of acute tubular necrosis and oliguric renal failure when combined with other factors such as volume depletion. In the 1982 Lebanon experience, patients with the crush syndrome resulting from a building collapse were treated at the scene with vigorous IV hydration, and on arrival at the hospital were placed on a strict protocol wherein they underwent central venous pressure monitoring, alkalinization of the urine, and decompression fasciotomy if warranted. Only one of eight patients in the series actually developed renal failure. He was not treated according to the protocol until late.

In contrast to this relatively small and manageable situation is the Armenian earthquake experience wherein many patients were trapped under fallen debris for hours to days. Four hundred sixty adult patients were diagnosed as having the crush syndrome, and of these, 185 progressed to acute renal failure. The All Union Scientific Surgical Center in Yerevan was designated as one of the adult renal failure centers, and eventually 56 of these 185 patients underwent hemodialysis there (24 were sent to a military installation, 65 went to Moscow, and 40 were conservatively managed). The patients were divided among three teams; the British, West German, and Russian/Armenian teams. Including regular chronic renal failure patients, the center dialyzed as many as 70 patients per day. The British team, bringing its own dialysis units, performed 57 dialyses at a cost of £ 2800 per dialysis (approximately \$4,400).<sup>4</sup> It is unclear in Dr. Richards' article whether or not this figure includes the cost of air freight and/or nursing and technician reimbursement.

A United States team was installed in Children's Hospital #3, also in Yerevan. This team brought 80,000 pounds of dialysis equipment and supplies and two teams of dialysis personnel with them. It was necessary to modify 20 dialysis machines prior to leaving the United States so they could operate with 220-V electricity. Upon arrival in Armenia, three engineers were responsible for the set-up and repair of the systems, conducting training sessions prior to use of the equipment, and making further electrical modifications. It was also necessary to perform water treatments with filtration and softening

prior to initiating dialysis. In summarizing his experiences and lessons learned in Armenia, Dr. Allan J Collins wrote, "Improved coordination and communication will permit an accurate assessment of the requirements for dialysis, including the need for water-treatment equipment, dialysis machines and supplies, and trained personnel. Additional expertise may be required in water treatment, electrical systems, plumbing, electronics, and machine maintenance."<sup>5</sup>

In light of these experiences, we propose continuous arteriovenous hemofiltration dialysis (CAVHD) as an alternative method for the care of renal failure patients during disaster situations due to its lower cost, small bulk, and virtual independence of indigenous supplies, as well as its proven effectiveness as a therapeutic modality.

### EVOLUTION AND TECHNIQUE OF CAVHD

Continuous arteriovenous hemofiltration dialysis (CAVHD) was developed to improve solute clearance in patients undergoing continuous arteriovenous hemofiltration (CAVH). CAVH, first described in 1977 by Kramer et al,<sup>6</sup> is a modality wherein the patient's arterial pressure acts as the driving force to pump blood through a circuit composed of an arterial inflow line, a specially designed semipermeable filter, and a venous outflow line. 1). The Biospal AN-69 filter used in this study is composed of 15 parallel polyacrylonitrile (PAN) plates which contain pores of sufficient size to allow the passage of solute particles < 50,000 daltons. Arterial blood flows into the "blood" compartment of the circuit and comes into contact with the filter membranes. A transmembrane hydrostatic pressure gradient exists which favors the movement of plasma water into the "ultrafiltrate" compartment. The hydrostatic gradient is the difference between the positive arterial pressure as it enters the filter chamber (less than systemic due to resistance of the components of the circuit), and negative pressure exerted by the weight of the ultrafiltrate column (usually 15 to 30 mm Hg). The ultrafiltrate is collected, carefully measured, and replaced as determined by the patient's presumed intravascular volume status. For example, in the volume overloaded patient, 100 ml/hr or more may be removed. The replacement usually consists of alternating 0.9% normal saline with 10 ml of 10% calcium chloride or calcium gluconate and 0.45 normal saline with 50 ml of 7.5% sodium bicarbonate. Other electrolytes are replaced as needed.

The amount of solute removed in the ultrafiltrate is thus based on convective transfer across the "leaky" membranes in the filter. Therefore, solute clearance by this mechanism is referred to as the "convective" clearance. The degree of permeability of the membranes to a particular solute is known as the sieving coefficient (SC) of the solute - for example, a sieving coefficient of 1 means that the solute can freely pass through the membranes. Electrolytes, glucose, and urea have sieving

coefficients essentially equal to 1. The clearance of urea by the process of CAVH therefore is equal to the ultrafiltrate rate (typically 5 to 10 ml/min).

While excellent for removing large volumes of fluid, the convective clearance of CAVH is not efficient in removing large amounts of solute such as urea. The idea of adding a dialysis component was first suggested by Scribner in 1960, but did not attract a large following due to the fact that the circuitry was composed of 3 meters of tubing.<sup>7</sup> In 1984, Geronemus and Schneider developed a more compact system which was found to be successful in the treatment of acute renal failure,<sup>8</sup> and an adaptation of this system is used today.

Basically, CAVHD consists of the same filter and arterial and venous setup as CAVH with the addition of dialysate flowing in a direction countercurrent to the flow of blood. Dianeal (Travenol 1.5%) is routinely used as the dialysate, although normal saline is an acceptable alternative. Diffusive solute clearance with CAVHD, is equal to the dialysate flow rate, since the relatively low flow of 15 ml/min allows time for the solutes to completely equilibrate with the serum.

The overall clearance of solute by CAVHD is, therefore, the sum of the clearances by convection and diffusion. The clearance of urea, for example, is equal to the ultrafiltration flow rate (convective clearance) of 5 to 10 ml/min plus the dialysis flow rate (diffusive clearance) of 15 ml/min for a total clearance of 20 to 25 ml/min. Increasing the dialysate flow rate can obviously increase the clearance, although this will require another infusion pump.

### EFFECTIVENESS OF CAVHD

CAVHD has been found to be an effective means of volume and solute reduction in the critically ill patient with acute renal failure.<sup>9-11</sup> At the Maryland Institute for Emergency Medical Services Systems, this technique has been used in 19 patients with multiple organ failure or limited posttraumatic renal failure since August 1988. In general, the arterial and venous access was obtained via percutaneous placement of 7.5 French Vygon® catheters into the femoral vessels. In general, smooth control of azotemia was achieved within 3 days when CAVHD was started late. Control was immediate when it was started early. Blood urea nitrogen stabilized at a mean of 62 mg/dl (range 25 to 73 mg/dl) and remained controlled for the duration of the patients' dialyses. Increasing the dialysate flow rate from 15 ml/min to 30 ml/min allowed good control of even the most hypercatabolic patients. All patients were able to receive vigorous alimentation including full protein loads.

### ADVANTAGES OF CAVHD

We feel that CAVHD may present certain advantages in care of the trauma patient with acute renal failure, especially in disaster situations.

First, vascular access is easily obtainable and the Vygon® catheters in particular have minimal tendency to clot or kink. We changed the insertion site every 8 days and had no complications related to placement of the catheters. Although we heparinized most patients early on, subsequent experience has shown that this is usually unnecessary and CAVHD can be performed without excessive filter replacement in the non-anticoagulated fresh trauma patient.

Second, special engineers and technicians are not needed. Trained critical care nurses can follow stepwise instructions for priming and assembling the filter that can be made available in the form of a bedside poster. Catheter site care is the same as for an intravenous line. Replacement of the ultrafiltrate does require hourly attention. It is conceivable that one nurse can manage several CAVHD patients concurrently, depending on the magnitude and severity of their other injuries. Additionally, local nursing staff can be quickly trained and subsequently supervised by one nurse specialist in CAVHD. It is not necessary to recruit and transport technicians for every 2 to 3 machines as it is with hemodialysis.

Third, CAVHD does not result in the hemodynamic instability and arrhythmias frequently encountered in the patient undergoing or just posthemodialysis. The extracorporeal circuit contains only approximately 60 ml, the flow rate is relatively low, and fluid is removed in a continuous, gradual fashion. In conjunction with this advantage is the fact that intravenous intake does not need to be as severely limited as in the hemodialysis patient. Highly catabolic trauma patients can therefore receive appropriate amounts of total parenteral nutrition without concern of volume excess.

Fourth, our series and results from other centers as well have shown that CAVHD provides adequate solute clearance even in the hypercatabolic trauma patient, and excellent control of volume.

The weight of the equipment for CAVHD is another asset. An entire set-up of filter, lines, dialysate, and replacement fluid weighs only 5 kg as opposed to a 30 to 40 kg dialysis machine. One disadvantage is the fact that large amounts of dialysate and replacement fluid are necessary each day. We feel, however, that this is a beneficial characteristic in disaster situations, as it avoids reliance on the local water supply.

The light weight of the equipment provides an additional advantage. If evacuation of the patients becomes necessary, they can be easily transported while dialysis is ongoing.

Lastly, the economics of CAVHD offer a distinct advantage over conventional hemodialysis. A cost analysis of an average patient undergoing CAVHD is as follows:

6 catheters	\$ 162.00
5 filters	\$ 520.00
10 liters of NS or .45 NS/day	\$ 57.00
22 liters of dianeal/day	\$ 627.00
	\$1366.00*

- \* Assumes a mean duration of CAVHD of 9.5 days DOES NOT include cost of air freight or nursing reimbursement.

## CONCLUSION

Disaster situations present unique problems in managing both the acutely injured as well as the chronically ill. The occurrence of the crush syndrome with its not infrequent sequela of acute renal failure is just one of these problems. To date, we have not had the opportunity to use CAVHD in mass casualty situations, but we feel that it has the unique characteristics of light weight, easy transportability, relatively low cost, simplicity of assembly, and therapeutic effectiveness which may make it particularly valuable in these situations.

## References

1. Michaelson, M et al. Crush Syndrome: Experience from the Lebanon War, 1982, *Israel Journal of Medical Science*. 1984;20(4):305-307.
2. Richards, NT et al. Dialysis for acute renal failure due to crush injuries after the Armenian earthquake, *British Medical Journal* 1989;298:445-448.
3. Santangelo et al. A study of the pathology of crush syndrome, *Surgery, Gynecology, and Obstetrics* 1982;154:372.
4. Richards, NT et al.
5. Collins, AJ. Kidney dialysis treatment for victims of the Armenian earthquake, *New England Journal of Medicine*. 1989;320(19):1291-1292.
6. Krameer et al. AV Hemofiltration: A new and simple method for treatment of overhydrated patients resistant to diuretics, *Klin Wochenscher* 1977;55:1121-1122.
7. Scribner et al. The techniques of continuous hemodialysis, *Transactions American Society for Artificial Internal Organs* 1960;6:88-103.
8. Geronemus and Schneider. CAVHD: A new modality for treatment of renal failure, *Transactions American Society for Artificial Internal Organs* 1984;30:610-613.

9. Gibney, RT et al. Continuous arteriovenous hemodialysis: An alternative therapy for acute renal failure associated with critical illness, Canadian Medical Association Journal 1988;139:861-865.
10. Pattison et al. Continuous arteriovenous hemodiafiltration: An aggressive approach to the management of acute renal failure, American Journal of Kidney Diseases 1988;11(1):43-47.
11. Ronco et al. Arteriovenous hemodiafiltration associated with continuous A-V hemofiltration: A combined therapy for acute renal failure in the hypercatabolic patient, Blood Purification 1987; 5:33-40.