

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2021

2021 TOU3 1642

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Pauline DOS SANTOS

le 17 Septembre 2021

**FACTEURS PRÉDICTIONNELS PRÉCOCES D'INFECTIONS FONGIQUES
OSTÉOARTICULAIRES DES POLYTRAUMATISÉS AVEC FRACTURE
OUVERTE**

Directeur de thèse : Dr Véronique RAMONDA

JURY

Monsieur le Professeur Olivier FOURCADE	Président
Monsieur le Professeur Vincent MINVILLE	Assesseur
Monsieur le Professeur Stein SILVA	Assesseur
Monsieur le Docteur Xavier IRIART	Assesseur
Madame le Docteur Véronique RAMONDA	Suppléant
Madame le Docteur Lucie LELIEVRE	Membre Invité



TABLE DES MATIÈRES :

RÉSUMÉ.....	1
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	2
INTRODUCTION.....	3
MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	4
1. Schéma de l'étude.....	4
2. Critères d'inclusion / non inclusion.....	4
3. Recueil des données.....	4
4. Critère de jugement principal.....	5
5. Critères de jugement secondaires.....	6
6. Analyses statistiques.....	7
RÉSULTATS.....	8
1. Caractéristiques de la population.....	8
1.2 Circonstances et caractéristiques du traumatisme (Tableau n°1).....	10
1.3 Paramètres clinicobiologiques d'entrée.....	10
1.4 Thérapeutiques des 24 premières heures.....	10
1.5 Infectiologie.....	11
1.6 Evolution pendant l'hospitalisation.....	11
2. Analyse multivariée des FDR d'IFOA.....	12
2.1 Régression logistique.....	12
2.2 Arborescence de classification (CART).....	13
3. Caractérisation de la population fongique.....	14
3.1 Description.....	14
3.2 Analyse univariée des IFOA à Candida.....	15
3.3 Cas clinique.....	16
DISCUSSION.....	17
CONCLUSION.....	20
ANNEXES.....	21
REFERENCES :.....	28
SERMENT D'HIPPOCRATE :.....	31

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AF = Antifongique
AVP = Accident de la Voie Public
BGN = Bactérie Gram Négative
BGP = Bactérie Gram Positive
FDR = Facteur de Risque
HTA = Hypertension Artérielle
IC = Intervalle de Confiance
IF = Infection Fongique
IFOA = Infection Fongique Ostéoarticulaire
IGS = Index de Gravité Simplifié
IMC = Indice de Masse Corporel
IQ = Interquartile
IRA = Insuffisance Rénale Aiguë
IRC = Insuffisance Rénale Chronique
ISS = Injury Severity Score
NAD = Noradrénaline
OA = Ostéoarticulaire
PMSI = Programme de la médicalisation des Systèmes d'Information
PO = Per-Opératoire
SFAR = Société Française d'Anesthésie et Réanimation
SOFA = Sequential Organ Failure Assessment

INTRODUCTION

Les infections fongiques (IF) sont des infections rares mais graves. En effet, chez le patient immunocompétent, la mortalité liée aux IF est comprise entre 25 et 85% (1–6).

Le diagnostic n'est pas aisé et peut conduire à des retards thérapeutiques ayant des conséquences significatives en termes de mortalité et de morbidité (2,7–9). Les critères diagnostiques ont été définis en 2008 par les recommandations de l'EORTC (10) cependant, ils sont difficilement applicables aux infections fongiques ostéoarticulaires (IFOA) car ils concernent uniquement les infections invasives et le diagnostic des IFOA nécessite une preuve anatomopathologique qui est rarement obtenue.

Dans le domaine spécifique de la traumatologie peu de données sont disponibles : on retrouve essentiellement des cas cliniques (11–13), des études rétrospectives (12,14) sans groupe contrôle (15), avec des critères mycologiques inhomogènes entre les études ou des études exclusivement centrées sur le mucor (16), non centrées sur les patients entrant en réanimation (1) ou essentiellement dans le contexte de la médecine de guerre (17,18). De fait, les dernières recommandations de la SFAR restent peu précises concernant les infections fongiques du patient polytraumatisé (19).

À notre connaissance, il n'existe pas d'étude sur les facteurs de risque d'IFOA des patients traumatisés sévères. Pour cela nous avons décidé de conduire une étude preuve de concept, monocentrique, rétrospective avec des critères diagnostiques fongiques définis au préalable de manière pluridisciplinaire et validés.

L'objectif principal de ce travail était d'identifier les facteurs de risque précoces d'IFOA chez les patients traumatisés sévères. Les objectifs secondaires étaient : la description de la cohorte en termes de démographie et de clinique, de prise en charge médicochirurgicale au cours du séjour et la description microbiologique des cas d'IFOA.

Ce travail pilote permettra de mettre en place un travail rétrospectif comparatif national. Les facteurs de risque d'IFOA dans ce contexte pourraient permettre des travaux prospectifs futurs sur l'évaluation d'approches médicales plus personnalisées, par exemple l'utilité d'un traitement antifongique préemptif chez ces patients.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. Schéma de l'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique dans le service de Réanimation Polyvalente-Déchocage du CHU de Toulouse Purpan incluant tous les patients hospitalisés pour un traumatisme et présentant une fracture ouverte ou une amputation traumatique de janvier 2016 à décembre 2020. Selon la loi française sur l'éthique et la réglementation, les études rétrospectives basées sur l'exploitation des données de soins courants n'ont pas besoin d'être soumises à un comité d'éthique mais doivent être couvertes par la méthodologie de référence de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) (article 6 et 9 du Règlement Général sur la Protection des Données). Les données étaient pseudo-anonymisées.

2. Critères d'inclusion / non inclusion

À partir du logiciel de codage PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) de l'hôpital, les mots clés suivants : fracture ouverte, amputation traumatique et écrasement concernant les 4 membres nous ont permis de récupérer la population à étudier.

Nous avons inclus tous les patients admis au déchocage de Purpan au CHU de Toulouse, qui est la principale unité d'accueil des polytraumatisés sévères provenant de la région Occitanie Ouest :

- Homme et femme,
- De plus de 14 ans,
- Admis pour une suspicion de traumatisme sévère avec une fracture ouverte de membre ou des ceintures scapulaire et pelvienne, ou une amputation traumatique des membres,
- Dans les 48 premières heures après l'accident.

Les patients présentant les localisations suivantes de fractures ouvertes étaient non inclus : de la tête, de la face, des cervicales et du rachis thoracolombaires. De plus, les patients transférés secondairement plus de 48h après le traumatisme depuis une autre structure hospitalière ou un autre service étaient également non inclus.

3. Recueil des données

Pour chaque patient les données anamnestiques, cliniques et biologiques ont été renseignées de façon prospective avec les enregistrements électroniques du patient (logiciels ORBIS, ICCA et OPERA ainsi que sur la TRAUMABASE) et recueillies de manière rétrospectives.

Les données suivantes ont été recueillies :

- Les données démographiques comprenant les antécédents personnels, l'histoire de la maladie avec le type d'accident, la localisation et les caractéristiques cliniques du traumatisme. La sévérité des atteintes liées au traumatisme était évaluée par les scores ISS (Injury Severity Score entre 0 et 75, ce score permet d'évaluer la sévérité des lésions anatomiques après un traumatisme, un score supérieur à 15 témoigne d'un traumatisme sévère, *Annexe n°1*).

- Les défaillances d'organe avec les constantes et la biologie standardisée à l'arrivée étaient colligées. La sévérité clinique des 24 premières heures de chaque malade était évaluée systématiquement par les scores IGS II (entre 0 et 163 où le plus haut score reflète une atteinte plus grave et un haut risque de mortalité) et SOFA (entre 0 et 24 avec un score élevé reflétant un haut degré de dysfonction d'organe pendant l'hospitalisation en réanimation).
- La prise en charge médicochirurgicale comprenant les thérapeutiques anti-infectieuses (type et durée de prophylaxie antifongique et antibiotique, durée et type d'antifongique curatif, nombre de jour d'antibiothérapie), la description de la prise en charge chirurgicale (délai par rapport à l'arrivée à l'hôpital, type de geste chirurgical), le nombre de transfusions de culots globulaires des 24 premières heures et les différentes assistances : ventilatoire, hémodynamique (utilisation ou non de catécholamines et dose maximale des 24 premières heures), rénale et nutritive.
- L'évolution au cours du séjour était également recueillie avec la mortalité, les durées de séjour en réanimation et à l'hôpital, la durée de ventilation mécanique, le recours à l'épuration extra-rénale ou encore la contraction de co-infections bactériennes.

4. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la survenue d'une IFOA probable ou prouvée sur le site de la fracture ouverte liée au traumatisme initial.

Les sujets ayant eu un prélèvement microbiologique fongique local per-opératoire positif ont été analysés au cas par cas. Les diagnostics ont été approuvés par un comité d'adjudication multidisciplinaire (biologiste mycologue, infectiologue et réanimateur).

Pour être retenue comme une infection fongique probable le champignon devait avoir un caractère pathogène connu avec un délai diagnostique en culture compatible (seule la culture était retenue, les PCR fongiques disponibles étaient prises en compte mais non indispensables). Par ailleurs le prélèvement devait être adapté (per-opératoire, non exclusivement cutané, concernant le membre et pas le matériel implanté de type fixateur externe) et il devait y avoir une clinique locale concordante (signes d'inflammation locale ou de nécrose).

Une infection fongique prouvée correspond à une infection confirmée en anatomopathologie.

5. Critères de jugement secondaires

Les objectifs secondaires étaient la description de la cohorte en termes de :

- Démographie, avec le recueil du sexe, de l'âge, des antécédents et les circonstances du traumatisme et le mécanisme.
- Clinique, avec la localisation du traumatisme (pour chaque membre supérieur ou inférieur, proximal ou distal défini par la position relative par rapport au genou ou au coude), la description lésionnelle (amputation traumatique, écrasement, délabrement, la présence ou non d'une contamination tellurique, les signes d'ischémie aiguë de membre) et la présence de nécrose décrite au bloc opératoire.
- Thérapeutique, avec le type et les durées des traitements antifongiques et antibiotiques, probabilistes et curatives employées, les modalités de prise en charge chirurgicale (réalisation d'une ostéosynthèse ou mise en place d'un fixateur externe dans les 24 premières heures, l'utilisation de thérapie par pression négative à la phase initiale ou au cours du séjour (VAC), la nécessité d'une splénectomie, le nombre de chirurgie au cours du premier mois), l'utilisation d'amines ou la transfusion de culots globulaires (la polytransfusion était définie comme la transfusion de plus de 4 culots globulaires dans les 24 premières heures).
- Microbiologie fongique, avec le type de germe retrouvé (levures, filamenteux ou mixte), le délai diagnostique par rapport à l'entrée et les coinfections bactériennes (BGN ou mixte).

6. Analyses statistiques

La population étudiée a été initialement divisée en 2 groupes : patients avec ou sans IFOA. L'analyse statistique après vérification de la distribution des paramètres (test de Shapiro Wilk) a comporté plusieurs étapes :

- * Étape de statistiques descriptives : pour les différentes variables continues (médianes, interquartiles) et nominales sur l'ensemble de la population étudiée et dans chacun des 2 groupes.

- * Comparaison entre les 2 groupes des variables continues par un test non paramétrique (Mann-Whitney) et des variables nominales par un test de Chi 2 ou un test exact de Fischer.

- * Évaluation de la valeur discriminante du critère de jugement principal « IFOA » pour chacune des covariables d'intérêt par l'étude des courbes ROC (Receiver Operating Characteristic). Le choix des seuils les plus discriminants s'est fait en fonction du meilleur index de Youden. Ces courbes ROC ont été ensuite comparées afin de déterminer les covariables les plus discriminantes.

- * Étape d'analyse multivariée : les paramètres statistiquement significatifs ont été testés dans un modèle de régression logistique. Nous avons utilisé une procédure pas à pas descendant (backward elimination) qui consiste à inclure toutes les variables choisies puis de retirer progressivement les variables non significatives. Nous avons testé plusieurs modèles en choisissant celui pour lequel les données observées étaient les mieux ajustées au modèle. À cet effet nous avons utilisé le test d'adéquation d'Hosmer et Lemeshow (*goodness of fit*), basé sur le regroupement des observations en déciles de risque et la comparaison de la probabilité observée avec la probabilité théorique à l'intérieur de chaque décile. Nous avons analysé les probabilités enregistrées avec la méthode « Régression logistique » par une procédure de type Courbe ROC.

- * Pour mieux identifier les individus présentant une IFOA, un partitionnement de la population a été représenté à l'aide d'un arbre de segmentation. Cette technique avait pour finalité la description des moyens de répartition de la population en groupes homogènes en fonction de la survenue d'une IFOA et des covariables au préalable sélectionnées pour l'analyse multidimensionnelle. Pour la construction de cet arbre nous avons testé plusieurs méthodes de croissance dont la méthode dite de « CHAID » (CHAID : CHi-squared Automatic Interaction Detection) et la méthode dite de CRT (Classification and Regression Trees), en retenant celle pour laquelle les pourcentages de prévision étaient les plus élevés. Le modèle a été validé par partition d'échantillons : échantillon d'apprentissage puis échantillon test (partition à 50% à chacune des étapes).

Ces étapes de l'analyse ont été reproduites en filtrant, suite aux données descriptives, les patients présentant une atteinte lésionnelle de la tête et/ou du thorax et/ou du rachis.

L'étude a été réalisée sur le logiciel IBM® SPSS Statistics Version 24 (Chicago, IL) pour la majorité des analyses à l'exception de l'étude des courbes ROC réalisée à l'aide du logiciel MedCalc® statistical software version 15 (Mariakerke, Belgique). Un $p < 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif.

RÉSULTATS

Après une évaluation minutieuse des dossiers de 565 patients étant entrés au déchocage pour une fracture ouverte/amputation : 342 patients avec fracture ouverte ont été finalement retenus. En réunion avec le comité expert d'infectiologie et de mycologie nous avons retenus 23 cas d'infections fongiques probable ou prouvé sur les 27 analysés. Les 4 patients exclus du groupe fongique l'ont été car ils avaient un prélèvement positif à un commensal de la peau, retrouvé une seule fois et sans clinique compatible. Il n'y avait qu'un seul cas prouvé à l'anatomopathologie (*Figure n°1*).

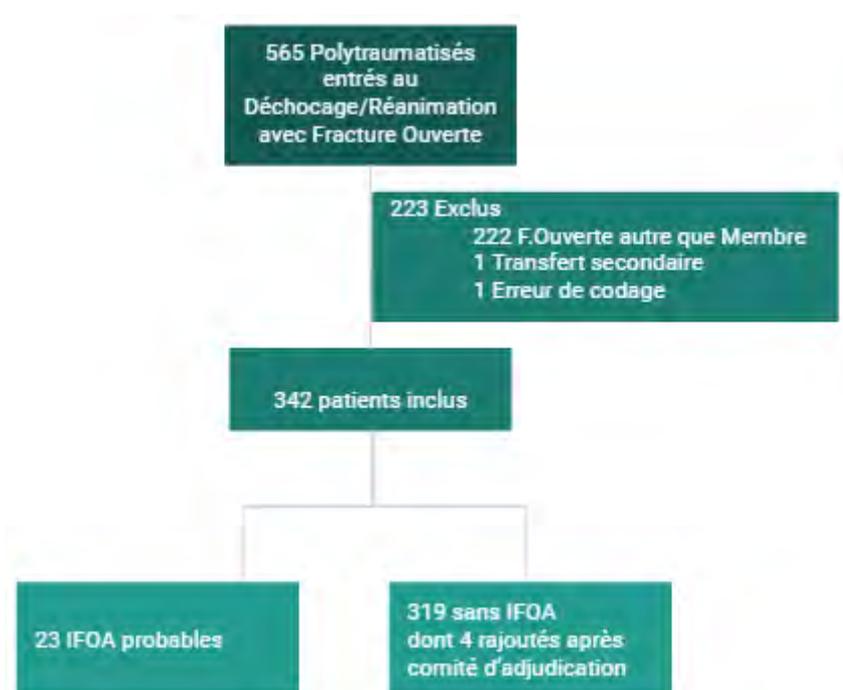


Figure n°1 : Flow Chart de l'étude.

F = Fracture, IFOA = Infection Fongique Ostéoarticulaire.

Le comité d'adjudication a permis de reclasser 4 patients parmi la population générale : ils avaient un prélèvement microbiologique fongique positif sans que le caractère pathogène n'ait été retenu.

1. Caractéristiques de la population

1.1 Caractéristiques générales et scores de gravité

Les caractéristiques des patients sont décrites dans le *tableau n°1*. La médiane d'âge était de 40 ans (IQ 26 à 52 ans), la majorité était des hommes (78%).

Les principaux antécédents retrouvés étaient : l'HTA (8,8% soit 30 malades), la toxicomanie (6,7% de tous les malades soit 23 patients dont 21 uniquement au cannabis, 1 mixte héroïne et cannabis et 1 seulement à l'héroïne) et l'éthylisme chronique (4,4% soit 15 patients). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative sur les scores de gravité ISS (médiane à 18) ni sur l'IGSII (médiane à 34) entre les groupes avec ou sans IFOA.

Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes hormis pour le score de SOFA qui était statistiquement plus élevé dans le groupe avec infection fongique probable (*Annexe n°2*).

		Tous patients n = 342	Pas d'IFOA N = 319	IFOA probable n = 23	p
Homme		264 (77,2%)	243 (76,2%)	21 (91,3%)	0,1230043
Age (années)		40 [26 à 55]	39,5 [26 à 55]	44 [25 à 56]	0,83
IMC		24,7 [22 à 27,8]	24,7 [22 à 27,8]	26,1 [22 à 27,8]	0,4866
ISS		18 [12 à 27]	18 [12 à 27]	17 [11 à 34]	0,7142
SOFA		4 [1 à 7]	4 [1 à 7]	7 [1 à 10]	0,0443*
IGS2		34 [24 à 48]	33 [24 à 47]	45 [29 à 54]	0,0649
ATCD	Tabac	41 (12%)	41 (12,9%)	0 (0%)	0,0910962
	Diabète	9 (2,6%)	9 (2,8%)	0 (0%)	1
	HTA	30 (8,8%)	26 (8,2%)	4 (17,4%)	0,130617
	Insuffisance Cardiaque	3 (0,9%)	3 (0,9%)	0 (0%)	0,99999
	IRC	2 (0,6%)	2 (0,6%)	0 (0%)	0,99999
	Ethylisme chronique	15 (4,4%)	14 (4,4%)	1 (4,3%)	0,99999
	Toxicomanie	23 (6,7%)	21 (6,6%)	2 (8,7%)	0,660366
	Immunodépression	2 (0,6%)	1 (0,3%)	1 (4,3%)	0,130164
Circonstances	AVP	253 (74%)	238 (74,6%)	15 (65,2%)	0,329933
	Agricole / machine	26 (7,6%)	18 (5,6%)	8 (34,8%)	0,000085*
	Autres mécanismes	66 (19,3%)	65 (20,4%)	1 (4,3%)	0,095161
Co-atteintes	Tête	90 (26,3%)	89 (27,9%)	1 (4,3%)	0,012283*
	Thorax	118 (34,5%)	117 (36,7%)	1 (4,3%)	0,000986*
	Abdomen	77 (22,5%)	74 (23,2%)	3 (13%)	0,313327
	Rachis	16 (4,7%)	16 (5%)	0 (0%)	0,612864
	Bassin	99 (28,9%)	92 (28,8%)	7 (30,4%)	0,8166164
Localisation FO	Membre Supérieur	91 (26,8%)	87 (27,4%)	4 (17,4%)	0,2937
	Membre Inférieur	249 (73,2%)	230 (72,6%)	19 (82,6%)	0,2937
Caractéristiques	Contamination tellurique	23 (6,7%)	17 (5,3%)	6 (26,1%)	0,002233*
	Incarcération	65 (19%)	60 (18,8%)	5 (21,7%)	0,782823
	Ecrasement	32 (9,4%)	27 (8,5%)	5 (21,7%)	0,0350*
	Ischémie Mb	47 (13,7%)	40 (12,5%)	7 (30,4%)	0,0162*
	Délabrement important	91 (26,6%)	81 (25,4%)	10 (43,5%)	0,0584
	Amputation	25 (7,3%)	21 (6,6%)	4 (17,4%)	0,0548
	Nécrose précoce	2 (0,6%)	1 (0,3%)	1 (4,3%)	0,13016

Tableau n°1 : Antécédents, caractéristiques démographique et du traumatisme dans la population.

ATCD = Antécédents, AVP = Accident de la Voie Public, FO = Fracture Ouverte, HTA = Hypertension Artérielle, IGS 2 = Indice de Gravité Simplifié, IFOA = Infection Fongique Ostéoarticulaire, IMC = Indice de Masse Corporelle, ISS = Score de gravité de traumatologie, Mb = Membre, SOFA = Score de gravité. Autres mécanismes correspond aux traumatismes par chute d'une hauteur.

La contamination tellurique, le délabrement important et la nécrose précoce étaient recueillis dans l'observation d'entrée ou le compte rendu opératoire, à la discrétion du médecin prenant en charge le patient. L'incarcération correspond au patient incarcéré dans sa voiture, l'écrasement correspond au membre isolé bloqué sous un engin / objet lourd.

p < 0,05 était considéré comme statistiquement significatif.

1.2 Circonstances et caractéristiques du traumatisme (Tableau n°1)

Les AVP étaient responsables de 15/23 cas d'IFOA (65,2%) et les 8 autres cas étaient dus à un traumatisme agricole (34,8%). Les patients avec une IFOA présentaient statistiquement moins de co-atteinte au niveau de la tête ou du tronc (pour la tête 27,9 contre 4,3%, $p < 0,02$ et pour le thorax 36,7 contre 4,3%, $p < 0,001$). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative sur la localisation du traumatisme qui prédominait essentiellement au niveau des membres inférieurs (82,6% des patients IFOA et 72,6% pour les patients sans IFOA, $p = 0,2937$).

Le mécanisme par écrasement (21,7 contre 8,5%, $p < 0,05$) ou avec ischémie de membre (30,4 contre 12,5%, $p < 0,02$) étaient statistiquement associés à la présence d'une IFOA, contrairement à la perte de substance majeur ($p = 0,0584$) ou l'amputation traumatique ($p = 0,0548$). La durée d'incarcération n'était pas différente.

1.3 Paramètres clinicobiologiques d'entrée

Il n'existait pas de différence statistiquement significative pour les paramètres vitaux. Concernant la biologie d'entrée, les patients avec IFOA présentaient un taux de lactate plus élevé (2,7 mmol/L – 1,8 à 5,3) que ceux sans IFOA (2,15 mmol/L – 1,4 à 3,3) avec un $p = 0,0407$ et la créatininémie supérieure à 100 $\mu\text{mol/L}$ était statistiquement associée à la survenue d'IFOA ($p < 0,0001$) (*Annexe n°3*).

1.4 Thérapeutiques des 24 premières heures

Les patients avec IFOA bénéficiaient plus souvent de la mise en place de garrot (8 patients pour 34,8% contre 30 patients pour 9,4% avec $p = 0,0002$). La durée entre l'entrée à l'hôpital et la prise en charge au bloc opératoire était plus longue pour le groupe sans IFOA ($p = 0,1260$) mais ce n'était pas discriminant (*tableau n°2*).

La majorité des patients a bénéficié d'une prise en charge chirurgicale (94,7% des patients), avec 79,5% de traitement orthopédique conservateur (fixateur externe ou ostéosynthèse). Les patients avec infection fongique avaient plus souvent été amputés d'emblée (30,4% contre 9,7%, $p = 0,0094$), avaient plus souvent une thérapie par pression négative (VAC) (30,4% contre 6%, $p = 0,0001$) ou une intervention vasculaire (47,8% contre 9%, $p < 0,0001$) (*tableau n°2*).

Les patients sans IFOA recevaient moins d'amines (0,5 mg/h [0 à 2]) que ceux avec IFOA (2 mg/h [0,18 à 4,2] ; $p = 0,0144$) et de culots globulaires (0 [0 - 5] contre 5 [1 - 10] $p = 0,0027$). Les patients avec IFOA étaient plus souvent sous assistance ventilatoire (91,3% contre 70,5% avec $p = 0,0325$) ou rénale (21,7% contre 1,3%, $p = 0,00009$) et plus souvent transfusés ($p = 0,0259$) notamment de manière massive ($p = 0,0147$) (*Annexe n°4*).

	Tous patients n = 342	Pas d'IFOA n = 319	IFOA probable n = 23	P
Garrot n = 342	38 (11,1%)	30 (9,4%)	8 (34,8%)	0,0002*
Délai arrivée hôpital-bloc opératoire (heure) n = 324	4,4 [3,2 à 7,9]	4,6 [3,3 à 8]	3,1 [2,4 à 5]	0,1260
Splénectomie n = 342	12 (3,5%)	9 (2,8%)	3 (13%)	0,0365*
Chirurgie Orthopédique n = 324	324 (94,7%)	302 (94,7%)	22 (95,7%)	0,8389
Fixateur externe n = 310	126 (36,8%)	118 (37%)	8 (34,8%)	0,963
Ostéosynthèse n = 310	148 (43,3%)	143 (44,8%)	5 (21,7%)	0,0736
Amputation n = 324	38 (11,1%)	31 (9,7%)	7 (30,4%)	0,0094*
VAC n = 324	26 (7,6%)	19 (6%)	7 (30,4%)	0,0001*
Chirurgie vasculaire n = 324	42 (12,3%)	31 (9,7%)	11 (47,8%)	< 0,0001*

Tableau n°2 : Prise en charge initiale : phase préhospitalière et caractéristiques de la prise en charge chirurgicale.

n = données récoltées, la différence correspond aux patients sans prise en charge chirurgicale initiale.

IFOA = infection fongique ostéoarticulaire, VAC = Thérapie par pression négative.

p < 0,05 était considéré comme statistiquement significatif.

1.5 Infectiologie

Il n'y avait pas de différence concernant les antifongiques utilisés en probabiliste (p = 0,09459), de même il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans les antibiothérapies probabilistes employées entre les différents groupes (p = 0,06081) (*Annexe n°4*).

Il y avait plus de fongémie dans la population IFOA (8,7 contre 0%, p < 0,0001), plus de prélèvement local fongique positif (100 contre 1,3%, p < 0,0001) et plus d'utilisation d'antifongique curatif (100 contre 0,9%, p < 0,0001) (*Annexe n°5*).

1.6 Evolution pendant l'hospitalisation

Les patients avec IFOA étaient associés à une durée de ventilation mécanique plus longue (p = 0,0253), ainsi qu'à une durée d'hospitalisation plus longue en réanimation (11 contre 2 jours, p = 0,0053) ou à l'hôpital (60 contre 27 jours, p < 0,0001).

La morbidité était également plus importante avec plus d'amputation (52,2 contre 13,5%, p < 0,0001) et ils avaient plus souvent des thérapies par pression négative (69,6 contre 12,5%, p < 0,0001). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant la mortalité (*Tableau n°3*).

	Tous patients n = 342	Pas d'IFOA n = 319	IFOA probable n = 23	p
Amputation au cours du séjour n = 55	55 (16,1%)	43 (13,5%)	12 (52,2%)	< 0,0001*
Délai arrivée hôpital-amputation (jours)	0 [0 à 2]	0 [0 à 1]	1 [0 à 3]	0,2550
VAC au cours du séjour	56 (16,4%)	40 (12,5%)	16 (69,6%)	< 0,0001*
Nombre de jour de VM	1 [0 à 6]	1 [0 à 6]	4 [0 à 17]	0,0253 *
Durée séjour Réanimation (jours)	2,5 [1 à 11]	2 [1 à 10]	11 [2 à 22]	0,0053*
Durée séjour CHU (jours)	28 [15 à 48]	27 [14 à 46]	60 [36 à 75]	< 0,0001*
Décès	25 (7,3%)	24 (7,5%)	1 (4,3%)	0,99999

Tableau n°3 : Evolution au cours du séjour : morbidité (chirurgicale et durée de séjour) et mortalité.

CHU = Centre Hospitalier et Universitaire, IFOA = Infection fongique ostéoarticulaire, VAC = Thérapie par pression négative, VM = Ventilation Mécanique.

p < 0,05 était considéré comme statistiquement significatif.

2. Analyse multivariée des FDR d'IFOA

2.1 Régression logistique

La régression logistique a été réalisée après mise en place d'un filtrage des données excluant les patients présentant une lésion associée de la tête et/ou thorax et/ou rachis.

Trois paramètres restent indépendants lors de cette analyse : la créatinémie élevée (supérieure à 100 µmol/L) avec un OR à 16,58 (IC 4,5 - 61, p < 0,0001), la contamination tellurique avec un OR à 6,99 (IC 1,55 - 31,48, p = 0,0061) et la chirurgie vasculaire avec un OR à 6,18 (IC 1,68 - 22,71, p = 0,0113) (tableau n°4).

Variables du modèle	Odds ratio	95% IC	p
Contamination tellurique	6,99	[1,55 à 31,48]	0,0113*
Chirurgie vasculaire	6,18	[1,68 à 22,71]	0,0061*
Créatinémie (> 100 µmol/L)	16,58	[4,5 à 61]	< 0,0001

Tableau n°4 : Analyse multivariée des FDR d'IFOA, régression logistique .

IC = Intervalle de Confiance. La contamination tellurique était recueillie dans l'observation d'entrée ou le compte rendu chirurgical. La chirurgie vasculaire correspond à un geste vasculaire (pontage, suture de vaisseaux).

p < 0,05 était considéré comme statistiquement significatif. Ce test classait correctement à 89,4% les cas avec un intervalle de confiance à 0,89 (0,83 - 0,93).

2.2 Arborescence de classification (CART).

Nous avons confirmé les paramètres retrouvés en analyse multivariée avec une analyse par arborescence incluant tous les paramètres disponibles sur chaque patient.

L'absence de co-atteinte thoracique, rachidienne ou encéphalique était associée à la présence d'IFOA (21 des 164 patients soit 12,8% $p = 0,007$), de plus parmi ces patients la présence d'une créatinine supérieure à 100 $\mu\text{mol/L}$ était associée à la survenue d'une IFOA (37% soit 17/46 patients, $p = 0,0022$) (Figure n°2).

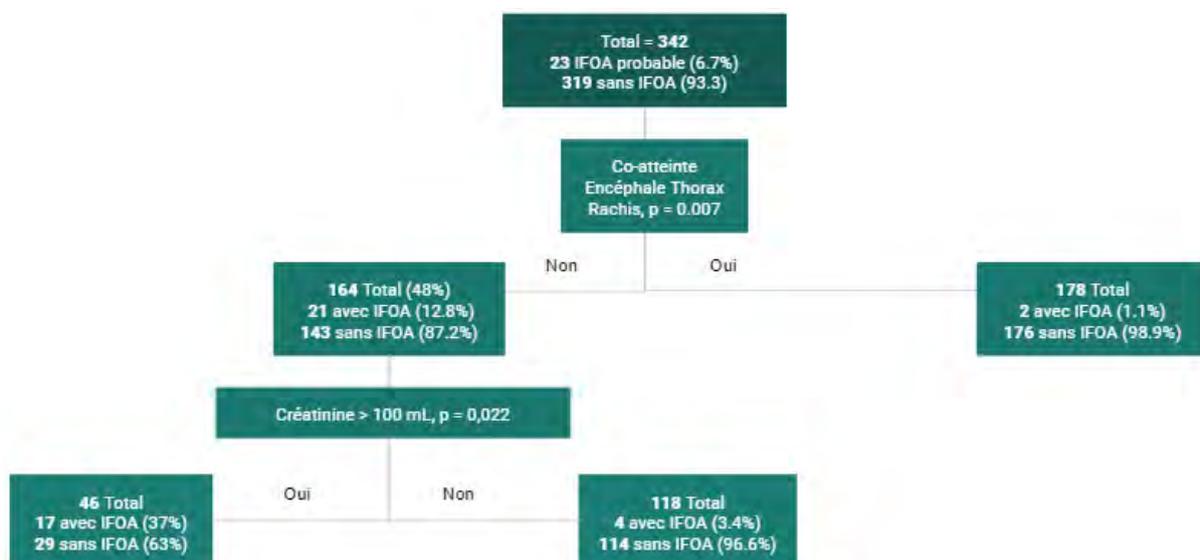


Figure n°2 : Analyse multivariée des FDR d'IFOA, arborescence de classification.

IFOA = Infection Fongique Ostéoarticulaire.

Ce modèle présente un pourcentage global de prévision à 95%. Sa validation a été évaluée sur un échantillon d'apprentissage (50% de l'effectif) avec un pourcentage global de prévision de 93%, complétée par l'analyse sur un échantillon test avec un pourcentage de prévision à 96,7%.

3. Caractérisation de la population fongique

3.1 Description

Nous avons analysé les 23 patients présentant une infection fongique (*tableau n°5*).

Les patients ont bénéficié de multiples chirurgies sur le membre infecté, en médiane 5 fois (entre 1 et 15 fois) durant le premier mois d'hospitalisation et ils étaient le plus souvent polytransfusés avec en médiane 7 culots globulaires (IC 2,5 - 14,5).

Le délai médian de diagnostic fongique lors du premier prélèvement était de 14 jours, la localisation principale était au niveau des membres inférieurs (78%) dans sa partie proximale (48 contre 30% en distale, 13% au membre supérieur proximal et 9% au niveau du distal) (*tableau n°5*).

	IFOA probable ou prouvée n = 23
Nombre de BO / 1 Mois	5 [3,5 à 9]
Localisation atteinte	
Mb Sup Proximal	3 (13%)
Mb Sup Distal	2 (8,7%)
Mb Inf Proximal	11 (48%)
Mb Inf Distal	7 (30%)
Nécrose locale	6 (26%)
Délai diagnostic n°1 n = 23	14 [7,5 à 17]
Délai diagnostic n°2 n = 11	15 [12 à 17,5]
Délai diagnostic n°3 n = 7	32 [21 à 34]
Pluripathogène n°1 n = 23	6 (26%)
Pluripathogène n° 2 n = 11	2 (18%)
Pluripathogène n°3 n = 7	2 (29%)
Mixte 1 n = 23	3 (13%)
Mixte 2 n = 11	1 (9,1%)
Mixte 3 n = 7	1 (14%)
Nombre de CGR	7.00 [2.50 - 14.5]

Tableau n°5 : Description clinique, microbiologique et thérapeutique de la population fongique.

BO = bloc opératoire, CGR = Culots de Globules Rouges. Mb sup proximal correspond à la zone entre l'épaule et le coude, distale correspond à la zone du coude à la main. Pour le membre inférieur proximal correspond à la zone du pli de l'aîne au genou et distal en dessous du genou. Le délai de pousse correspond au nombre de jours entre l'entrée et le prélèvement fongique positif pour le premier, le deuxième et le troisième prélèvement fongique (n°1,2 et 3). Pluripathogène correspond à la présence de plusieurs espèces de levures/filamenteux, Mixte correspond à la présence de filamenteux et de levures.

Nous avons retrouvé une seule espèce fongique pour 74% des patients et 65% des patients avaient une atteinte due à des champignons filamenteux (15/23 patients). Soixante-trois pour cent des prélèvements étaient positifs à un filamenteux (*Figure n°3*). Soixante-cinq pour cent des patients (15/23 patients) recevaient plusieurs lignes d'antifongiques. Les molécules les plus employées étaient : l'Ambisome, le Posaconazole et la Caspofungine (pour respectivement 7, 5 et 5 patients); relayées par du Voriconazole, de l'Ambisome ou du Fluconazole (pour respectivement 5,4 et 4 patients) (*Annexe n°6*).

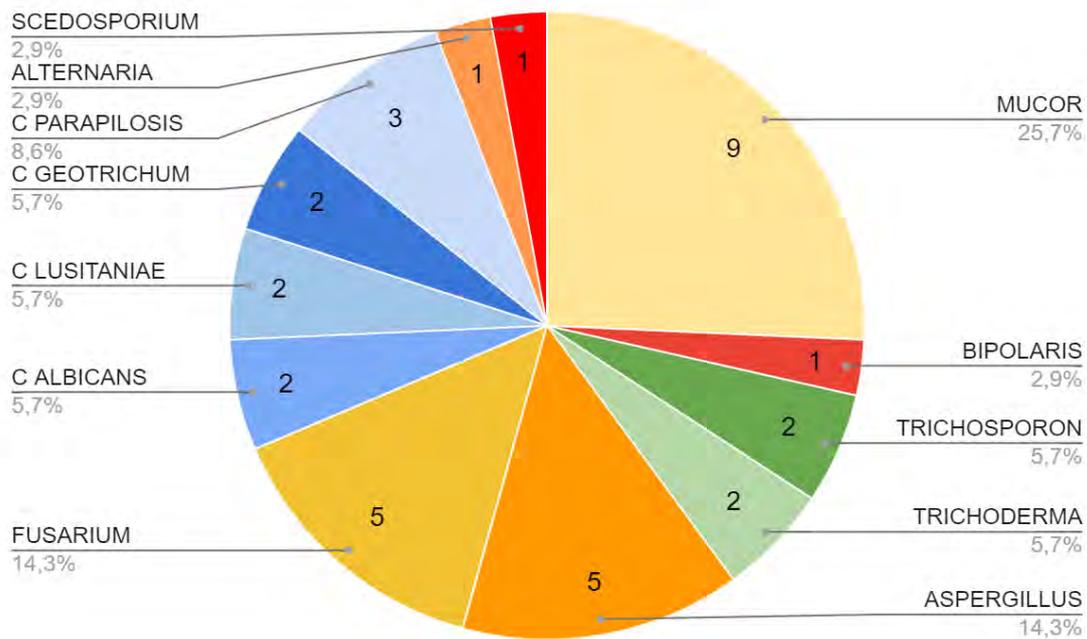


Figure n°3 : Description microbiologie fongique du groupe IFOA probable ou prouvée.
Plus de la moitié des prélèvements étaient positifs à un filamenteux (63%).

Parmi les IFOA retenues avec culture positive : 9 cultures positives à Mucorales ont été retrouvées dont 8 avec une PCR mucorale positive. En revanche sur 5 cultures positives à Aspergillose, une seule PCR aspergillaire est revenue positive (20%) (*Annexe n°7*). Il n'y avait qu'une seule PCR sanguine mucorale positive sur les 11 recherchées.

Les patients étaient tous co-infectés par des bactéries avec une médiane de traitement antibiotique de 90 jours (IC 52 – 90 jours). Soixante-cinq pour cent des patients avaient une infection bactérienne plurimicrobienne lors du premier prélèvement per opératoire et 75% lors du second. Quarante-trois pour cent des patients (n = 10/23) avaient une co-infection mixte à BGN/BGP, le reste de la population était réparti à 50/50 entre BGN et BGP lors du premier prélèvement. De nombreux prélèvements étaient réalisés lors des reprises chirurgicales : en médiane à 14,5 jours 87% (n = 20/23) des patients présentaient encore une co-infection et 70% (n = 16/23) à 19 jours (*Annexe n°7*). Les traitements antibiotiques associés étaient multiples.

La mortalité au sein de cette population était de 4,3% (1/23 patients).

3.2 Analyse univariée des IFOA à *Candida*

En se concentrant exclusivement sur les patients atteints d'IFOA à *Candida* le délai de diagnostic était plus long que dans le reste de la population fongique avec 25 jours en médiane (IC 16 – 40 jours, p = 0,03%) pour le premier prélèvement (*Annexe n°8*). Pour les patients coinfectés localement par filamenteux : aucun ne présentait de fongémie associée.

3.3 Cas clinique

Voici le cas d'un patient de 32 ans avec pour antécédent principal une polytoxicomanie (tabagisme, cannabis, héroïne et alcool).

Il est victime d'un accident agricole grave : son membre inférieur proximal droit est incarcerated dans les lames d'un motoculteur. Il est pris en charge par le SAMU, mis sous ventilation artificielle et sédaté à visée analgésique. Il reçoit 1500 mL de remplissage par cristalloïdes, la transfusion de 2 culots sanguins et de la Noradrénaline jusqu'à 1 mg/h.

Au déhocage il reçoit à nouveau 3 CGR et 3 PFC permettant une stabilisation hémodynamique. Le jour même, il est pris en charge au bloc opératoire. La prise en charge chirurgicale du traumatisme consiste en une chirurgie vasculaire (double reconstruction artérielle et anastomose fémoro-fémorale veineuse) avec amputation transfémorale droite et suture d'une plaie scrotale.

L'évolution locale est défavorable avec une rupture septique du pontage à 17 jours du traumatisme, le moignon est raccourci et une thérapie par pression négative est introduite. Les prélèvements microbiologiques retrouvent une ostéite à Mucorale (culture et PCR) et une coinfection bactérienne par *Enterobacter cloacae* et *Staphylocoque doré* résistant à la méticilline. Il est traité par Ambisome associé au Posaconazole puis relais par Posaconazole en monothérapie pour une durée totale de 5,5 mois ainsi qu'une antibiothérapie adaptée pendant 90 jours permettant une évolution satisfaisante.

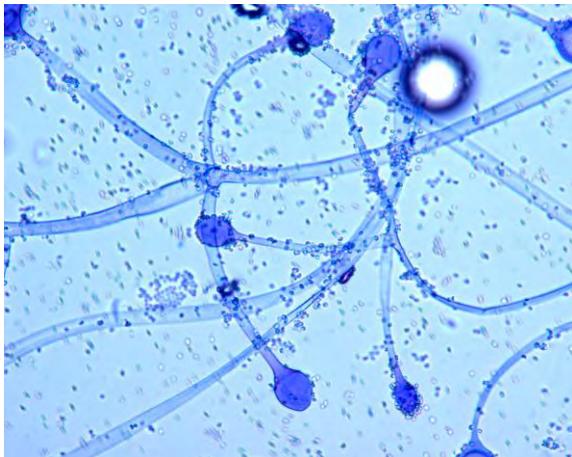


Photo n°1 et n°2 : Mucorale vu au microscope x 400.

Lichtheimia corymbifera (une des espèces de mucorale) : Examen microscopique de la culture (x400) coloré au Bleu lactophénol.

DISCUSSION

À notre connaissance c'est la première étude comparative permettant d'identifier des facteurs de risque précoces associés aux IFOA sur une population de civils traumatisés sévères avec fracture ouverte. Nous avons retrouvé en analyse multivariée que la contamination tellurique, la chirurgie vasculaire et l'IRA étaient associées à la survenue d'IFOA.

Jusqu'alors, la littérature civile, qui se résume le plus souvent à des études de cohortes non comparatives, a retrouvé comme paramètres associés aux IFOA le type de blessure (pénétrante, multiple ou contaminée) et la rhabdomyolyse mais c'est la première fois à notre connaissance que l'IRA et la chirurgie vasculaire sont retrouvées comme facteurs associés. La littérature actuelle militaire n'a pas non plus mis en évidence que l'IRA et la chirurgie vasculaire étaient des FDR d'IFOA (15).

Concernant la contamination tellurique, elle peut être expliquée par le fait que la terre, les plantes et les débris végétaux représentent un réservoir important de moisissures (1,20). La contamination de la plaie est à haut risque d'IFOA, via la rupture de la barrière cutanée qui représente également un facteur de risque en soit notamment quand elle est majeure comme chez les brûlés (21). Dans la revue de Kronen (7) la population civile était similaire à la nôtre (des hommes entre 27 et 48 ans avec comme mécanisme prédominant les AVP et les accidents agricoles) et l'un des facteurs de risque retrouvé était les plaies souillées (1) ce qui est concordant avec nos résultats. Dans notre cohorte les mécanismes prédominants associés aux IFOA étaient les AVP (65%, non significatif) et les accidents agricoles dans la population fongique (34,8%, $p = 0,000085$) : les plaies sont plus facilement contaminées dans un champs agricole et donc expliquent que la contamination tellurique était un facteur associé. Par ailleurs, la littérature rapporte que parmi les patients victimes d'AVP ceux ayant eu une IFOA étaient les motocyclistes ou les patients éjectés et donc ils avaient un risque élevé de blessure avec contamination par le sol, les végétaux et le gravier (16).

La chirurgie vasculaire était associée à la survenue d'IFOA. Aucune étude dans la littérature n'a retrouvé ce paramètre. En effet la littérature de guerre est prédominante et la prise en charge des patients n'est pas comparable : en situation de guerre les patients sont probablement plus rapidement amputés pour faire du « damage control » alors que chez les civils nous essayons de sauver le membre autant que possible et cela passe nécessairement par de la chirurgie vasculaire. De plus, les patients qui ont bénéficié d'un geste chirurgicale vasculaire présentaient probablement une ischémie aiguë de membre même si ce paramètre isolé n'est pas ressorti en analyse multivariée probablement du fait d'un manque d'effectif. L'ischémie aiguë de membre peut être présente dès le traumatisme initial ou persister après une tentative de sauvetage vasculaire : dans ce deuxième cas l'ischémie sera donc plus longue si c'est un échec de revascularisation et l'on peut penser que cela soit plus à risque d'IFOA. La significativité en analyse univariée de la présence d'un garrot initial (34,8% des IFOA, $p = 0,0002$) est un argument de plus en faveur de l'ischémie pouvant expliquer cette association statistique.

Notre étude met en évidence que l'insuffisance rénale aiguë précoce est associée aux IFOA. Ce résultat est retrouvé en analyse multivariée et confirmé par la méthode statistique automatisée (CART). De plus nos patients avec IFOA étaient plus souvent dialysés en analyse univariée (21,7%, $p = 0,00009$). L'IRA est très fréquente chez le traumatisé sévère. Elle est multifactorielle : inflammatoire, ischémique sur le bas débit rénal (22) et la vasoconstriction liée à l'activation du système rénine-angiotensine et par l'atteinte tubulaire directe liée à la libération d'agents néphrotoxiques, comme dans le cas de la rhabdomyolyse.

Dans l'étude de Neblett (2) la rhabdomyolyse était associée à la survenue d'IFOA. Notre étude ne l'a pas mis en évidence, probablement par manque de puissance avec un faible effectif d'IFOA et des données manquantes concernant la biologie qui est un biais inhérent à toute étude rétrospective. Les autres paramètres biologiques de rhabdomyolyse (kaliémie plus haute et calcémie plus basse) semblaient associés aux IFOA dans notre étude. De plus la cinétique de la myoglobine est ascendante et nous n'avons pu recueillir que la valeur à l'entrée ce qui peut aussi expliquer l'absence d'association retrouvée : nous ne prenons que la première valeur et non la valeur maximale.

Concernant les thérapeutiques chirurgicales, dans la cohorte militaire de Mc Graw (15) il retrouvait que la majorité des patients avait eu un débridement, un lavage voire la mise en place d'un traitement par pression négative dans les 24 premières heures. Ceci est concordant avec nos résultats en analyse univariée où l'amputation et la VACThérapie des 24 premières heures étaient associées au critère de jugement principal. Nous ne l'avons pas retrouvé en analyse multivariée par un probable manque d'effectif. L'amputation au cours du séjour associée aux IFOA peut s'expliquer par la gravité du traumatisme initial (gros délabrement, amputation traumatique) mais aussi par la mauvaise évolution locale en lien avec les infections pour ceux qui ont été amputé secondairement. En effet les multiples chirurgies de reprises dans notre population d'IFOA et la plus longue durée de séjour à l'hôpital sont des résultats concordants avec les différentes publications (1).

En ce qui concerne les thérapeutiques médicales, la polytransfusion a déjà été soulignée de nombreuses fois dans la littérature comme FDR d'IFOA (14,18,23), car elle est le reflet du choc hémorragique initial et peut induire une immunosuppression (24–26). Nous l'avons retrouvé seulement en analyse univariée, probablement par manque de puissance.

Notre CART a mis en évidence que l'absence de co-atteinte (encéphalique, rachidienne ou thoracique) était un facteur de risque d'IFOA. Ceci n'a jamais été décrit dans la littérature. Nous pouvons l'expliquer par le biais inhérent à notre structure de Déchocage : nous recevons des patients avec une défaillance d'organe vital (Critère de Vittel A) mais aussi ceux avec une amputation, un délabrement ou un écrasement de membre (Critère de Vittel B) sans autre atteinte d'organe obligatoire. Ces derniers patients subissent un accident sur leur membre à faible cinétique ou le plus souvent très localisé sur le membre atteint et explique l'absence de co-atteinte. De plus, l'intensité du traumatisme était concentrée sur une zone réduite (un membre) sans répartition de la force du choc sur le reste du corps.

Les infections fongiques sont des pathologies graves avec une grande morbidité : les durées de séjour en réanimation (11 jours – 2 à 22 jours) et à l'hôpital (60 jours - 36 à 75 jours) étaient augmentées dans notre cohorte IFOA. Dans la littérature, la durée moyenne d'hospitalisation des polytraumatisés est de 17 jours dont 8 jours en réanimation (27,28). Nos données sont concordantes sur les durées de séjour en réanimation mais pas sur la durée de séjour totale. Une des explications à cette différence de durée de séjour à l'hôpital est que les études comparées étaient dans des pays variés avec des systèmes de soin hétérogènes.

Concernant la mortalité, il n'y avait pas de différence sur le décès (4.3% pour les patients avec IFOA contre 7.5% pour ceux sans IFOA, $p = 0.99999$) lié au faible effectif de notre population et au biais de recrutement de notre cohorte. Chez les polytraumatisés la mortalité est grande : 10 - 16% (29–31), d'autant plus qu'une IF se développe (ceux avec une infection fongique invasive ont un taux de mortalité 6,7 fois plus élevé (32)). Notre population comportait moins de traumatisés crâniens sévères et ce sont ces malades qui ont la plus grande mortalité.

Nous avons étudié indifféremment l'atteinte par levures et par filamenteux : du fait du faible effectif de notre cohorte il n'était pas possible de séparer ces deux groupes. Beaucoup d'étude dans la littérature ont exclus les IFOA à Candida, cependant la pathogénicité est reconnue donc nous les avons conservés.

En effet, les espèces du genre Candida, dont l'habitat naturel est le tube digestif humain : par la conjonction de la maladie primaire, des contaminations par des plaies proches des différents sphincters et des actes médico-chirurgicaux mis en œuvre pour la traiter, trouveront des conditions qui vont favoriser son développement pathogène (33). À la différence du Candida qui donc contamine secondairement une zone déjà infectée après de multiples chirurgies, les filamenteux résultent d'une contamination extérieure initiale (34,35). Les filamenteux nécessitent pour être contaminants une rupture de la barrière cutanée avec inoculation directe par le sol ou les plantes (36).

Le délai diagnostic différait entre ces deux espèces de champignons dans notre étude ce qui concorde avec ces hypothèses (11.5 jours pour les champignons filamenteux contre 25 jours pour les infections à Candida lors du premier prélèvement).

La première limite de notre étude est son caractère rétrospectif : bien que les données aient été recueillies de manière prospective il existe un biais d'information. Deuxièmement, le faible effectif de la population fongique a limité l'analyse statistique : en effet nous avons 23 patients avec IFOA dont 15 filamenteux, ce qui représente 6% de notre population (23/342). Troisièmement concernant l'analyse microbiologique, seulement un cas d'infection fongique a été confirmé par l'anatomopathologie, gold standard diagnostique mais non réalisé de manière systématique en routine clinique. Quatrièmement notre étude monocentrique concerne notre population de l'Occitanie, zone en milieu rural avec des caractéristiques climatiques propres. L'humidité et la chaleur sont des FDR associés d'IFOA (37) et ces résultats ne peuvent être extrapolés aux patients de réanimation chirurgicale des autres régions. Cependant, ces biais pris en compte, les caractéristiques cliniques de notre population concordent avec celles de la littérature (8,11).

Nos résultats doivent être confirmés par une étude multicentrique avec de plus grands effectifs de par la rareté des IFOA. En effet identifier de façon plus précise les FDR d'IFOA permettrait de cibler une population spécialement à risque. Une fois cette population identifiée il serait possible de réaliser une étude randomisée multicentrique prospective pour évaluer l'intérêt d'un traitement prophylactique précoce ciblé.

CONCLUSION

Nous avons pu identifier 3 facteurs de risque d'IFOA dans notre population : l'insuffisance rénale avec une créatininémie supérieure à 100 $\mu\text{mol/L}$, la contamination tellurique et la chirurgie vasculaire.

De par son caractère innovant les résultats de cette étude préliminaire sont intéressants à souligner.

Ce travail pilote sera le socle d'une étude multicentrique nationale visant à valider ces résultats et confirmer ces FDR précoces d'IFOA chez les patients traumatisés sévères. Identifier les FDR de survenue de ces infections permettrait de discuter de la mise en place d'un traitement préemptif ciblé dans cette population et/ou de diagnostiquer et traiter ces infections plus précocement.

*Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan*



Didier CARRIÉ

*Bon jour impression
le 27/09/22*

O. Fourcade

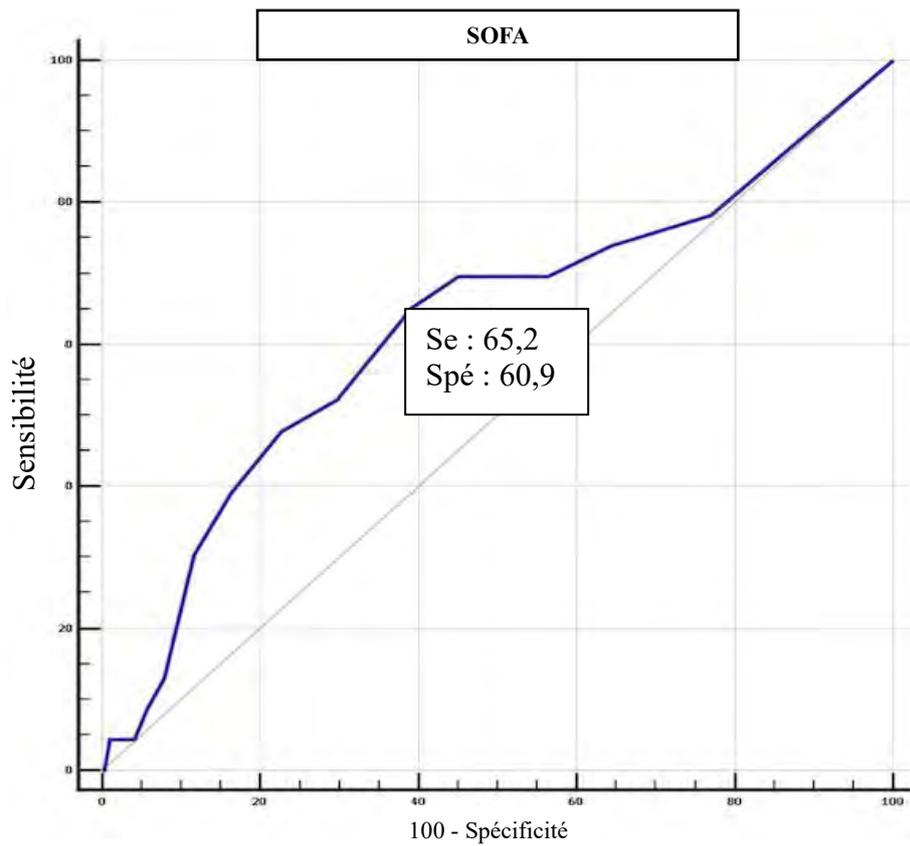


Professeur Olivier FOURCADE
Chef de Pôle
Département Anesthésie & Réanimation
Centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse
TSA 40031 - 31059 TOULOUSE Cedex 9
Tél. : 05-61-77-74-43 / 05-61-77-92-67

ANNEXES

Annexe n°1 : ISS

Pour la classification des traumatisés graves, plusieurs scores validés sont mis à la disposition des médecins. Le score anatomique le plus connu est « l'Abbreviated Injury Scale » (AIS). Ce score repose sur un dictionnaire décrivant plus de 2000 lésions cotées de 1 (lésion mineure) à 6 (constamment mortelle). Tous les territoires du corps humain sont couverts avec : tête, face, cou, thorax, abdomen, rachis, membres supérieurs, membres inférieurs, surface externe. En revanche la gravité du score n'est pas linéaire, et n'intègre pas le caractère évolutif de la lésion. Il a donc été créé un score dérivé de l'AIS qui est « l'Injury Severity Score » (ISS). Il a spécialement été conçu pour l'évaluation des traumatisés graves. Ce score englobe l'ensemble des AIS des lésions présentées par le patient. Par la suite, les 3 AIS les plus élevés de 3 territoires différents sont notés, la somme de ces AIS fournit un score. L'ISS peut ainsi aller de 1 à 75. Si l'AIS d'un territoire est coté à 6 (constamment fatal), l'ISS est arbitrairement à 75



Annexe n°2 : Analyse descriptive de la population, courbe ROC du SOFA.

Se = Sensibilité, Spé = Spécificité.

Les AUC < 0,8 ou ne comprenant pas 0,8 dans leur IC95 doivent être considérées à priori comme peu discriminantes.

AUC SOFA 0,62.

	n	Tous patients n = 342	Pas d'IFOA n = 319	IFOA probable n = 23	p	
Constantes	PAM (mmHg)	342	81,5 [66 à 96]	82 [66 à 96]	80 [63 à 100]	0,7556
	Shock index	341	0,81 [0,65 à 1,13]	0,81 [0,65 à 1,13]	0,91 [0,66 à 1,58]	0,3821
Gazométrie	pH	333	7,33 [7,28 à 7,37]	7,33 [7,28 à 7,37]	7,32 [7,21 à 7,36]	0,3871
	PaCO2 (mmHg)	330	38 [34 à 44]	39 [34 à 43]	37,8 [33 à 46]	0,8497
	HCO3 (mmol/L)	333	20,1 [17,3 à 22]	20 [17 à 22]	19 [15 à 21]	0,1796
	Lactatémie (mmol/L)	321	2,2 [1,43 à 3,3]	2,15 [1,4 à 3,3]	2,7 [1,8 à 5,3]	0,0407*
Ionogramme sanguin	Kaliémie (mmol/L)	337	3,9 [3,6 à 4,3]	3,9 [3,6 à 4,3]	4,4 [3,8 à 4,9]	0,0247*
	Protidémie (g/L)	339	60 [52 à 66]	61 [52 à 67]	57 [44 à 60]	0,0103*
	Créatininémie (µmol/L)	338	86 [71 à 105]	84 [70 à 103]	122 [103 à 152]	<0,0001*
	Calcémie (g/L)	334	2,05 [1,89 à 2,16]	2,05 [1,9 à 2,2]	1,97 [1,77 à 2,1]	0,0145*
Bilan Hépatique	Bilirubinémie (umol/L)	329	6,7 [4,5 à 9,5]	6,8 [4,7 à 9,5]	4,4 [3,4 à 7]	0,0364*
	ASAT (UI)	254	71 [39 à 178]	71 [40 à 180]	51 [31 à 166]	0,3464
Enzymes	CPK (UI/L)	289	752 [383 à 1243]	745 [399 à 1229]	846 [266 à 1480]	0,9337
	Troponine (ng/L)	307	15,4 [0 à 56]	14 [0 à 50]	43 [5 à 196]	0,0926
	Myoglobine (ng/mL)	289	1442 [680 à 2940]	1428 [662 à 2660]	3484 [789 à 5998]	0,0512
Hématologie	Hémoglobine (g/dL)	338	12,5 [11,1 à 13,7]	12,5 [11,1 à 13,8]	11,8 [10 à 12,6]	0,0580
	Plaquettes (G/L)	336	231 [184 à 272]	232 [185 à 275]	211 [147 à 241]	0,0675
	Globules Blancs (/mm3)	337	18,6 [14 à 24]	18,6 [14 à 24]	17,7 [12,9 à 23,6]	0,3848

Annexe n°3 : Constantes cliniques et biologie standardisé à l'arrivée à l'hôpital

HCO3 = Bicarbonates, IFOA = Infection Fongique Ostéoarticulaire, PaCO2 = Pression Artérielle en dioxyde de carbone, PAM = Pression Artérielle Moyenne, le Shock Index est défini par le rapport PAS/FC (Pression artérielle systolique/Fréquence Cardiaque).
p < 0,05 était considéré comme statistiquement significatif.

	Tous patients n = 342	Pas d'IFOA n = 319	IFOA probable n = 23	p
Ventilation mécanique	246 (71,9%)	225 (70,5%)	21 (91,3%)	0,0325*
Amines	186 (54,4%)	169 (53%)	17 (73,9%)	0,0519
Dose Maximale NAD (mg/h)	0,50 [0 à 2,4]	0,50 [0 à 2]	2 [0,18 à 4,2]	0,0144*
Nutrition Parentérale	2 (0,6%)	1 (0,3%)	1 (4,3%)	0,13016
Epuration Extra Rénale	9 (2,6%)	4 (1,3%)	5 (21,7%)	0,00009*
Transfusion (nb CGR)	1 [0 à 5]	0 [0 à 5]	5 [1 à 10]	0,0027*
Polytransfusion	114 (33,3%)	101 (31,7%)	13 (56,5%)	0,0147*
Antifongique probabiliste	8 (2,3%)	6 (1,9%)	2 (8,7%)	0,09459
Antibioprophylaxie	323 (94,4%)	300 (94%)	23 (100%)	0,2291
- 0	19 (5,6%)	19 (6%)	0 (0%)	0,6081
- Bêtalactamine	89 (26,0%)	82 (25,7%)	7 (30,4%)	
- Bêtalactamine + Aminocide	225 (65,8%)	210 (65,8%)	15 (65,2%)	
- Linézolide	9 (2,6%)	8 (2,5%)	1 (4,3%)	
Double ATB	236 (69%)	218 (68,3%)	18 (78,3%)	0,3211

Annexe n°4 : Thérapeutiques à la phase précoce (24 premières heures) : assistances d'organes et thérapeutiques anti infectieuses probabilistes.

ATB = Antibiothérapie, IFOA = Infection fongique ostéoarticulaire, NAD = Noradrénaline, nb CGR = nombre de Culot de Globules Rouges, La polytransfusion est définie par la transfusion de plus de 4 CGR dans les 24 premières heures, les amines correspondent à l'utilisation de Noradrénaline.
p<0,05 était considéré comme statistiquement significatif.

	Tous patients n = 342	Pas d'IFOA n = 319	IFOA probable n = 23	p
BMR entrée	7 (2,0%)	7 (2,2%)	0 (0%)	0,29
Fongémie associée	2 (0,6%)	0 (0%)	2 (8,7%)	< 0,0001*
Prélèvement Local Fongique positif	27 (7,9%)	4 (1,3%)	23 (100%)	< 0,0001*
Candida seul	7 (2,0%)	2 (0,6%)	5 (21,7%)	< 0,0001*
Antifongique curatif	26 (7,6%)	3 (0,9%)	23 (100%)	< 0,0001*

Annexe n°5 : Microbiologie et Thérapeutique anti infectieuses curative

BMR = Bactéries multirésistantes, IFOA = Infection fongique ostéoarticulaire.
p < 0,05 était considéré comme statistiquement significatif.

	Première Molécule n = 23	Relais d'Antifongique n = 15
Fluconazole	3	4
Voriconazole	3	5
Posaconazole	5	1
Ambisome	7	4
Caspofungine	5	1

Annexe n°6 : Détails des antifongiques curatifs employés initialement puis secondairement adapté dans la population IFOA.

IFOA = Infection fongique ostéoarticulaire.
48% des patients étaient traités par Triazolés initialement et 67% en relais.

	n (%)
Candidémie	2 (8,7%)
Filamenteux	15 (65%)
Levures	11 (48%)
PCR aspergillus n = 5	1 (20%)
PCR mucorale n = 15	8 (53%)
Bactériémie	3 (13%)
Coinfection Bactérienne	
Prélèvement numéro 1	10/23 (43%)
Délai n°1 (jours)	7 [3,5 - 11,5]
Pluripathogènes 1	15/23 (65%)
BGN seul	6/12 (50%)
Mixte BGN/BGP	10 (43%)
Prélèvement numéro 2	20/23 (87%)
Délai n°2 (jours)	14,5 [8,75 - 24,2]
Pluripathogènes 2	15/20 (75%)
BGN seul	8/11 (73%)
Mixte BGN/BGP	8 (40%)
Prélèvement numéro 3	16/23 (70%)
Délai n°3 (jours)	19 [16,2 - 33,5]
Pluripathogènes 3	9/16 (56%)
BGN seul	8/12 (67%)
Mixte BGN/BGP	3 (19%)

Annexe n°7 : Détails des résultats microbiologiques fongiques dans la population IFOA.

IFOA = Infection fongique ostéoarticulaire.

Prélèvement numéro 1, 2 et 3 correspond à la présence de coinfections bactériennes, le délai est le délai entre l'entrée à l'hôpital et la date du prélèvement, Pluripathogènes correspond à la présence de plusieurs bactéries, BGN seul correspond à des prélèvement où le seul type de bactérie retrouvé était des bactéries gram négative et la catégorie mixte représente les coinfections aux deux types de bactéries.

	Filamenteux et/ou levures n = 18	Candida seule n = 5	p
Délai diagnostic n°1 (jours) n = 23	11,5 [7 à 15]	25 [16 à 40]	0,03*
Délai diagnostic n°2 (jours) n = 11	15 [11 à 16]	17 [16 à 18]	0,55
Délai diagnostic n°3 (jours) n = 7	32,5 [23,8 à 34,5]	17 [17.0; 17.0]	0,21
Absence de Fongémie associée	18 (100%)	3 (60%)	0,04*

Annexe n°8 : Comparaison microbiologique des IFOA isolés à Candida avec tous les autres types d'IFOA.

IFOA = Infection fongique ostéoarticulaire.

Analyse univariée $p < 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif.

REFERENCES :

1. Lelievre L, Garcia-Hermoso D, Abdoul H, Hivelin M, Chouaki T, Toubas D, et al. Posttraumatic Mucormycosis: A Nationwide Study in France and Review of the Literature. *Medicine*. nov 2014;93(24):395-404.
2. Neblett Fanfair R, Benedict K, Bos J, Bennett SD, Lo Y-C, Adebajo T, et al. Necrotizing Cutaneous Mucormycosis after a Tornado in Joplin, Missouri, in 2011. *N Engl J Med*. 6 déc 2012;367(23):2214-25.
3. Skiada A, Pagano L, Groll A, Zimmerli S, Dupont B, Lagrou K, et al. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clinical Microbiology and Infection*. déc 2011;17(12):1859-67.
4. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and Outcome of Zygomycosis: A Review of 929 Reported Cases. *Clinical Infectious Diseases*. 1 sept 2005;41(5):634-53.
5. Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al. Epidemiology and Predictors of Mortality in Cases of Candida Bloodstream Infection: Results from Population-Based Surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *Journal of Clinical Microbiology*. 1 avr 2005;43(4):1829-35.
6. Jain D, Kumar Y, Vasishta RK, Rajesh L, Pattari SK, Chakrabarti A. Zygomycotic necrotizing fasciitis in immunocompetent patients: a series of 18 cases. *Mod Pathol*. sept 2006;19(9):1221-6.
7. Kronen R, Liang SY, Bochicchio G, Bochicchio K, Powderly WG, Spec A. Invasive Fungal Infections Secondary to Traumatic Injury. *International Journal of Infectious Diseases*. sept 2017;62:102-11.
8. Hajdu S, Obradovic A, Presterl E, Vécsei V. Invasive mycoses following trauma. *Injury*. mai 2009;40(5):548-54.
9. Zahoor B, Kent S, Wall D. Cutaneous mucormycosis secondary to penetrative trauma. *Injury*. juill 2016;47(7):1383-7.
10. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *CLIN INFECT DIS*. 15 juin 2008;46(12):1813-21.
11. Vitrat-Hincky V, Lebeau B, Bozonnet E, Falcon D, Pradel P, Faure O, et al. Severe filamentous fungal infections after widespread tissue damage due to traumatic injury: Six cases and review of the literature. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. janv 2009;41(6-7):491-500.
12. Wilson W, Ali-Osman F, Sucher J, Shirah G, Mangram A. Invasive fungal wound infection in an otherwise healthy trauma patient (Mucor Trauma). *Trauma Case Reports*. déc 2019;24:100251.

13. Elzein F, Mohammed N, Arafah M, Albarrag A, Habib R, Fagehi A. Complication of massive trauma by fungal infection and bone tuberculosis. *Medical Mycology Case Reports*. mars 2020;27:4-7.
14. Rodriguez CJ, Weintrob AC, Shah J, Malone D, Dunne JR, Weisbrod AB, et al. Risk Factors Associated with Invasive Fungal Infections in Combat Trauma. *Surgical Infections*. oct 2014;15(5):521-6.
15. McGraw C, Carrick M, Ekengren F, Berg G, Lieser M, Orlando A, et al. Severe fungal infections following blunt traumatic injuries: A 5-year multicenter descriptive study. *Injury*. déc 2019;50(12):2234-9.
16. Ingram PR, Suthanathan AE, Rajan R, Pryce TM, Sieunarine K, Gardam DJ, et al. Cutaneous mucormycosis and motor vehicle accidents: Findings from an Australian case series. *Medical Mycology*. 1 nov 2014;52(8):819-25.
17. Tribble DR, Conger NG, Fraser S, Gleeson TD, Wilkins K, Antonille T, et al. Infection-Associated Clinical Outcomes in Hospitalized Medical Evacuees After Traumatic Injury: Trauma Infectious Disease Outcome Study: *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. juill 2011;71(supplement):S33-42.
18. Weintrob AC, Weisbrod AB, Dunne JR, Rodriguez CJ, Malone D, Lloyd BA, et al. Combat trauma-associated invasive fungal wound infections: epidemiology and clinical classification. *Epidemiol Infect*. janv 2015;143(1):214-24.
19. Pottecher. RFE SFAR 2020 Prise en charge des patients présentant un traumatisme sévère de membre [Internet]. Disponible à: <https://sfar.org/download/prise-en-charge-des-patients-presentant-un-traumatisme-severe-de-membres/?wpdmdl=30307&refresh=612514ec51b9a1629820140>
20. Richardson M. The ecology of the Zygomycetes and its impact on environmental exposure. *Clinical Microbiology and Infection*. 2009;15:2-9.
21. Matthaïou DK, Blot S, Koulenti D. Candida burn wound sepsis: The “holy trinity” of management. *Intensive and Critical Care Nursing*. juin 2018;46:4-5.
22. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2 juill 2009;361(1):62-72.
23. Tribble DR, Murray CK, Lloyd BA, Ganesan A, Mende K, Blyth DM, et al. After the Battlefield: Infectious Complications among Wounded Warriors in the Trauma Infectious Disease Outcomes Study. *Military Medicine*. 1 nov 2019;184(Supplement_2):18-25.
24. Bochicchio GV, Napolitano L, Joshi M, Bochicchio K, Meyer W, Scalea TM. Outcome analysis of blood product transfusion in trauma patients: a prospective, risk-adjusted study. *World J Surg*. oct 2008;32(10):2185-9.
25. Dunne JR, Riddle MS, Danko J, Hayden R, Petersen K. Blood transfusion is associated with infection and increased resource utilization in combat casualties. *Am Surg*. juill 2006;72(7):619-25; discussion 625-626.
26. Blumberg N, Heal JM. Immunomodulation by blood transfusion: an evolving scientific and clinical challenge. *Am J Med*. sept 1996;101(3):299-308.

27. Pape H-C, Halvachizadeh S, Leenen L, Velmahos GD, Buckley R, Giannoudis PV. Timing of major fracture care in polytrauma patients - An update on principles, parameters and strategies for 2020. *Injury*. oct 2019;50(10):1656-70.
28. Moore L, Stelfox HT, Evans D, Hameed SM, Yanchar NL, Simons R, et al. Hospital and Intensive Care Unit Length of Stay for Injury Admissions: A Pan-Canadian Cohort Study. *Ann Surg*. janv 2018;267(1):177-82.
29. Davidson GH, Hamlat CA, Rivara FP, Koepsell TD, Jurkovich GJ, Arbabi S. Long-term survival of adult trauma patients. *JAMA*. 9 mars 2011;305(10):1001-7.
30. MacKenzie EJ, Rivara FP, Jurkovich GJ, Nathens AB, Frey KP, Egleston BL, et al. A national evaluation of the effect of trauma-center care on mortality. *N Engl J Med*. 26 janv 2006;354(4):366-78.
31. van Breugel JMM, Niemeyer MJS, Houwert RM, Groenwold RHH, Leenen LPH, van Wessem KJP. Global changes in mortality rates in polytrauma patients admitted to the ICU-a systematic review. *World J Emerg Surg*. 30 sept 2020;15(1):55.
32. Murray CK, Wilkins K, Molter NC, Li F, Yu L, Spott MA, et al. Infections complicating the care of combat casualties during operations Iraqi Freedom and Enduring Freedom. *J Trauma*. juill 2011;71(1 Suppl):S62-73.
33. Poulain D. Physiopathologie et diagnostic des candidoses systémiques. *M ISE AU POINT*. 2000;9.
34. Taj-Aldeen SJ, Rammaert B, Gamaletsou M, Sipsas NV, Zeller V, Roilides E, et al. Osteoarticular Infections Caused by Non-Aspergillus Filamentous Fungi in Adult and Pediatric Patients: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore)*. déc 2015;94(50):e2078.
35. Erum R, Samad F, Khan A, Kazmi SU. A comparative study on production of extracellular hydrolytic enzymes of *Candida* species isolated from patients with surgical site infection and from healthy individuals and their co-relation with antifungal drug resistance. *BMC Microbiol*. 3 déc 2020;20(1):368.
36. Spellberg B, Edwards J, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. *Clin Microbiol Rev*. juill 2005;18(3):556-69.
37. Tribble DR, Rodriguez CJ, Weintrob AC, Shaikh F, Aggarwal D, Carson ML, et al. Environmental Factors Related to Fungal Wound Contamination after Combat Trauma in Afghanistan, 2009–2011. *Emerg Infect Dis*. oct 2015;21(10):1759-69.

SERMENT D'HIPPOCRATE :

« Au moment d'être admis(e) 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(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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(e) et méprisé(e) si j'y manque. »

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER
FACULTÉ DE MÉDECINE TOULOUSE-PURPAN

Serment d'Hippocrate

*Sur ma conscience, en présence de mes maîtres et de mes condisciples,
je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale,
de l'honneur et de la probité.*

*Je pratiquerai scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades,
mes confrères et la société.*

Facteurs prédictifs précoces d'infections fongiques ostéoarticulaires des polytraumatisés avec fracture ouverte

Introduction : Les infections fongiques sont rares mais graves. La rupture de la barrière cutanée rend le patient traumatisé sévère à risque d'en développer. Leur diagnostic reste difficile et peut être à l'origine d'un retard de prise en charge responsable d'une morbidité et d'une mortalité importante. Dans le domaine spécifique de la traumatologie peu de données sont disponibles et les recommandations des sociétés savantes restent insuffisantes. L'objectif principal de ce travail était d'identifier les facteurs de risque précoces d'infections fongiques ostéo-articulaires (IFOA) chez les patients traumatisés sévères. L'objectif secondaire était la description de la cohorte (démographie, clinique, prise en charge médicochirurgicale au cours du séjour et description microbiologique).

Méthodes : Nous avons réalisé une étude pilote, monocentrique, rétrospective avec des critères diagnostiques fongiques définis au préalable de manière pluridisciplinaire et validés. Tous les patients admis au déchocage de Toulouse entre 2016 et 2020 présentant une fracture ouverte ou une amputation traumatique ont été inclus. Les données démographiques et microbiologiques, les défaillances d'organe et critères de gravité, les thérapeutiques médicochirurgicales et l'évolution au cours du séjour ont été recueillis rétrospectivement. Le critère de jugement principal était la survenue d'IFOA.

Résultats : 342 patients ont été inclus, 23 infections fongiques ostéoarticulaires probables ou prouvées ont été identifiées. La créatininémie supérieure à 100 $\mu\text{mol/L}$ ($p < 0,0001$), la contamination tellurique ($p = 0,006$) et la chirurgie vasculaire ($p = 0,0113$) étaient indépendamment associées à la survenue d'une IFOA. Des méthodes statistiques innovantes (Arbre classificateur) confirment le lien entre créatininémie $> 100 \mu\text{mol/L}$ et la survenue d'IFOA.

Conclusion : Cette première étude met en évidence certains facteurs de risque précoces d'IFOA ostéoarticulaires des patients traumatisés sévères et ouvre la voie à une étude multicentrique nationale afin de valider ces résultats.

TITRE EN ANGLAIS : OSTEOARTICULAR FUNGAL INFECTIONS IN ICU TRAUMA PATIENTS WITH OPEN FRACTURE : EARLY PREDICTIVE FACTORS.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : infection fongique ostéoarticulaire, fracture ouverte, polytraumatisé

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :
Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Dr Ramonda VERONIQUE