



HAL
open science

Trajectoire hospitalière des patients pris en charge en réanimation pour une infection nécrosante de la peau et des parties molles

Camille Windsor de Becdelièvre

► **To cite this version:**

Camille Windsor de Becdelièvre. Trajectoire hospitalière des patients pris en charge en réanimation pour une infection nécrosante de la peau et des parties molles. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03798913

HAL Id: dumas-03798913

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03798913v1>

Submitted on 4 Jul 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

UNIVERSITÉ PARIS CITÉ

Faculté de Santé

UFR de Médecine

Année 2022

N°

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 20 mai 2022

Par

Camille WINDSOR DE BECDELIEVRE

**TRAJECTOIRE HOSPITALIERE DES PATIENTS PRIS EN CHARGE EN
REANIMATION POUR UNE INFECTION NECROSANTE DE LA PEAU
ET DES PARTIES MOLLES**

Dirigée par Pr DE PROST Nicolas

JURY

Pr MEKONTSO DESSAP Armand

Président

Pr DE PROST Nicolas

Directeur

Pr HERSANT Barbara

Membre du jury

Dr CHOUSTERMANN Benjamin

Membre du jury

Dr HUA Camille

Membre du jury

Dr VALLEE Fabrice

Membre du jury

Dr SOYER Benjamin

Membre du jury

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

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

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury de ma thèse,

- Au Professeur Armand Mekontso Dessap, merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse et de m'accueillir dans votre équipe en novembre.
- À la Professeur Barbara Hersant, merci pour cet honneur que vous me faites de juger mon travail de thèse.
- A la Docteur Camille Hua, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, et d'apporter votre expertise sur ce thème.
- Au Docteur Benjamin Chousterman, merci de ton accompagnement durant ce semestre passé ensemble, pour l'excellente formation reçue et l'ambiance dans laquelle j'ai découvert une médecine humaine et brillante. Je suis ravie de venir travailler à tes côtés à l'avenir.
- Au Docteur Benjamin Soyer, merci de ta bienveillance et tes conseils tout au long de mon internat. Merci d'être un modèle d'intelligence et de rigueur.
- À Fabrice, merci de m'avoir embarquée dans l'aventure avec toi, et de m'avoir accueillie dans l'équipe du « Temple ». Merci pour toutes ces expériences, ta disponibilité, ta patience, ton amour de la science, ta musicalité et ta simplicité.

A mon directeur de thèse,

Au Professeur Nicolas de Prost de m'avoir fait l'honneur de diriger ma thèse. Un immense merci pour le temps consacré à la réalisation de ce travail, ta disponibilité, et ta pédagogie pendant mon semestre à Mondor. Je suis très heureuse de rejoindre ton équipe en novembre.

A tous ceux qui ont participé à ce travail,

- En particulier, Richard Layese, merci pour votre temps et votre aide indispensable à la réalisation de ce travail. Merci également au reste de l'équipe de l'EDS Henri Mondor.
- Merci aux relecteurs minutieux, et tous les autres pour les conseils et avis constructifs.

A tous les soignants qui m'ont accompagnée et marquée,

- Aux chefs de service, médecins et équipes soignantes des services dans lesquels je suis passé au cours de ces 7 années. Vous m'avez considérablement appris, tant sur le plan professionnel que sur le plan humain.
- À vous les membres du Temple : Joaquim, Cyril, Charlotte, Alex, Jona, José, Manu, Elsa, Jérôme, Thibault. Merci pour cette ambiance hors du commun, ces échanges qui ont rendu l'année de M2 non seulement riche en apprentissage mais aussi riche en rencontres mémorables, risottos, concerts et rires.
- À l'équipe de neuroradiologie interventionnelle de Lariboisière qui m'a aidé à réaliser mon travail de master 2.
- À mes chef.fes qui m'ont inspirée, qui m'ont chacun donné un peu d'eux-mêmes : Zakia, Pr Mathieu Raux, François Bart, Samuel Gaugain, Benjamin Huot, Romain Barthélémy, Matthieu Le Dorze, Mathias Rossignol, Charles Damoiseil, Keyvan Razazi, François Bagate, François Perrier, Claudia Pignataro Yassine Benyakhlef, Raluka, Ahmed Charf, Adrien Bouglé, Henri, Clément, Adrian, j'en oublie tant la liste est longue.

- A toute la team du GARPHA, leur bonne humeur, leur encadrement, leur joie de vivre et leurs exploits sportifs.

A ma famille,

- A mes parents, pour leur affection, leur soutien et leur abnégation pendant mes années de concours. Merci pour tout ce que vous avez fait pour nous, de nous avoir ouvert l'esprit, de m'avoir poussée et façonnée, et d'avoir cru en moi.
- A mes 3 frères, à cet amour qui nous unit tous les 4, ces rires, cette façon de nous parler "dans la bienveillance" qui nous est propre. Jean, j'arriverais finalement à être thésée avant toi. Arthur, de partager cet univers médical et que notre lien ne lâche jamais. A Carl, et tous nos débats houleux. A Emilie qui rejoint la bande.
- A Granny, mes oncles Edmond, Jacques et Xavier pour leur affection.
- A mes (belles) sœurs Mathilde et Marguerite pour cette affection partagée, mon beau-père ainsi que toute ma belle-famille, pour leur accueil chaleureux, ces soirées interminables, ces fous rires, pour tout ce chemin que vous m'avez aidé à parcourir. A notre étoile qui veille la haut.

À mes ami.e.s et belles rencontres :

- Philippe, Gérard, Sab et toute l'équipe du TCT qui m'a façonnée.
- Chachou pour cette année de P1 mémorable, Thomasseau pour cette folie, Astrid, Chloé, Lucie et tous les autres
- Juju pour cette passion partagée et ton soutien indéfectible, Coutout pour tes histoires incroyables, Amélie pour ces fous rires, Laura pour ton énergie et cette joie de vivre.
- Pauline, Syb pour leur soutien depuis cette Saint Patrick mémorable à Dublin.
- la 45 sans qui Paris n'aurait pas la même saveur.
- les "Champions de Tours": Arthur, Valou, Alix, Brice et tous les autres...
- ces rencontres de l'internat: Jihane (pour tout ce temps passé ensemble, ces fous rires), Louise (pour ces longues heures à discuter baignées d'IPA et ton soutien sans faille), Oriane (de me faire découvrir l'art contemporain en échange de café gratuit), Pierre (beaucoup trop intelligent pour moi), Diane (et nos nombreux footing), Maxime Z, Jules (et nos potinages), Sehmi, Manon, Mael, les Antoine(s), Victor, Marie et les rencontres du temple Karim, Chloé, Thomas, Hugues.

Merci à toi, Georgy, de me faire croire en moi, tu me connais par cœur, je me suis construite avec et grâce à toi. Merci pour ton soutien sans faille pendant ce long cursus, pour cette complicité, ces fous rires et toutes ces aventures passées et futures.

TABLE DES MATIÈRES

GLOSSAIRE	6
I. INTRODUCTION	7
A. Dermo-hypodermes bactériennes nécrosantes	7
1. Epidémiologie.....	8
2. Classification.....	10
3. Présentation clinique.....	11
4. Diagnostic.....	12
5. Traitements.....	20
6. Séquelles et impact à long terme.....	26
B. Rationnel de l'étude	27
C. Objectifs de l'étude	28
1. Objectif et critère de jugement principal.....	29
2. Objectifs secondaires.....	29
D. Bénéfices en termes de santé publique	29
II. MATERIEL ET METHODES	30
A. Type d'étude	30
B. Protocole de recueil des données	30
C. Population étudiée: critères d'inclusion et d'exclusion	32
1. Critères d'inclusion.....	32
2. Critères d'exclusion.....	32
D. Analyse statistique	32
E. Aspects réglementaires et éthiques	33
III. RESULTATS	34
A. Diagramme de flux	34
B. Caractéristiques de la population	35
1. Générales de l'étude.....	35
2. Selon la topographie.....	37
3. Selon le statut d'immunodépression.....	39
4. Documentation microbiologique.....	41
C. Critère de jugement principal	42
1. Population générale de l'étude.....	42

2.	Selon la topographie	43
3.	Selon le statut d'immunodépression	45
D.	Critères de jugement secondaires	47
1.	Interventions thérapeutiques et techniques adjuvantes	47
2.	Présentation clinique initiale et données de réanimation	47
E.	Analyse de survie / Parcours de soins compliqué	49
1.	Brute/mortalité en réanimation	49
2.	Mortalité hospitalière	49
3.	Evolution compliquée avec critère composite	49
IV.	DISCUSSION	53
V.	CONCLUSION	61
	BIBLIOGRAPHIE	62
	ANNEXES	69
	RESUME	71
	ABSTRACT	72

GLOSSAIRE

AINS: Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AOMI: Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

APHP: Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

ASOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment

CPK: Créatine PhosphoKinase

CRP : Protéine C Réactive

DHBN: Dermo-Hypodermite Bactérienne Nécrosante

EDS: Entrepôt de Données de Santé

FN: Fasciite Nécrosante

GHM : Groupe Homogène de Malades

HTA: Hypertension Artérielle

IGS2 : Index de Gravité Simplifié 2

INPTM : Infection Nécrosante de la Peau et des Tissus Mous

OHB : Oxygène HyperBare

PCR : Réaction en Chaîne par Polymérase

SGA : Streptococcus du groupe

TP: Taux de Prothrombine

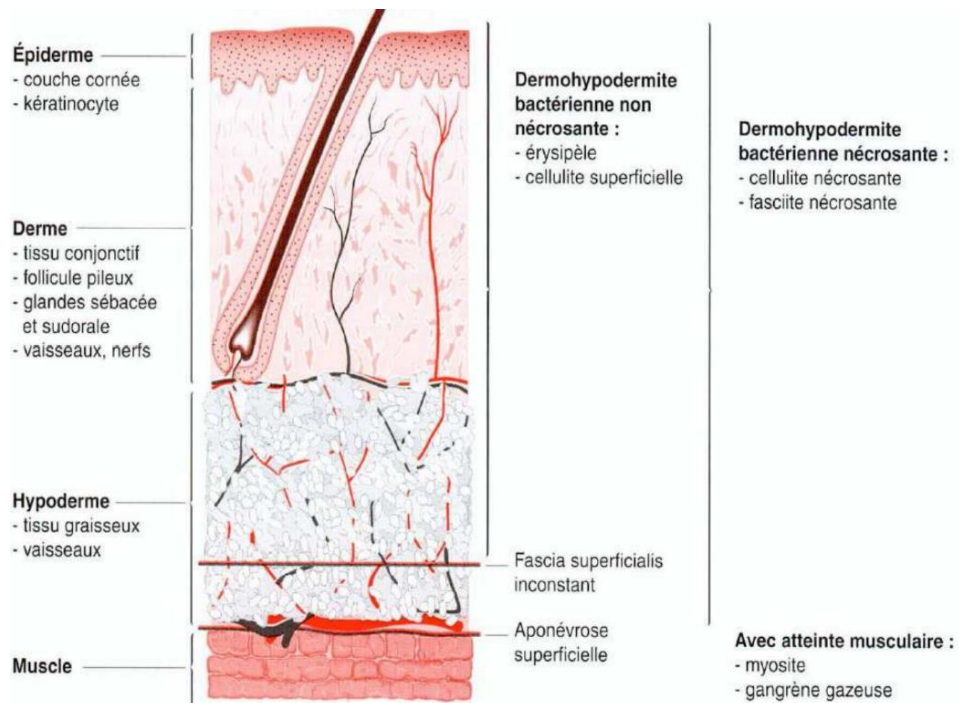
VAC : Pansement par Thérapie par Pression Négative (TPN)

I. INTRODUCTION

A. Dermo-hypodermite bactériennes nécrosantes

Les dermo-hypodermite bactériennes nécrosantes (DHBN) sont des infections nécrosantes de la peau et du tissu sous-cutané mettant en jeu le pronostic vital. Elles se distinguent des autres infections cutanées par leur caractère nécrosant. L'atteinte de l'aponévrose musculaire est inconstante, on parle alors de fasciite nécrosante (*Figure 1*). Les érysipèles se distinguent des DHBN par leur caractère non nécrosant. Le terme de DHBN regroupe un ensemble d'infections pouvant survenir dans différentes zones anatomiques et qui se développent une fois l'intégrité cutanée rompue. Le point de départ de la maladie est une inoculation bactérienne dans le tissu sous-cutané, faisant suite à une plaie, une abrasion, une brûlure, une morsure, une injection ou une incision chirurgicale. La porte d'entrée reste parfois inconnue, et certaines DHBN survenant spontanément après dissémination hématogène ont été décrites.

Figure 1 : Classification des infections de la peau et des parties molles (1).



Les DHBN sont des infections rares, délabrantes, potentiellement létales, nécessitant souvent une prise en charge en unité de soins intensifs. Les terminologies historiquement employées dans la littérature médicale sont confuses et hétérogènes (*e.g.*, gangrène, gangrène gazeuse, myonécrose, cellulite, etc.) et ne devraient plus être utilisées. Il est préférable de parler de DHBN car, d'une part, la notion de nécrose implique la nécessité d'un geste de débridement chirurgical urgent et, d'autre part, l'atteinte du fascia n'est pas systématique (rapportée dans 80% dans certaines séries). En effet, la diffusion de l'infection peut se faire dans un plan de clivage au-dessus ou en dessous des aponévroses musculaires.

Les DHBN représentent un défi diagnostique et thérapeutique. Un retard diagnostique est rapporté dans environ 50% des cas. Un diagnostic rapide à la phase initiale est parfois difficile, en particulier en l'absence de signes cliniques locaux de gravité (nécrose, bulles, crépitation) ou d'instabilité hémodynamique. Un niveau de suspicion élevé est nécessaire et le diagnostic repose sur des signes cliniques qui peuvent parfois nécessiter des examens complémentaires, bien que leur rôle soit limité, notamment chez les patients les plus sévères. Les DHBN peuvent progresser rapidement, l'atteinte cutanée requérant un débridement chirurgical large, entraînant des séquelles à long terme. La prise en charge de ces patients sévères nécessite un diagnostic et une prise en charge médico-chirurgicale multidisciplinaire urgente, avec un rôle central du délai de réalisation de la première chirurgie et du choix de l'antibiothérapie probabiliste.

1. Epidémiologie

Les DHBN sont rares, avec une incidence dans la population générale de 4 à 5 cas /100 000 habitants par an (2, 3) aux Etats Unis. Les DHBN représentent un motif rare d'admission en unités de soins intensifs : 0,2% (Grande Bretagne) à 1,2% (4) (Pays-Bas) des patients admis en soins intensifs pour sepsis. En raison de la sévérité de l'atteinte, des comorbidités fréquentes et de l'intensité de la charge en soins post-opératoires, l'admission en soins intensifs est souvent nécessaire (2). Ainsi, 25% à 50% des patients avec DHBN développent un choc septique (5) et/ou requièrent un support par ventilation mécanique et un tiers d'entre eux développent une insuffisance rénale aiguë (6). Les défaillances d'organe tendent à s'aggraver dans les 24 premières heures de l'admission (6). La durée d'hospitalisation en soins intensifs est de 5 à 12 jours (7, 8).

Les DHBN des membres représentent la localisation la plus fréquente (70% des cas), suivie par l'atteinte périnéale (15% à 20% des cas), également appelée gangrène de Fournier. Les topographies thoraco-abdominales et cervico-faciales sont moins fréquentes. La moyenne d'âge des patients est de 50 à 60 ans, avec une prédominance masculine (sexe ratio à 3/1), encore plus marquée pour les gangrènes de Fournier. Entre 4% et 12% des patients auront une à plusieurs récidives (9).

Les comorbidités associées sont le diabète (22% à 59% des cas) et l'obésité (17 à 31%). Les autres facteurs de risque incluent les maladies cardiovasculaires (9 à 45%), l'athérome (3 à 19%), la toxicomanie intra-veineuse (2 à 80%) (10), l'immunodépression (4 à 30%) et l'intoxication alcoolique chronique (6 à 27%) (7, 11, 12).

A noter qu'un quart des patients n'ont pas de facteur prédisposant identifié. Dans 10 à 38% des cas, une effraction cutanée est retrouvée comme porte d'entrée, parfois mineure telle une piqûre d'insecte, ou majeure ou post-opératoire. Les DHBN peuvent également compliquer une plaie chronique (*e.g.*, ulcères veineux/artériels, dermatose). Les morsures d'insecte ou d'animaux, les plaies par coupures ou les procédures chirurgicales peuvent introduire des bactéries dans les tissus cutanés. Cependant, environ 25 % des patients n'ont pas d'effraction cutanée retrouvée (13).

L'exposition aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) dans les semaines précédant l'admission peut masquer les signes cliniques et rendre plus torpide l'évolution de la DHBN. Cependant, aucune relation de cause à effet n'a été démontrée entre la prise d'AINS et la survenue secondaire de DHBN (14). Plusieurs études rétrospectives suggèrent que la prise d'AINS avant l'épisode infectieux pourrait favoriser le passage d'un érysipèle ou d'une dermo-hypodermite bactérienne vers une DHBN (15). Une étude cas-témoin chez des malades ayant une varicelle présentant une DHBN contre des témoins avec une varicelle mais présentant uniquement une infection des parties molles a démontré que l'exposition à l'ibuprofène constituait un facteur de risque (OR = 11.5) (16). Chez l'enfant, la varicelle est un facteur de risque reconnu de DHBN, surtout si l'enfant a reçu de l'ibuprofène (17).

Le retard diagnostique impacte la mortalité et ceux qui survivent ont besoin d'une chirurgie plus étendue, de reconstructions importantes, et d'amputations plus fréquentes (18, 19).

Les patients souffrent de séquelles à moyen et long terme avec une baisse de la qualité de vie. Dans une étude, seulement la moitié des patients étaient capables de rentrer chez eux directement alors que l'autre moitié nécessitait une hospitalisation prolongée ou un transfert en SSR (11). Environ 10 à 20% des patients avec atteinte des membres étaient amputés.

Le taux de mortalité hospitalière est de 20 à 30% (2, 7, 12, 20), avec des séquelles chez 30% des survivants (21, 22, 23). La précocité du geste chirurgical est l'un des principaux facteurs pronostiques modifiables (18). La mortalité est comprise entre 20 et 30% selon les séries (24, 25), avec notamment entre 23% (26) et 28% (7) dans des cohortes locales récentes. On remarque une mortalité moindre des DHBN des membres par rapport aux autres localisations.

Les facteurs de risque de mortalité sont la sévérité de l'atteinte initiale, reflétée notamment par le score APACHE, l'hypotension artérielle ou la nécessité de support vasopresseur. Par unité de score APACHE, les études trouvent entre 16 et 18% d'augmentation de mortalité. Une hypotension à l'admission est associée à un doublement de la mortalité (27). Une bactériémie à l'admission est associée à la mortalité (5). Les autres facteurs pronostiques non modifiables sont l'âge et le sexe féminin. Le diabète n'est pas constamment associé au risque de mortalité. Les autres comorbidités comme les facteurs de risque cardio-vasculaires, un terrain athéromateux, une insuffisance rénale ou hépatique chroniques aggravent le pronostic. Les facteurs de risque de mortalité modifiables sont le délai entre l'admission du patient et l'intervention chirurgicale, l'expérience du chirurgien, ainsi que le volume de patients avec DHBN pris en charge par l'hôpital (2).

2. Classification

Différentes classifications ont été proposées, parfois source de confusion sémantique (*Tableau 1*). Elles sont de peu d'aide pour le clinicien. Seule la classification topographique (c.-à-d. localisation aux membres, abdomino-périnéale, thoracique ou tête/cou) est immédiatement disponible et a un intérêt évident pour définir une stratégie de traitement.

Tableau 1 : Différentes classifications des DHBN.

Microbiologique	Anatomique	Selon la porte d'entrée
<p>- DHBN de type 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • ~ 2/3 des cas • Polymicrobienne • Aérobie ou anaérobie • Abdominales et périnéales++ <p>- DHBN de type 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mono-bactérienne • Membres ++ • Streptococcus pyogenes • Libération de toxines et superantigènes 	<ul style="list-style-type: none"> - Membres (70%) - Cervico-faciale - Thoraco-abdominale - angrène de Fournier - Orbitaire 	<ul style="list-style-type: none"> - Primitive - Secondaire (e.g., post-opératoire)

3. Présentation clinique

La difficulté diagnostique est liée au fait que le diagnostic de DHBN est rarement suggéré au début de l'infection.

Les signes initiaux (e.g., œdème, érythème, douleur) sont en effet souvent pauvres, aspécifiques et rendent difficile la distinction entre DHBN et infection non nécrosante. Le diagnostic de DHBN se fonde sur l'association de signes locaux et généraux. Une douleur intense, résistant aux antalgiques morphiniques, éventuellement disproportionnée par rapport aux lésions cutanées observables à l'examen clinique est particulièrement évocatrice.

Les signes plus spécifiques apparaissent dans un second temps : œdèmes tendus, pâleur cutanée, zones cyaniques, livédoïdes, bulles hémorragiques, crépitations sous-cutanées (19). Les signes systémiques se manifestent par de la fièvre, une tachycardie, une hypotension et des signes de choc.

Il est important de souligner que, bien que ces signes soient assez typiques et assez spécifiques de DHBN, leur sensibilité est faible, puisqu'ils ne sont présents que dans 10 % à 40 % des cas (25, 27).

Le niveau de suspicion clinique de DHBN doit être élevé devant tout tableau clinique compatible, même en l'absence de signes systémiques. Dans une série de 89 patients, le diagnostic de DHBN n'était suspecté que chez 15% d'entre eux à la présentation initiale, avec un diagnostic erroné de cellulite (59 %) ou d'abcès dans les autres cas (18%) (28). Le retard diagnostique est donc fréquent à la phase initiale de la prise en charge des DHBN.

4. Diagnostic

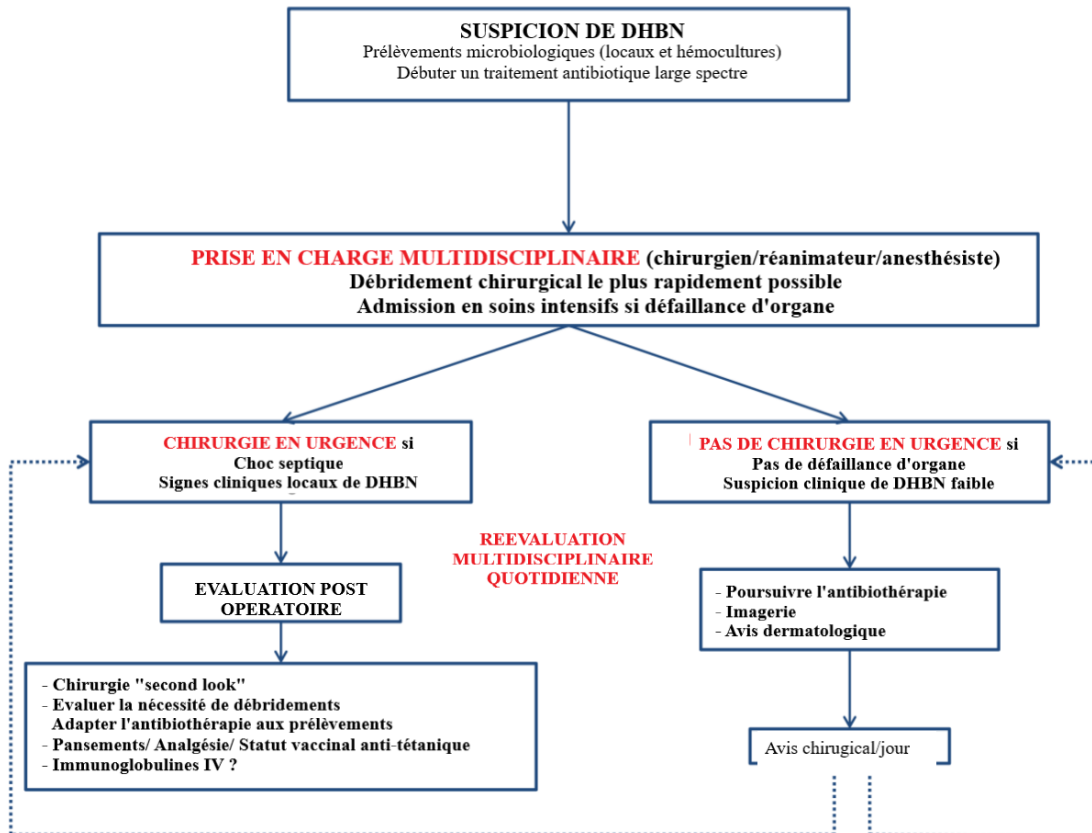
La DHBN est une urgence médico-chirurgicale, dont le diagnostic reste essentiellement clinique. La réalisation d'examens complémentaires n'est pas recommandée en pratique de ville car elle ne doit pas retarder la prise en charge thérapeutique, qui est hospitalière. Il n'existe pas d'outil diagnostique ou radiologique parfaitement fiable, et le *gold standard* diagnostique est l'exploration chirurgicale qui met en évidence une perte de résistance des tissus sous-cutanés, des tissus d'allure nécrotique et un exsudat brun dit en « eau de vaisselle ».

Les examens complémentaires sont à discuter lorsque la suspicion de DHBN est intermédiaire, en l'absence de retentissement systémique (choc). Bien que l'exploration chirurgicale soit négative dans 20% des cas dans une cohorte récente, une surveillance étroite des patients avec des explorations per-opératoires normales est essentielle lorsque la suspicion diagnostique est élevée, car le diagnostic de DHBN sera finalement posé chez 14% d'entre eux à la ré-exploration (29).

Cependant, afin d'éviter de réaliser un débridement délabrant et inutile chez des patients atteints d'une affection *in fine* non nécrosante (*e.g.*, érysipèle), Hietbrink et al. ont présenté dans une cohorte récente les résultats d'un algorithme qui utilisait une méthode de triple diagnostic macroscopique, histologique et microbiologique, pour les cas ambivalents de DHBN à la phase initiale de la maladie. Chez les patients présentant un tableau clinique complexe et ne présentant pas de nécrose macroscopique franche du fascia lors de l'exploration chirurgicale, la combinaison d'une analyse histologique et d'une coloration de Gram a permis de modifier le diagnostic dans 60 % des cas. La mortalité due à la DHBN dans cette série était de 12,5 %, ce qui était concordant avec les données de la littérature.

La Figure 2, propose un algorithme diagnostique et thérapeutique devant une suspicion clinique de DHBN avec la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire et une réévaluation quotidienne.

Figure 2: Algorithme diagnostique et thérapeutique proposé devant une suspicion de DHBN (10).



a. Clinique

En présence d'un haut index de suspicion clinique (*e.g.*, présence d'une crépitation des parties molles à la palpation), le diagnostic doit être confirmé dès que possible par une exploration chirurgicale. En l'absence de signes cliniques locaux (*e.g.*, gaz dans les parties molles et crépitation, nécrose cutanée, bulle hémorragique) ou généraux (*i.e.*, signes de choc) fortement évocateurs de DHBN, le diagnostic d'une DHBN est un défi pour le praticien. Cependant, l'évolution dans les heures suivant l'admission peut être d'une grande aide. Le Tableau 2 résume les principaux signes cliniques des patients à leur arrivée à l'hôpital.

Tableau 2 : Pourcentage des principaux signes cliniques de DHBN observés dans la méta-analyse de Goh (20) (n = 1463 patients).

n=1463	Douleur	Fièvre	Hypotension	Erythème cutané	Peau molle	Bulles	Nécrose cutanée	Œdème	Crépitations	Chaleur locale
%	79%	40%	21.1%	70.7%	98%	25.6%	24.1%	80.8%	20.3%	44%

Il est recommandé de suspecter une DHBN devant une dermo-hypodermite présentant les caractéristiques cliniques suivantes (29, 30):

- Signes généraux de sepsis (score de qSOFA ≥ 2 chez l'adulte), ou de choc toxinique ;
- Douleur particulièrement intense, discordante avec les signes locaux, impotence fonctionnelle ;
- Signes locaux de gravité : lividités, taches cyaniques, crépitation sous cutanée, hypoesthésie ou anesthésie locale, induration dépassant l'érythème, nécrose locale ;
- Extension rapide des signes locaux en quelques heures ;
- Aggravation des signes locaux 48 heures après l'introduction d'une antibiothérapie adaptée.

Le diagnostic clinique reste cependant difficile. Dans certaines situations fréquentes, l'examen clinique ne permet pas de différencier les infections nécrosantes des infections non nécrosantes. L'infection localisée devient régionale lorsqu'elle commence à diffuser rapidement par l'atteinte des zones de clivage naturelles des tissus. L'infection pénètre alors dans des espaces de diffusion plus larges. Ainsi, certains signes qui montrent une diffusion de l'infection à ces zones doivent alerter. Les signes locorégionaux tels que l'hyperalgésie importante qui est liée à la distension des tissus (syndrome des loges), la souffrance cutanée par nécrose et l'hypoesthésie cutanée par infarctus nerveux (perte de la circulation sanguine) et la crépitation cutanée doivent conduire le praticien à décider d'une exploration chirurgicale en urgence. Les patients présentant des signes systémiques tels qu'un sepsis ou un état de choc doivent bénéficier d'une prise en charge urgente au bloc opératoire. Quand le traitement antibiotique d'un érysipèle ne produit pas d'amélioration au bout de 48 heures, il faut se poser à nouveau la question d'une infection nécrosante.

b. Biologique

Wong et al (32) ont identifié différents marqueurs utiles à l'identification d'une fasciite nécrosante (LRI-NEC : *Laboratory Risk Indicators for Necrotizing Fasciitis*). Le score de risque proposé est établi à partir de valeurs de la CRP, des leucocytes, de l'hémoglobine, du sodium et du glucose sanguins qui sont des paramètres modifiés au début de l'infection et de la créatininémie. Un score bas (en dessous de 6) était associé à un risque inférieur à 50 % de développer une fasciite nécrosante, tandis que 75 % des patients avec un score élevé (de 8 ou plus) développaient une fasciite nécrosante.

Le score biologique LRINEC, obtenu à partir de ces paramètres sériques standards, n'a cependant pas permis d'établir une discrimination convaincante entre les infections nécrosantes ou non et ne peut pas être utilisé à cet effet en pratique clinique (33). D'autres biomarqueurs de nécrose musculaire peuvent être élevés chez les patients atteints de DHBN, comme la procalcitonine sérique (PCT) (34), les créatines phosphokinases (CPK) et le lactate (35), mais la valeur diagnostique de ces biomarqueurs n'a pas été établie dans la DHBN.

Les hémocultures et les ponctions à l'aiguille fine des lésions cutanées sont souvent stériles à la suite d'une antibiothérapie préalable. Des cultures du site opératoire permettent une identification de l'espèce bactérienne incriminée et le choix d'un antibiotique adapté à l'antibiogramme. Des macro-biopsies peuvent également aider dans l'orientation du diagnostic et du bilan microbiologique. Il faut absolument pratiquer des hémocultures qui sont positives dans 25 à 35 % des cas (20). Cependant, le délai d'obtention des résultats est trop long pour la décision d'intervention chirurgicale.

La culture d'une biopsie cutanée permet la mise en évidence des bactéries en cause dans 20 % des cas. Celle de fragments opératoires a un grand intérêt car les bactéries sont présentes en plus grande quantité dans les tissus profonds. Une bactérie est identifiée dans plus de 70 % des cas. Les germes en cause sont essentiellement les germes cocci à Gram positif, notamment les streptocoques du groupe A, colonisant la peau de façon intermittente.

Au fil du temps, les micro-organismes retrouvés en culture des DHBN sont restés assez stables (Tableau 3) :

- les streptocoques restent majoritaires, présents à 45.6% en 1998 (36) et 58.8%, dont 41.2% de *Streptococcus pyogenes*, en 2012 (37). En plus de l'invasion du tissu sous-cutané, cette bactérie libère dans le flux sanguin un grand nombre de toxines et de superantigènes aboutissant à un état de choc septique analogue à celui produit par le staphylocoque. Il est désormais possible de détecter l'exotoxine pyrogène streptococcique par PCR ;
- les staphylocoques sont présents dans environ un tiers des cas : 35.2% en 1998 et 46.4% dont 31.9% de *Staphylococcus aureus* en 2012 ; seuls ou associés au streptocoque ;
- les bacilles à Gram négatifs : *Escherichia coli*, les klebsielles ; seuls ou associés à des cocci à Gram positif, en particulier chez les diabétiques. Les DHBN à *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Xanthomonas maltophilia* ou à mycobactéries atypiques sont trouvées chez les immunodéprimés et les diabétiques ;
- La détection de germes anaérobies est difficile. Leur responsabilité est soupçonnée lorsque la bactériologie est négative ou à flore polymorphe, en présence de gaz ou d'une odeur fétide, ainsi qu'en cas de porte d'entrée muqueuse (38).

Tableau 3 : Micro-organismes les plus fréquemment isolés dans les DHBN (39).

Pathogène	Primitif	Secondaire	Polymicrobien	Commensaux
Pathogénicité	Patients sans FdR	Patients avec FdR	Rarement pathogène seul	Non responsable seul de DHBN. Identifié avec d'autres pathogènes
Micro-organismes	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Streptococcus</i> du groupe A - <i>Staphylococcus aureus</i> - <i>Vibrio vulnificus</i> - <i>Clostridium perfringens</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Autres <i>Streptococcus</i> - <i>Pneumococcus</i> - <i>Haemophilus influenzae</i> - <i>Neisseria meningitis</i> - <i>Enterobacteriaceae</i> BGN non fermentant - <i>Anaerobies</i> (<i>Bacteroides</i>, <i>Prevotella</i>, <i>Fusobacterium</i>) 	- <i>Enterococcus</i>	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Bacillus</i> - <i>Corynebacterium</i> - <i>Micrococcus</i> - <i>Staphylococcus coagulase negative</i>

FdR : facteurs de risque ; BGN : bacille à Gram négatif

Les types de micro-organismes isolés dépendent également de la localisation de la DHBN (Tableau 4).

Tableau 4 : Etiologie microbienne des DHBN en fonction de la localisation.

Localisation	Micro-organismes
Membres inférieurs	<p><i>Streptococcus pyogenes</i> (50% des cas)</p> <p>Parfois polymicrobiennes</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Streptococcus</i> bêta-hémolytiques - Enterobactéries - Pyocyanique - <i>Staphylococcus aureus</i>
Cervico-faciale	<p>Souvent polymicrobienne</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anaérobies: <i>Peptostreptococcus spp.</i>, <i>Bacteroides spp.</i>, <i>Clostridium spp.</i> - <i>Streptococcus</i> - Enterobactéries - Pyocyanique
Périnéale (Fournier)	<p>Toujours polymicrobienne</p> <ul style="list-style-type: none"> - Entérobactéries - Pyocyanique - Gram positifs: <i>Streptococcus</i>, <i>Staphylococcus aureus</i> - Anaérobies: <i>Peptostreptococcus spp.</i>, <i>Bacteroides spp.</i>, <i>Clostridium spp.</i>

c. Radiologique

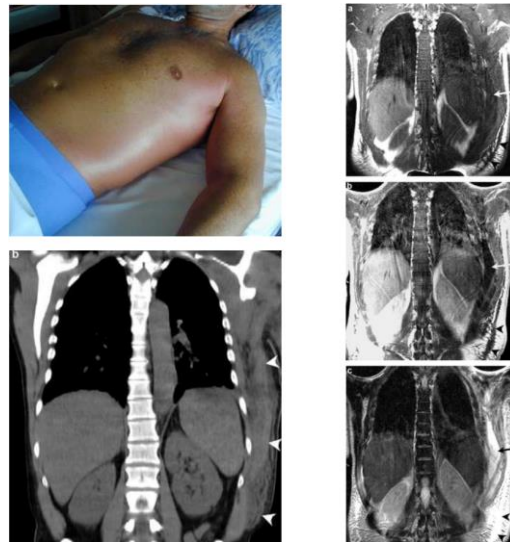
Les examens d'imagerie médicale peuvent également être contributifs mais ne doivent jamais retarder le traitement chirurgical des cas très suspects.

Les radiographies sont plus sensibles dans la détection de gaz que l'examen physique (40). La présence de gaz est présente dans 24.8 % des cas sur les radiographies standards qui ne sont pas l'examen d'imagerie de choix (20). Malheureusement, la production de gaz est variable et apparaît surtout tardivement.

La tomodensitométrie est plus performante que la radiographie standard dans la détection de gaz dans les parties molles (41), permettant également parfois d'observer l'épaississement du fascia et des tissus sous-cutanés, un corps étranger, voire une collection liquidienne locale (abcès). L'œdème des tissus mous rend cependant son interprétation difficile, et les lésions apparaissent surestimées (42), sans que leur caractère nécrotique ne puisse être établi. La tomodensitométrie n'est donc pas un bon examen pour discriminer les infections nécrosantes des infections non nécrosantes, sauf lorsque du gaz est visualisé. Il existe néanmoins deux situations particulières où la tomodensitométrie a un intérêt particulier : la gangrène de Fournier, car elle permettra de préciser le mécanisme de la DHBN et d'identifier sa porte d'entrée (uro-génitale, digestive ou cutanée) et les DHBN cervico-faciales pour rechercher une médiastinite antérieure associée, dont la présence modifiera la prise en charge chirurgicale.

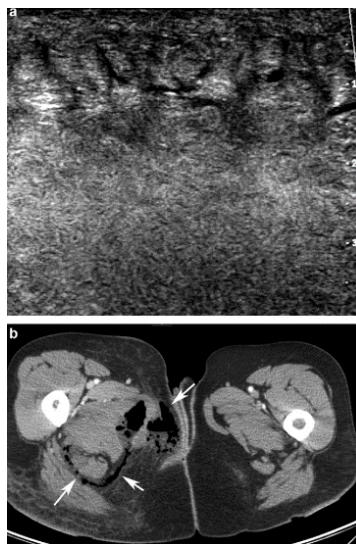
L'imagerie par résonance magnétique (IRM) (*Figure 3*) a la meilleure sensibilité (93-100%). La fasciite nécrosante se caractérise par des images hyperintenses en pondération T2. Ces hyperdensités correspondent aux collections liquidiennes mises en évidence lors de la chirurgie. En utilisant l'IRM, Rahmouni et al. ont été capables de distinguer les infections des tissus mous pouvant être traitées médicalement de celles nécessitant une intervention chirurgicale immédiate (43). Cependant, un signal hyperintense peut être objectivé dans d'autres situations pathologiques produisant un œdème des fascias telles qu'un érysipèle, un abcès, une obstruction lymphatique, une maladie rhumatismale, une chirurgie récente ou un œdème passif (insuffisance cardiaque congestive, cirrhose). Les limitations principales de l'utilisation de l'IRM restent son manque de disponibilité et sa difficulté d'utilisation chez des patients en état critique.

Figure 3 : Images clinique (en haut à gauche), scannographique (en bas à gauche) et IRM avant et après Gadolinium (à droite) d'une DHBN thoraco-abdominale (44).



L'échographie a été utilisée, essentiellement dans la gangrène de Fournier (*Figure 4*), car elle détecte facilement la présence d'épanchements dans les plans de clivage entre le tissu sous-cutané et le muscle (45). Les signes positifs sont un épaissement de la peau scrotale, le gonflement sous-cutané et la présence de zones hyperéchogènes représentant du gaz (46). Cependant, l'échographie reste actuellement une technique peu voire pas utilisée dans le diagnostic des DHBN.

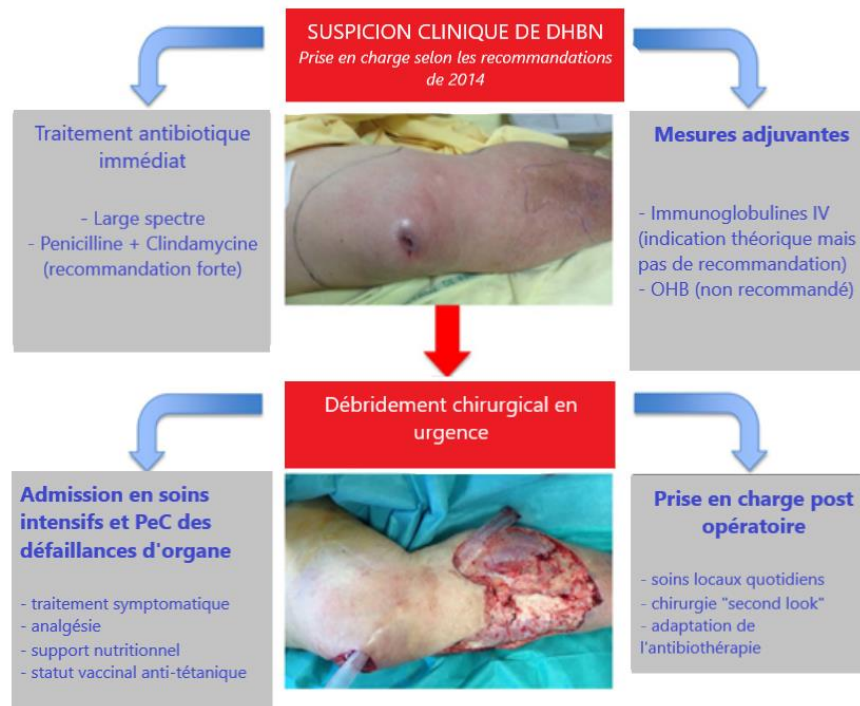
Figure 4 : Images échographique (a) et scannographique (b) d'une gangrène de Fournier (44).



5. Traitements

Les différentes mesures de la prise en charge initiale multidisciplinaire en urgence des DHBN apparaissent sur la *Figure 5* et seront développées par la suite.

Figure 5 : Etapes principales de la prise en charge initiale des DHBN (47).



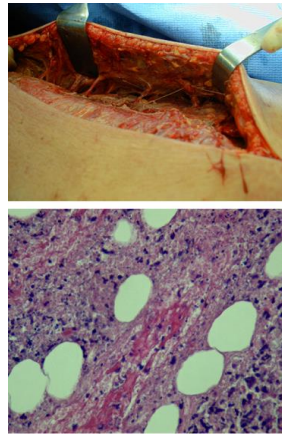
IV : intra-veineux

a. Chirurgie

Le traitement des DHBN est d'abord le débridement chirurgical de tous les tissus nécrotiques ou en voie de nécrose. Il s'agit de la peau, des tissus sous-cutanés, et du fascia superficialis, par le biais de fasciotomies extensives.

L'exploration chirurgicale met en évidence une fonte de l'hypoderme qui prend un aspect parfois verdâtre (*Figure 6*) mais l'absence de pus franc liquide est notée de façon constante (1, 26).

Figure 6 : Aspect macroscopique (en haut) et microscopique (en bas) d'une DHBN.



Cette chirurgie radicale immédiate est associée à une survie accrue par rapport à une intervention retardée de plus de 24 heures. Une méta-analyse récente montre une diminution significative de la mortalité chez les patients opérés dans un délai de moins de 6 heures (32% vs. 19%) et 12 heures (48). De simples incisions ou drainages ne sont pas suffisants et de larges résections de tous les tissus dévitalisés, ou suspectés d'être en voie de nécrose, sont nécessaires.

Des ré-explorations et des débridements complémentaires sont indispensables jusqu'au contrôle définitif du processus infectieux et nécrotique. Des interventions multiples sont la règle. La plaie doit être réévaluée fréquemment et les recommandations de l'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) (30) sont même de faire un contrôle systématique après 24 heures (chirurgie de *second look*). Dans les DHBN périnéales, une colostomie temporaire et/ou une dérivation urinaire sont parfois nécessaires pour éviter de souiller le site opératoire (49). L'amputation des extrémités est parfois requise, particulièrement chez les patients diabétiques ou souffrant d'insuffisance vasculaire périphérique. Cette chirurgie mutilante impose généralement des gestes de reconstruction incluant des greffes de peau, des lambeaux ou des lambeaux libres.

Les principaux facteurs contribuant au retard de prise en charge chirurgicale, l'un des principaux facteurs pronostiques modifiables, sont un retard ou une erreur de diagnostic, une indication chirurgicale retardée et des problèmes logistiques concernant l'accès à la salle d'opération. Une suspicion de diagnostic doit déclencher de multiples interventions en urgence et faire appel à une équipe multidisciplinaire coordonnée par un médecin expérimenté (50).

b. Antibiotiques

L'initiation d'une antibiothérapie probabiliste à large spectre est une urgence. L'antibiothérapie doit être parentérale et doit couvrir les bactéries à Gram négatif et positif ainsi que les anaérobies. Malgré l'initiation d'une antibiothérapie précoce et adaptée, l'infection peut progresser en raison de la thrombose des vaisseaux qui empêche la pénétration optimale de l'antibiotique dans les tissus infectés. Dans ce cas, le rôle principal de l'antibiothérapie est de limiter la progression de l'infection et sa dissémination hématogène en attente de l'intervention chirurgicale.

Les recommandations françaises (31) d'antibiothérapie probabiliste devant une suspicion de DHBN sont résumées dans le *Tableau 5*. Les combinaisons β -lactamine/ β -lactamase telles que piperacilline/tazobactam ou encore amoxicilline/clavulanate dans certaines indications ciblées sont les choix empiriques recommandés par les sociétés savantes. En cas d'allergie aux dérivés de la pénicilline, l'aztreonam est l'alternative de référence, à associer à un anti-Gram positif. Une céphalosporine de troisième ou quatrième génération, associée à du métronidazole ou de la clindamycine pour la couverture des germes anaérobies est aussi une bonne alternative.

Tableau 5 : Recommandations françaises d'antibiothérapie probabiliste devant une suspicion de DHBN (31).

Localisation	Antibiotique de 1ère intention	Si allergie à la pénicilline
Membres inférieurs	pipéracilline-tazobactam + clindamycine + aminoside si choc	aztreonam + vancomycine/daptomycine ou linézolide
Cervico-faciale	amoxicilline-acide clavulanique + clindamycine + aminoside si choc	vancomycine ou linézolide ou daptomycine + clindamycine
Abdomino-périnéale	pipéracilline-tazobactam ou imipénème + aminoside si choc	fluoroquinolone + métronidazole +/- aminoside

L'antibiothérapie initiale est ensuite ajustée aux résultats de la culture et de l'antibiogramme (*Tableau 6*). Une couverture supplémentaire par vancomycine est recommandée dans les infections nosocomiales. Dans les DHBN à streptocoque du groupe A (SGA), la pénicilline à haute dose demeure la drogue de choix. Une combinaison antibiotique par clindamycine est également recommandée en cas de documentation ou de forte suspicion d'infection à SGA (51).

En effet, plusieurs études ont mis en évidence une action anti-toxinique sur la production d'exotoxines et la diminution de l'expression des facteurs de virulence streptococciques *in vitro* (52), ainsi qu'un bénéfice clinique dans des études de cohorte observationnelles (52, 53).

Tableau 6 : Traitements antibiotiques curatifs recommandés pour les infections nécrosantes de la peau, des fascias et des muscles (30).

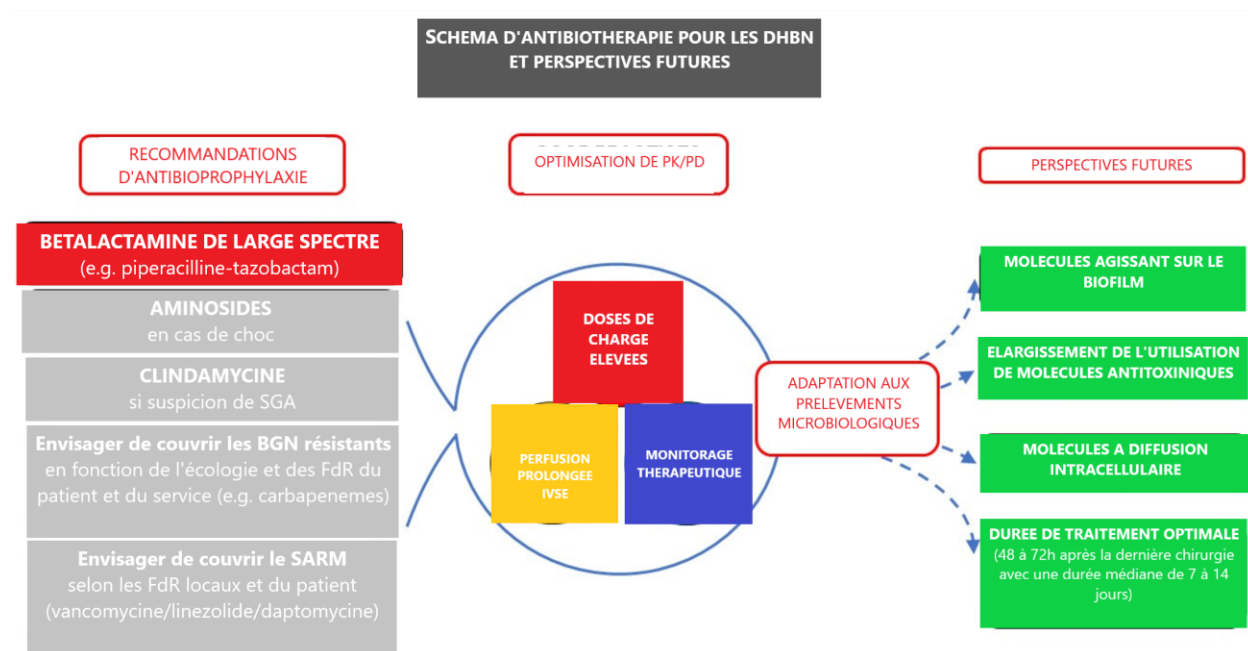
Type d'infection	Antibiotique	Doses
Infection mixte	pipéracilline-tazobactam + vancomycine imipénème méropénème ertapénème céfotaxime + metronidazole ou clindamycine	3.37g /6-8h IV + 30 mg/kg/j IV 1g /6-8h IV 1g /8h IV 1g /j IV 2g /6h + 500mg /6h ou 600-900mg /8h IV
<i>Streptococcus</i>	pénicilline + clindamycine	2-4 MUI /4-6h IV + 600-900mg /8h
<i>Staphylococcus aureus</i>	nafcilline oxacilline cefazoline vancomycine (si SARM) clindamycine	1-2g /4h IV 1-2g /4h IV 1g /8h IV 30 mg/kg/j IV 600-900mg /8h IV
<i>Clostridium spp</i>	clindamycine + pénicilline	600-900mg /8h IV + 2-4 MUI /4-6h IV
<i>Aeromonas hydrophila</i>	doxycycline + ciprofloxacine ou ceftriaxone	100mg /12h IV + 500mg /12h IV ou 1 à 2g / 24h IV
<i>Vibrio vulnificus</i>	doxycycline + ceftriaxone ou céfotaxime	100mg / 12h IV + 1g /12h ou 1g /6-8h IV

Des études récentes, notamment celles du groupe d'étude INFECT (55), ont mis en évidence d'autres spécificités des DHBN qui pourraient avoir un impact sur l'antibiothérapie, notamment l'existence d'un pathobiome complexe dans les infections polymicrobiennes, la formation de biofilms dans les infections à streptocoques du groupe A et la survie intracellulaire de pathogènes tels que *Staphylococcus aureus* et le streptocoque du groupe A. Les implications cliniques de ces résultats, comme l'utilisation d'antibiotiques particulièrement actifs sur le biofilm tels que la rifampicine, ou atteignant des concentrations intracellulaires élevées, comme les macrolides ou les tétracyclines, restent à déterminer (Figure 7).

Aucune étude n'a évalué l'impact de la durée du traitement sur l'issue des DHBN, d'où des pratiques hétérogènes. Les recommandations suggèrent de maintenir le traitement pendant 48 à 72 heures après la dernière intervention chirurgicale (30), car ce délai semble suffisant pour évaluer l'amélioration clinique.

Bien qu'il n'existe pas de données spécifiques sur les DHBN, la désescalade antibiotique basée sur la documentation microbiologique des hémocultures et des échantillons préopératoires semble appropriée.

Figure 7 : Schéma d'antibiothérapie pour les DHBN et perspectives futures (d'après (39)).



c. Soins intensifs

Après le débridement initial, la coopération du chirurgien, du réanimateur, de l'anesthésiste, et de l'infectiologue est cruciale pour une prise en charge optimale. Les patients nécessitent souvent un support hémodynamique, métabolique et nutritionnel en plus d'une analgésie optimisée (34, 54).

Les défaillances d'organe associées sont rapportées avec une prévalence de 32% à 42% de défaillance rénale, 21 à 42% de choc (9, 35, 36) et une mortalité hospitalière associée au nombre de défaillances d'organe à l'admission : environ 25% de mortalité avec une défaillance d'organe, 41% avec 3 défaillances et jusqu'à 77,5% à 100% de mortalité au-delà de 5 défaillances (6, 35). En effet, plus d'un patient sur deux est admis en réanimation : 56% (des 2216 patients issus des données PMSI 1996-2012 (7)) à 75% (5) avec une mortalité élevée, entre 25 et 30%.

Comme les grands brûlés, ces patients sont à risque de pertes liquidiennes, électrolytiques et protéiniques importantes. Les patients en choc septique présentent des défaillances d'organes nécessitant une prise en charge avant la chirurgie, associant remplissage vasculaire et vasopresseurs, selon les recommandations de prise en charge actuelle (57). L'équilibration d'un éventuel diabète, la correction d'une acidose métabolique et d'une insuffisance rénale sont souvent nécessaires.

d. Traitements adjuvants

- Oxygénothérapie hyperbare :

L'oxygénothérapie hyperbare (OHB) a été utilisée sur la base d'études animales et cliniques de faible niveau de preuve (58). L'hyperoxie serait responsable de l'efficacité thérapeutique. Parmi les effets physiologiques de l'OHB, il est décrit une augmentation de l'activité des leucocytes, une réduction de l'œdème, une angiogenèse et une cicatrisation accrues. Des effets directs sur les germes anaérobies sont liés à une élévation du potentiel d'oxydo-réduction provoquant la consommation du nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) et du nicotinamide adénine dinucléotide (NADH) bactériens, ainsi que la production de radicaux libres lésant les membranes bactériennes. L'OHB augmente la teneur en oxygène dans les plaies nécrotiques infectées et pourrait ainsi potentialiser l'efficacité des antibiotiques. L'efficacité clinique de l'OHB dans les DHBN n'est cependant supportée par aucune étude de niveau de preuve élevé.

Devaney et al. ont récemment fait état d'une cohorte de 344 patients souffrant de DHBN, dont 275 ont reçu une OHB, qui était retrouvée comme facteur protecteur de mortalité hospitalière en régression logistique multivariée (59). Cependant, une revue Cochrane visant à évaluer les données concernant l'utilisation de l'OHB comme traitement d'appoint pour les patients souffrant de DHBN n'a pas permis d'identifier d'essai répondant aux critères d'inclusion, et n'a donc pas pu confirmer ou réfuter son efficacité (60). Les dernières directives de l'IDSA sur la prise en charge des DHBN (30) ne recommandent pas l'OHB en raison de l'absence de données probantes ainsi que des risques de production de radicaux libres (toxicité pulmonaire, oculaire) et de complications barotraumatiques. Un des risques majeurs pourrait également être le retard de prise en charge chirurgicale associé.

- Immunoglobulines intra veineuses :

Les immunoglobulines intra veineuses (IgIV), sont un autre traitement adjuvant dans les DHBN à streptocoques. Plusieurs mécanismes d'actions sont proposés, incluant l'opsonisation, l'antagonisation de superantigènes bactériens, et la modulation de la réponse immunitaire par des voies encore non identifiées.

Certaines études rétrospectives rapportent un bénéfice avec un taux de mortalité à J30 significativement inférieur dans le groupe IgIV (34% vs 67%) (61). Une diminution significative de la mortalité lors de l'adjonction d'IgIV aux patients traités par de la clindamycine est rapportée dans une méta-analyse de 2018 (54). Un essai randomisé contrôlé de petit effectif montre également leur efficacité en retrouvant une association des IgIV avec une diminution du SOFA à J2 et J3 (62). Cependant, un essai randomisé, contrôlé, en aveugle ne retrouvait pas de différence de mortalité ni de qualité de vie à 180 jours de suivi chez les patients ayant reçu des IgIV contre placebo. Ces résultats concordent avec un autre essai multicentrique (63). Les IgIV sont onéreuses et il n'existe donc pas encore de consensus sur leur dosage optimal, avec des risques associés, principalement l'insuffisance rénale et l'anaphylaxie (chez les patients déficients en immunoglobulines A).

6. Séquelles et impact à long terme

La mortalité des DHBN varie de 15 à 30 % selon les séries publiées (20) avec une morbidité importante avec 15% d'amputations et 30% des patients ayant des limitations fonctionnelles moyennes à sévères. Le diagnostic n'est pas correctement fait dans deux tiers des cas à la phase initiale et 50 % seulement des patients sont opérés dans les 24 premières heures (20). Un retard de prise en charge chirurgicale semble être un facteur indépendant de mortalité (36) et augmente le taux d'amputation de membres (64). La mortalité a été associée avec le retard d'initiation de l'antibiothérapie (65).

La qualité de vie à long terme des patients est sévèrement affectée par rapport à celle de la population générale, particulièrement celle se rapportant aux atteintes physiques. Aucune caractéristique à l'admission, en dehors d'un antécédent de facteurs de risque cardio-vasculaires, même pas la topographie de l'infection, n'est prédictif d'une altération future de la qualité de vie. L'index de qualité de vie est semblable à celui des patients atteints de choc septique hors DHBN, hormis une tendance à plus de syndrome dépressif et de stress post traumatique. L'admission en soins intensifs est associée à une altération significative des critères mentaux/psychologiques de l'index de qualité de vie des survivants aux DHBN (66).

Les séquelles chirurgicales après débridement sont souvent importantes. Outre l'impact esthétique qui est souvent majeur, les séquelles fonctionnelles, en particulier au niveau des membres inférieurs, peuvent mettre en cause l'autonomie du patient (20).

C'est pourquoi, devant la disparité des formes cliniques et la non spécificité des symptômes, tout l'enjeu de la prise en charge des infections des parties molles va être de distinguer les infections nécrosantes et non nécrosantes. Ainsi, on évitera dans le premier cas, d'infliger les séquelles d'une prise en charge chirurgicale à un patient chez qui l'antibiothérapie seule pourrait suffire. A l'inverse, dans le deuxième cas, il ne faudra pas retarder la prise en charge chirurgicale, au cours de laquelle le débridement risque d'être étendu. Ceci illustre la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire et adaptée à chaque patient.

B. Rationnel de l'étude

Les DHBN sont donc des infections rares mais graves, rapidement progressives, qui se caractérisent par une nécrose des tissus sous cutanés, des fascias voire des muscles (7).

La prise en charge en urgence des DHBN repose sur une antibiothérapie large spectre, un débridement chirurgical des tissus nécrosés et une prise en charge des défaillances d'organe en réanimation pour les formes les plus sévères (29, 46). Après la phase aiguë, des pansements sont réalisés régulièrement jusqu'à la réalisation d'une couverture cutanée par greffe de peau et une réadaptation locomotrice est souvent nécessaire. Aucun essai thérapeutique contrôlé n'a, à ce jour, démontré d'intervention ayant un impact sur le pronostic de ces patients (67).

Par ailleurs, le parcours de soins des patients atteints de DHBN est mal connu (50). Mieux caractériser la trajectoire de soins de ces patients et mieux identifier les patients à risque d'avoir une évolution compliquée, nécessitant des durées d'hospitalisation prolongées, de multiples ré-interventions chirurgicales, ou une réadmission en réanimation, est un préalable indispensable à l'amélioration de leur prise en charge.

Le parcours de soins, tel que nous souhaitons l'étudier dans cette étude, comprend l'ensemble des étapes de prise en charge du patient, jusqu'à sa sortie complète de l'hôpital : durée du séjour en réanimation, nombre et date des chirurgies de débridement, date de la chirurgie de recouvrement, soins post-opératoires, rééducation, retour à domicile. L'objectif de ce travail est d'avoir une vision globale de ce parcours afin de combler un manque de données concernant ces étapes clés de la prise en charge de ces patients.

Ainsi, une cohorte rétrospective multicentrique a été constituée afin d'obtenir des données à grande échelle sur le parcours de soins de ces patients et ainsi de combler le manque de connaissances actuelles sur la trajectoire de ces patients.

C. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est de constituer une large cohorte rétrospective multicentrique de patients pris en charge en réanimation ou unités de soins continus (USC) pour DHBN afin d'améliorer les connaissances sur leur trajectoire hospitalière.

Cette cohorte permettra d'étudier la relation entre la présentation clinique initiale, les éléments du parcours de soins et l'évolution clinique des patients, afin d'identifier les patients à risque d'évolution compliquée et les interventions thérapeutiques associées au pronostic des patients.

Nous faisons l'hypothèse que certains sous-groupes de patients (*e.g.*, topographies abdomino-périnéales, patients immunodéprimés) ont une trajectoire hospitalière et une évolution clinique différentes des autres.

1. Objectif et critère de jugement principal

L'objectif principal de l'étude était de décrire la trajectoire hospitalière des patients pris en charge en réanimation pour des infections de la peau et des parties molles pour certains sous-groupes prédéfinis (topographie des lésions, immunodéprimés).

Les critères de jugements principaux étudiés sont les suivants : la durée totale du séjour en réanimation et à l'hôpital, le délai entre l'admission et le 1^{er} débridement chirurgical, le nombre de débridements réalisés, la fréquence d'un recouvrement par greffe de peau, le délai entre le 1^{er} débridement et le recouvrement cutané par greffe de peau.

2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de l'étude étaient les suivants :

- décrire le recours à certaines interventions thérapeutiques (*e.g.*, immunoglobulines intraveineuses, pansement aspiratif, oxygénothérapie hyperbare) en fonction des sous-groupes de patients prédéfinis ;
- décrire la présentation clinique initiale (sévérité à l'admission en réanimation à l'aide de scores de gravité type IGS 2, SOFA) en fonction des sous-groupes de patients prédéfinis ;
- identifier des variables associées à « parcours de soins compliqué », variable composite définie par : le décès hospitalier ou une durée de séjour prolongée (>6 semaines), ou la nécessité de ré-interventions multiples (>3), ou la réadmission en réanimation.

D. Bénéfices en termes de santé publique

Ce travail a pour objectif principal d'améliorer nos connaissances sur les parcours de soins des patients pris en charge pour une DHBN. Le bénéfice de santé publique principal est d'identifier précocement les patients à haut risque de parcours de soins complexe dans le but de personnaliser leur prise en charge. L'objectif final est d'améliorer la prise en charge des patients atteints de DHBN et donc de réduire la morbi-mortalité de cette infection ainsi que d'améliorer la récupération fonctionnelle et la qualité de vie des survivants.

II. MATERIEL ET METHODES

A. Type d'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle multicentrique rétrospective menée sur l'ensemble des hôpitaux de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), incluant des patients hospitalisés entre le 1er janvier 2015 et le 31 décembre 2019 avec un diagnostic de dermo-hypodermite bactérienne nécrosante.

Les données ont été extraites de l'Entrepôt de Données de Santé (EDS) de l'AP-HP.

B. Protocole de recueil des données

La sélection des patients a été faite à partir des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) sur les diagnostics de fasciite nécrosante, de dermo-hypodermite bactérienne nécrosante en diagnostic principal (DP), diagnostic relié (DR) ou diagnostic associé signification (DAS) à partir des codes de la Classification Internationale des Maladies (CIM) 10.

Ont été sélectionnés pour l'étude le 1^{er} séjour du patient avec un diagnostic de fasciite nécrosante (principal, relié ou associé significatif), admis en réanimation/USC avec une date d'admission entre 2015 et 2019. L'identification des séjours a été obtenue à partir de la source ORBIS/Dxcare.

Les codes CIM10 (*Tableau 7*) utilisés pour identifier les fasciites nécrosantes étaient les suivants : M7260, M7261, M7262, M7263, M7264, M7265, M7266, M7267.

Tableau 7 : Liste des codes CIM10 utilisés pour la sélection des patients.

Caractéristiques	CIM 10
Fasciite nécrosante - Sièges multiples	M7260
Fasciite nécrosante – Région scapulaire	M7261
Fasciite nécrosante - Bras	M7262
Fasciite nécrosante - Avant-bras	M7263
Fasciite nécrosante - Main	M7264
Fasciite nécrosante – Région pelvienne et cuisse	M7265
Fasciite nécrosante - Jambe	M7266
Fasciite nécrosante – Cheville et pied	M7267

Parmi les séjours avec un de ces codes CIM10, ceux pour lesquels il y a eu une chirurgie sont ceux qui ont un code GHM contenant la lettre « C ».

Une vérification ultime a été faite par relecture des comptes rendus pour exclure les cas atypiques.

Dans un deuxième temps, la génération d'un compte-rendu RedCap a été réalisée afin de simplifier le recueil de données. RedCap est une application web sécurisée pour la création et la gestion de bases de données en ligne. C'est une solution de mise en place de formulaires structurés pour la saisie manuelle d'information, complémentaire de l'EDS, dans le cadre de recherches internes à l'AP-HP.

Enfin, une revue systématique manuelle de chaque compte-rendu a été réalisée avec recueil des données suivantes sur cahier de recueil de données Redcap :

- données démographiques (âge, sexe) ;
- antécédents et comorbidités: immunodépression, obésité, facteurs de risque cardiovasculaires, hypertension artérielle (HTA), artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), diabète, cancer, aplasie, VIH, insuffisance cardiaque chronique, hémodialyse chronique, prise d'AINS, BPCO, cirrhose, éthylisme chronique ;
- données de prise en charge : groupe hospitalier d'hospitalisation, durée d'hospitalisation en réanimation et totale hospitalière, type de structure, transfert inter-hospitalier ;
- caractéristiques de la DHBN : localisation topographique, caractère nosocomial ou non ;
- données de réanimation à l'admission: scores IGS2 et SOFA ;
- données de suivi et de prise en charge : défaillances d'organes (ventilation mécanique, catécholamines : durée et dose maximum, épuration extra-rénale), réalisation d'une greffe de peau (CIM10 ou RedCAP), le cas échéant, délai depuis la sortie en réanimation (jours), amputation, immunoglobulines intraveineuses, oxygénothérapie hyperbare, pansement aspiratif, nombre de ré-interventions (débridements), nombre d'autres séjours en réanimation (pour motif DHBN) ;
- données d'évolution: mortalité en réanimation, mortalité hospitalière, ré-hospitalisation tout service confondu (tout motif), ré-hospitalisation en réanimation dans les 6 mois suivant la sortie d'hospitalisation.

Les données biologiques (hématologie (NFS, plaquettes, leucocytes, TP, fibrinogène), ionogramme sanguin (natrémie, kaliémie, urée, créatinine), ASAT, ALAT, bilirubine totale, CPK, procalcitonine, CRP) ont été extraites des dossiers médicaux de manière automatique.

La période d'inclusion (date inclusion = date d'admission) débutait le 1^{er} janvier 2015 et se terminait le 31 décembre 2019. Les patients vivants non (ré) admis depuis le 1^{er} Août 2017 étaient exclus des analyses (condition CNIL).

C. Population étudiée: critères d'inclusion et d'exclusion

1. Critères d'inclusion

Entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2019, les patients atteints d'une DHBN avec les critères suivants étaient inclus :

- âge \geq 18 ans ;
- hospitalisation en réanimation et/ou en unité de soins continus ;
- infection de la peau et des parties molles confirmée chirurgicalement.

2. Critères d'exclusion

Les patients présentant les caractéristiques suivantes étaient exclus :

- absence d'acte chirurgical ;
- gangrène ischémique ;
- cellulite orbitaire ;
- cellulite cervico faciale ;
- dermo-hypodermite de siège non précisé.

D. Analyse statistique

Les caractéristiques de la population d'étude sont présentées en moyenne (ou médiane) avec leur écart-type (ou extrêmes) pour les variables continues, soit en nombre (%) pour les variables catégorielles. La comparaison des caractéristiques entre les sous-groupes de patients a été réalisée, selon les conditions d'application, par les tests de Student ou Mann-Whitney pour les variables quantitatives et par les tests du chi-deux ou test exact de Fisher pour les variables qualitatives.

L'étude des facteurs associés à un risque de « parcours de soins compliqué » a été effectuée en analyse univariée et multivariée par des modèles de régression logistique. Les variables ayant une valeur de $p < 0.20$ en univarié ont été incluses dans les analyses multivariées. Le modèle multivarié a été obtenu après retrait progressif des facteurs non significatifs dans le modèle. Une valeur de $p < 0.05$ a été considérée comme statistiquement significative.

E. Aspects réglementaires et éthiques

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle multicentrique sur données de soins recueillies lors du séjour des patients pris en charge à l'AP-HP. Ce projet de recherche a obtenu l'avis favorable du Comité Scientifique et Ethique de l'EDS le 13 mars 2020 (voir annexe A). L'EDS a reçu l'autorisation de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) pour conduire ce type de recherche observationnelle rétrospective sur base de données sans information des patients. Cette recherche a fait l'objet d'une déclaration à la CNIL selon la méthodologie MR004.

Les personnes ayant eu un accès direct aux données ont pris toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives à cet essai et aux personnes s'y étant prêtées. Le traitement des données a été fait dans le respect du règlement UE N°679/2016 du parlement européen et de la loi du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles.

L'ensemble des professionnels de santé ayant contribué à la protection des données ont été informés de la réalisation de cette étude par le biais d'un message envoyé par courrier électronique au chef de chacun des services impliqués.

Les données ont été traitées par l'investigateur coordonnateur. Les données de chaque patient inclus ont été rétrospectivement colligées et compilées de façon anonyme dans une base de données au sein de l'application RedCap. Celle-ci est installée sur un serveur dédié de l'AP-HP. Elle n'est accessible qu'à partir d'un ordinateur de l'AP-HP. L'accès aux données qu'elle contient n'est possible qu'après double authentification nominative : identification de session et identification lors de la connexion à RedCap.

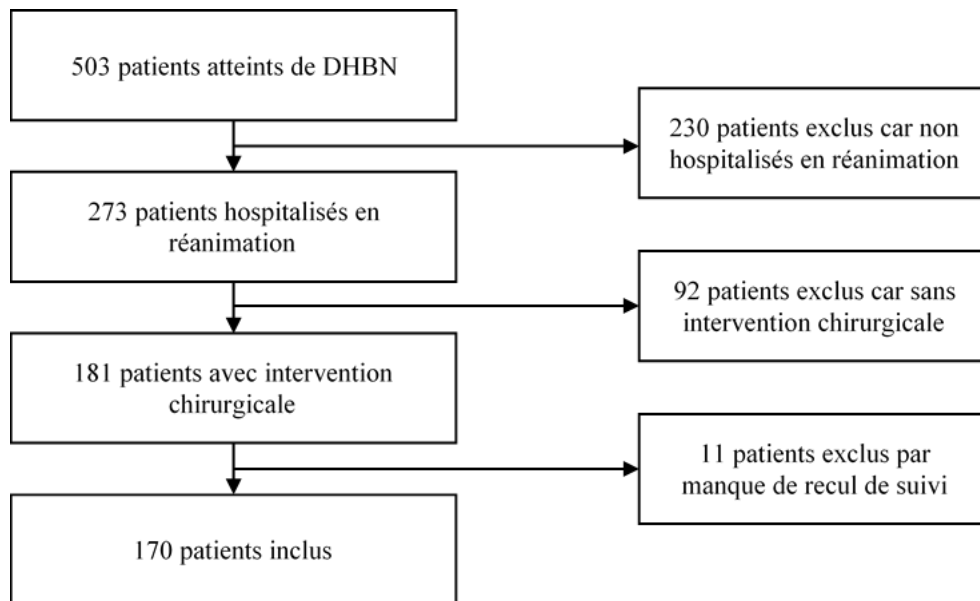
III. RESULTATS

A. Diagramme de flux

Les résultats sont issus d'une extraction de la base EDS classique du 05 octobre 2020. Parmi les 503 patients hospitalisés pour DHBN entre le 1er janvier 2015 et le 31 décembre 2019, 273 ont été admis en réanimation. Après vérification automatique puis manuelle, 181 patients vérifiaient tous les critères d'inclusion avec notamment une intervention chirurgicale.

Pendant la période d'étude, 181 patients ont été inclus, dont 11 ont été exclus par manque de recul nécessaire à la fin de l'étude. Ainsi, 170 patients ont été finalement inclus dans l'étude.

Figure 7 : Diagramme de flux.



B. Caractéristiques de la population

1. Générales de l'étude

Les caractéristiques de la population à l'admission sont présentées dans le *Tableau 8*. L'âge médian était de 59 ans avec une prédominance de patients de sexe masculin (71.8 %). Ces patients présentaient fréquemment des comorbidités : diabète (55.3%), obésité (35.3%), alcoolisme chronique (28.8%), immunodépression (25.3%), insuffisance cardiaque (22.4%), AOMI (15.3%), BPCO (10.1%), cirrhose (8.9%), et insuffisance rénale chronique hémodialysée (2.9%). 22% des patients avaient pris des AINS avant leur hospitalisation.

57.5% des DHBN étaient poly-bactériennes. 22.4% des DHBN étaient d'origine nosocomiale. Les prélèvements du site opératoire étaient positifs à 90.6% et les hémocultures positives à 29.4%.

Tableau 8 : Caractéristiques de la population générale.

	N	Total N=170
Données démographiques		
Age	170	59 [53–68.8]
Sexe	170	
- Masculin		122 (71.8%)
- Féminin		48 (28.2%)
Caractéristiques de la DHBN		
DHBN nosocomiale	170	38 (22.4%)
Topographie		
- Membres supérieurs	170	24 (14.1%)
- Membres inférieurs	170	121 (71.2%)
- Abdominale/périnéale	170	33 (19.4%)
- Multifocale	170	2 (1.2%)
Antécédents/comorbidités		
Immunodépression	170	43 (25.3%)
AOMI	170	26 (15.3%)
Cancer	170	14 (8.2%)
Aplasie	170	5 (2.9%)
VIH	170	4 (2.4%)
Diabète	170	94 (55.3%)
Insuffisance cardiaque chronique	170	38 (22.4%)
BPCO	169	17 (10.1%)
Cirrhose	169	15 (8.9%)
Hémodialyse chronique	170	5 (2.9%)
Intoxication alcoolique chronique	170	49 (28.8%)
Prise d'AINS avant hospitalisation	168	37 (22.0%)
Obésité	170	60 (35.3%)
Données microbiologiques		
Nombre de bactéries	156	2 [1–3]
Type d'infection :	153	
- Mono-bactérienne		65 (42.5%)
- Poly-bactérienne		88 (57.5%)
Prélèvements positifs		
- Per-opératoire	170	154 (90.6%)
- Ecouvillon cutané superficielle	170	23 (13.5%)
- Hémoculture	170	50 (29.4%)
Isolement bactéries multi résistante	168	29 (17.3%)
Infection nosocomiale	170	38 (22.4%)

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive ; AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine

2. Selon la topographie

Comme présenté dans le *Tableau 8*, la topographie des DHBN était localisée aux membres inférieurs dans 72% des cas, supérieurs dans 14% des cas, et abdomino-périnéale dans 19% des cas. Nous avons ainsi formé 2 groupes selon la topographie (*i.e.*, DHBN abdomino-périnéale vs autre localisation).

Les caractéristiques générales des populations des 2 groupes sont présentées dans le *Tableau 9*. Les populations ne présentaient pas de différences significatives en termes de caractéristiques démographiques ou de comorbidités.

Il n'existait pas de différence significative sur le caractère mono- ou poly-bactérien, ni sur le caractère nosocomial en fonction de la topographie. Les prélèvements de site opératoire (93.4% vs 78.8%) et les hémocultures (33.6% vs 12.1%) étaient significativement plus souvent positifs pour les DHBN de localisation extra abdomino-périnéale que pour les localisations abdomino-périnéales.

Tableau 9 : Caractéristiques de la population selon la topographie.

	N	Total N=170	DHBN autre N=137	DHBN Abdomino/ périnéale N=33	P-value
Données démographiques					
Age	170	59 [53–68.8]	59 [53–69]	62 [53–65]	0.856
Sexe	170				0.725
- Masculin		122 (71.8%)	97 (70.8%)	25 (75.8%)	
- Féminin		48 (28.2%)	40 (29.2%)	8 (24.2%)	
Caractéristiques de la DHBN					
DHBN nosocomiale	170	38 (22.4%)	28 (20.4%)	10 (30.3%)	0.323
Antécédents / comorbidités					
Immunodépression	170	43 (25.3%)	37 (27.0%)	6 (18.2%)	0.410
AOMI	170	26 (15.3%)	19 (13.9%)	7 (21.2%)	0.434
Cancer	170	14 (8.2%)	10 (7.3%)	4 (12.1%)	0.477
Aplasia	170	5 (2.9%)	3 (2.2%)	2 (6.1%)	0.249
VIH	170	4 (2.4%)	3 (2.2%)	1 (3.0%)	0.582
Diabète	170	94 (55.3%)	72 (52.6%)	22 (66.7%)	0.205
Insuffisance cardiaque chronique	170	38 (22.4%)	30 (21.9%)	8 (24.2%)	0.954
BPCO	169	17 (10.1%)	13 (9.6%)	4 (12.1%)	0.747
Cirrhose	169	15 (8.9%)	14 (10.3%)	1 (3.0%)	0.308
Hémodialyse chronique	170	5 (2.9%)	4 (2.9%)	1 (3.0%)	0.999
Intoxication alcoolique chronique	170	49 (28.8%)	37 (27.0%)	12 (36.4%)	0.395
Prise d'AINS avant hospitalisation	168	37 (22.0%)	31 (22.8%)	6 (18.8%)	0.795
Obésité	170	60 (35.3%)	47 (34.3%)	13 (39.4%)	0.729
Données microbiologiques					
Nombre de bactéries	156	2 [1–3]	2 [1–3]	2 [1–4.5]	0.228
Type d'infection :	153				0.812
- Mono-bactérienne		65 (42.5%)	55 (43.3%)	10 (38.5%)	
- Poly-bactérienne		88 (57.5%)	72 (56.7%)	16 (61.5%)	
Prélèvements positifs					
- Per-opératoire	170	154 (90.6%)	128 (93.4%)	26 (78.8%)	0.017
- Ecouvillon cutané superficielle	170	23 (13.5%)	20 (14.6%)	3 (9.1%)	0.593
- Hémo-culture	170	50 (29.4%)	46 (33.6%)	4 (12.1%)	0.027
Isolement bactéries multi résistante	168	29 (17.3%)	26 (19.3%)	3 (9.1%)	0.259
Infection nosocomiale	170	38 (22.4%)	28 (20.4%)	10 (30.3%)	0.323

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive ; AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

3. Selon le statut immunodéprimé

24.7% des patients (n=43) étaient immunodéprimés : 4 avaient une infection par le VIH, 14 avaient un cancer, 5 étaient en aplasie.

Les populations de ces 2 groupes n'étaient pas significativement différentes en dehors de l'immunodépression (*Tableau 10*).

Sur le plan biologique, les patients immunodéprimés avaient des taux significativement plus faibles de plaquettes (141 vs 234 G/L ; p=0.026), de leucocytes (11.5 vs 17.4 G/L ; p=0.027), de fibrinogène (6 vs 7.1 g/L ; p=0.049).

Les patients immunodéprimés présentaient significativement plus d'infections mono-bactériennes (60% vs 36.3%, p=0.015), mais pas plus d'infection d'origine nosocomiale (p=0.707).

Tableau 10: Caractéristiques de la population selon le statut immunodéprimé.

	N	Total N=170	Pas Immunodépression N=127	Immunodépression N=43	P-value
Données démographiques					
Age	170	59 [53–68.8]	59 [53–68]	60 [53–72]	0.752
Sexe	170				0.888
- Masculin		122 (71.8%)	92 (72.4%)	30 (69.8%)	
- Féminin		48 (28.2%)	35 (27.6%)	13 (30.2%)	
Caractéristiques de la DHBN					
DHBN nosocomiale	170	38 (22.4%)	27 (21.3%)	11 (25.6%)	0.707
Topographie					
- Membres supérieurs	170	24 (14.1%)	17 (13.4%)	7 (16.3%)	0.828
- Membres inférieurs	170	121 (71.2%)	87 (68.5%)	34 (79.1%)	0.260
- Abdominale/périnéale	170	33 (19.4%)	27 (21.3%)	6 (14.0%)	0.410
- Multifocale	170	2 (1.2%)	0	2 (4.7%)	0.063
Topographie	170				0.410
- Autre		137 (80.6%)	100 (78.7%)	37 (86.0%)	
- Abdominale/périnéale		33 (19.4%)	27 (21.3%)	6 (14.0%)	
Antécédents/comorbidités					
Immunodépression	170	42 (24.7%)	127 (100%)	43 (100%)	-
AOMI	170	26 (15.3%)	22 (17.3%)	4 (9.3%)	0.309
Cancer	170	14 (8.2%)	4 (3.2%)	10 (23.3%)	<0.001
Aplasie	170	5 (2.9%)	0	5 (11.6%)	0.001
VIH	170	4 (2.4%)	0	4 (9.3%)	0.004
Diabète	170	94 (55.3%)	76 (59.8%)	18 (41.9%)	0.061
Insuffisance cardiaque chronique	170	38 (22.4%)	28 (22.0%)	10 (23.3%)	0.999
BPCO	169	17 (10.1%)	10 (7.9%)	7 (16.3%)	0.142
Cirrhose	169	15 (8.9%)	11 (8.7%)	4 (9.5%)	0.999
Hémodialyse chronique	170	5 (2.94%)	2 (1.6%)	3 (7.0%)	0.103
Intoxication alcoolique chronique	170	49 (28.8%)	42 (33.1%)	7 (16.3%)	0.057
Prise d'AINS avant hospitalisation	168	37 (22.0%)	29 (22.8%)	8 (19.5%)	0.818
Obésité	170	60 (35.3%)	49 (38.6%)	11 (25.6%)	0.175
Données microbiologiques					
Nombre de bactéries	156	2 [1–3]	2 [1–3]	1 [1–2.3]	0.070
Type d'infection :	153				0.015
- Mono-bactérienne		65 (42.5%)	41 (36.3%)	24 (60.0%)	
- Poly-bactérienne		88 (57.5%)	72 (63.7%)	16 (40.0%)	
Prélèvements positifs					
- Per-opératoire	170	154 (90.6%)	114 (89.8%)	40 (93.0%)	0.764
- Ecouvillon cutané superficiel	170	23 (13.5%)	18 (14.2%)	5 (11.6%)	0.870
- Hémo-culture positive	170	50 (29.4%)	37 (29.1%)	13 (30.2%)	0.999
Isolement bactéries multi-résistante	168	29 (17.3%)	20 (15.9%)	9 (21.4%)	0.556
Infection nosocomiale	170	38 (22.4%)	27 (21.3%)	11 (25.6%)	0.707

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive ; AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

4. Documentation microbiologique

Les principales bactéries isolées dans notre population (Tableau 11) étaient *Streptococcus pyogenes* (23.4%), *Staphylococcus aureus* (22.7%), *Escherichia coli* (16.9%) et *Pseudomonas aeruginosa* (15.6%).

Enterobacter cloacae (p=0.040), *Enterococcus faecalis* (p=0.012), *Enterococcus faecium* (p=0.021), *Staphylococcus aureus* (p=0.001), et *Streptococcus anginosus* (p=0.005) étaient significativement plus souvent retrouvés dans les infections poly-microbiennes.

Tableau 11 : Données microbiologiques.

Nom de la bactérie	Total	Mono-microbien	Poly-microbien	P-value
	N=154	N=65	N=89	
<i>Enterobacter cloacae</i>	6 (3.9%)	0	6 (6.7%)	0.040
<i>Enterococcus faecalis</i>	14 (9.1%)	1 (1.5%)	13 (14.6%)	0.012
<i>Enterococcus faecium</i>	8 (5.2%)	0	8 (9.0%)	0.021
<i>Escherichia coli</i>	26 (16.9%)	8 (12.3%)	18 (20.2%)	0.281
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 (6.5%)	2 (3.1%)	8 (9.0%)	0.192
<i>Proteus mirabilis</i>	11 (7.1%)	0	11 (12.4%)	0.003
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24 (15.6%)	8 (12.3%)	16 (18.0%)	0.464
<i>Staphylococcus aureus</i>	35 (22.7%)	6 (9.2%)	29 (32.6%)	0.001
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7 (4.6%)	1 (1.5%)	6 (6.7%)	0.240
<i>Streptococcus agalactiae</i>	10 (6.5%)	3 (4.6%)	7 (7.9%)	0.520
<i>Streptococcus anginosus</i>	12 (7.8%)	0	12 (13.5%)	0.005
<i>Streptococcus constellatus</i>	5 (3.3%)	1 (1.5%)	4 (4.5%)	0.398
<i>Streptococcus oralis</i>	4 (2.6%)	0	4 (4.5%)	0.138
<i>Streptococcus pyogenes</i>	36 (23.4%)	18 (27.7%)	18 (20.2%)	0.374
<i>Streptococcus dysgalactia</i>	4 (2.6%)	1 (1.5%)	3 (3.4%)	0.639

C. Critère de jugement principal

1. Population générale de l'étude

Les données de trajectoire de soins de notre population générale sont présentées dans le *Tableau 12*.

Les durées médianes de séjour en réanimation et à l'hôpital étaient de 8 et 37 jours, respectivement. 52.4% des patients étaient transférés en inter-hospitalier avant la 1^{ère} intervention chirurgicale.

Le délai médian entre l'admission et le premier débridement était de 1 jour.

69.9 % des patients étaient repris au bloc opératoire pour une ré-intervention chirurgicale. Le nombre médian de débridements réalisés était de 1.

32.3% des patients ont nécessité une greffe de peau à distance, après un délai médian de 28 jours [13-39] après le premier débridement chirurgical. 15.7% des patients subissaient une amputation.

A leur sortie de réanimation, plus de la moitié des patients étaient transférés dans un service de médecine (53,8%) ; 27,3% dans un service de chirurgie, dont 11,3% en chirurgie plastique ; et 7,6% en soins de suite et réadaptation (*cf Annexe B, Figure 9*).

Dans notre population de patients pris en charge dans des centres de l'AP-HP, 32.1% des patients ont été pris en charge, directement ou après un transfert inter-hospitalier, à l'hôpital Henri Mondor.

Les taux de mortalité en réanimation et hospitalière étaient de 21.8% et 28.8%, respectivement. 62.3% des patients étaient ré-hospitalisés dans les 6 mois suivants, dont 10.1% en réanimation.

Tableau 12 : Données de trajectoire de soins dans la population générale.

	N	Total N=170
Scores de sévérité à l'admission		
IGS II	161	46 [30–63]
SOFA	161	8 [4–12]
Données de prise en charge		
Durée de séjour en réanimation (jours)	170	8 [3.3–17]
Durée totale d'hospitalisation (jours)	170	37.5 [14–71]
Délai entre admission et 1 ^{ère} chirurgie (jours)	168	1 [0 – 2]
Type de structure (post-réanimation)	132	
- Médecine		71 (53.8%)
- SSR		10 (7.6%)
- Chirurgie plastique		15 (11.3%)
- Autres services de chirurgie		36 (27.3%)
Transfert inter-hospitalier	168	
- Non		80 (47.6%)
- Oui		88 (52.4%)
Données de suivi		
Greffe de peau	167	54 (32.3%)
Si greffe de peau : délai depuis la sortie en réanimation (jours)	36	28 [13 – 39.3]
Amputation	166	26 (15.7%)
Nombre de ré-interventions (débridements)	166	1 [0–3]
Nombre de ré-interventions ≥ 1	166	116 (69.9%)
Evolution		
Mortalité en réanimation	170	37 (21.8%)
Mortalité hospitalière	170	49 (28.8%)
Réhospitalisation	121	88 (72.7%)
Réhospitalisation en réanimation	121	15 (12.4%)
Réhospitalisation dans les 6 mois suivant la sortie d'hospitalisation	106	66 (62.3%)
Réhospitalisation en réanimation dans les 6 mois suivant la sortie d'hospitalisation	89	9 (10.1%)

SSR : soins de suite et réadaptation.

2. Selon la topographie

Les patients atteints d'une DHBN abdomino-périnéale avaient une durée médiane de séjour en réanimation non significativement inférieure (5 vs 9 jours pour les localisations autres ; $p=0.207$), et une durée d'hospitalisation non statistiquement différente (39 vs 36 jours ; $p=0.762$). On n'observait pas de différence significative du type de structure vers laquelle les patients étaient transférés après la prise en charge en réanimation entre les deux groupes (Tableau 13).

On ne retrouvait pas de différence significative entre les 2 groupes sur la mortalité hospitalière ou en réanimation, ni sur la fréquence des réadmissions dans les 6 mois.

Les DHBN abdomino-périnéales nécessitaient plus de ré-interventions au bloc opératoire que les autres (3 vs 1 ré-interventions, $p < 0.001$).

Tableau 13 : Données de trajectoire de soins en fonction de la localisation.

	N	Total N=170	DHBN Autre N=127	DHBN abdomino/périnéale N=33	P- value
Scores de sévérité à l'admission					
IGS II	161	46 [30–63]	47.5 [30–63]	37.0 [29.5–62.5]	0.312
SOFA	161	8 [4–12]	7.5 [4–12]	8 [3–12]	0.913
Données de prise en charge					
Durée en réanimation (jours)	170	8 [3.3–17]	9 [4–17]	5 [2–19]	0.207
Durée totale hospitalisation (jours)	170	37.5 [14–71]	36 [14 – 69]	39 [16 – 71]	0.762
Délai entre admission et entrée en bloc (jours)	168	1 [0 – 2]	1 [0 – 2]	1 [0 – 1]	0.495
Type de structure (post réanimation)	132				0.269
- Médecine		71 (53.8%)	60 (56.6%)	11 (42.3%)	
- SSR		10 (7.6%)	9 (8.5%)	1 (3.9%)	
- Chirurgie plastique		15 (11.3%)	12 (11.3%)	3 (11.5%)	
- Autres services de chirurgie		36 (27.3%)	25 (23.6%)	11 (42.3%)	
Transfert inter-hospitalier (avant l'admission en réanimation)	168				0.934
- Non		80 (47.6%)	65 (48.1%)	15 (45.5%)	
- Oui		88 (52.4%)	70 (51.9%)	18 (54.5%)	
Données de suivi					
Greffe de peau	167	54 (32.3%)	46 (34.1%)	8 (25.0%)	0.437
Si greffe de peau : délai depuis la sortie en réanimation (jours)	36	28 [13 – 39.3]	28 [13 – 39]	29 [18 – 43.5]	0.999
Amputation	166	26 (15.7%)	24 (17.9%)	2 (6.3%)	0.174
Nombre de ré-interventions (débridements)	166	1 [0–3]	1 [0–3]	3 [1–6.3]	<0.001
Nombre de ré-interventions ≥ 1	166	116 (69.9%)	91 (67.9%)	25 (78.1%)	0.359
Evolution					
Mortalité en réanimation	170	37 (21.8%)	30 (21.9%)	7 (21.2%)	0.999
Mortalité hospitalière	170	49 (28.8%)	40 (29.2%)	9 (27.3%)	0.996
Ré-hospitalisation	121	88 (72.7%)	69 (71.1%)	19 (79.2%)	0.593
Ré-hospitalisation en réanimation	121	15 (12.4%)	11 (11.3%)	4 (16.7%)	0.495
Ré-hospitalisation dans les 6 mois suivant la sortie d'hospitalisation	106	66 (62.3%)	49 (57.6%)	17 (81.0%)	0.085
Ré-hospitalisation en réa dans les 6 mois suivant la sortie d'hospitalisation	89	9 (10.1%)	7 (9.3%)	2 (14.3%)	0.628

SSR : soins de suite et réadaptation.

3. Selon le statut immunodéprimé

Les durées d'hospitalisation en réanimation n'étaient pas significativement différentes selon le statut immunodéprimé ou non (9 jours chez les immunodéprimés vs 8 jours chez les autres ; $p=0.500$) et il existait une tendance non significative à une durée totale d'hospitalisation plus longue chez les non-immunodéprimés (39 vs 23 jours ; $p=0.070$) (*Tableau 14*).

Les patients immunodéprimés étaient significativement plus souvent transférés dans les services de médecine après la réanimation (81,5% vs 46.7%, $p=0.011$) que les non immunodéprimés.

Les patients immunodéprimés avaient une mortalité hospitalière et en réanimation significativement supérieure à la population des non-immunodéprimés (53.5% vs 20.5%, $p<0.001$ et 37.2% vs 16.5%, $p=0.009$).

Les patients non immunodéprimés étaient significativement plus souvent réopérés pour débridements complémentaires ($p=0.041$).

Tableau 14 : Données de trajectoire de soins en fonction du statut immunodéprimé.

	N	Total N=170	Pas Immunodépression N=127	Immunodépression N=43	P- value
Données de prise en charge					
Durée en réanimation (jours)	170	8 [3.3–17]	8 [4–17]	9 [2.5–15]	0.500
Durée totale hospitalisation (jours)	170	37.5 [14–71]	39.0 [16.5 – 71.0]	23.0 [9.0 – 63.5]	0.070
Durée entre début hospitalisation et entrée en bloc (jours)	168	1 [0 – 2]	1 [0 – 2]	1 [1 – 5]	0.004
Type de structure	132				0.011
- Médecine		71 (53.8%)	49 (46.7%)	22 (81.5%)	
- SSR		10 (7.6%)	10 (9.5%)	0	
- Chirurgie plastique		15 (11.3%)	14 (13.3%)	1 (3.7%)	
- Autres services de chirurgie		36 (27.3%)	32 (30.5%)	4 (14.8%)	
Transfert inter-hospitalier	168				0.484
- Non		80 (47.6%)	62 (49.6%)	18 (41.9%)	
- Oui		88 (52.4%)	63 (50.4%)	25 (58.1%)	
Scores de sévérité à l'admission					
IGS II	161	46 [30–63]	42.0 [29.0–62.0]	53.5 [36.0–63.0]	0.127
SOFA	161	8 [4–12]	8 [4–12]	7 [4.3–12]	0.849
Données de suivi					
Greffe de peau	167	54 (32.3%)	46 (36.8%)	8 (19.0%)	0.053
Si greffe de peau : délai depuis la sortie en réanimation (jours)	36	28 [13 – 39.3]	25 [13 – 38]	34 [31 – 40]	0.348
Amputation	166	26 (15,7%)	22 (17,7%)	4 (9,5%)	0,307
Nombre de ré-interventions (débridements)	166	1 [0–3]	2 [0–3]	1 [0–2]	0.041
Nombre de ré-interventions ≥ 1	166	116 (69.9%)	90 (72.0%)	26 (63.4%)	0.399
Evolution					
Mortalité en réanimation	170	37 (21.8%)	21 (16.5%)	16 (37.2%)	0.009
Mortalité hospitalière	170	49 (28.8%)	26 (20.5%)	23 (53.5%)	<0.001
Réhospitalisation	121	88 (72.7%)	74 (73.3%)	14 (70.0%)	0.980
Réhospitalisation en réanimation	121	15 (12.4%)	11 (10.9%)	4 (20.0%)	0.271

SSR : soins de suite et réadaptation.

D. Critères de jugement secondaires

1. Interventions thérapeutiques et techniques adjuvantes

Dans l'ensemble de la cohorte, 37.1% des patients ont bénéficié d'un pansement aspiratif, 7,2% des patients ont reçu des immunoglobulines intraveineuses et 1,8% des patients ont été placés sous oxygénothérapie hyperbare. Il n'y avait pas de différence significative de recours à l'utilisation de ces thérapeutiques adjuvantes en fonction de la topographie de la DHBN (*Tableau 15*) ou du statut immunodéprimé.

Tableau 15 : Utilisation des techniques adjuvantes.

	N	Total N=170	DHBN autre N=137	DHBN abdomino/ périnéale N=33	P- value
Immunoglobulines intraveineuses	166	12 (7.2%)	11 (8.2%)	1 (3.1%)	0.465
Oxygénothérapie hyperbare	166	3 (1.8%)	2 (1.5%)	1 (3.1%)	0.476
Pansement aspiratif / VAC	167	62 (37.1%)	46 (34.3%)	16 (48.5%)	0.191

2. Présentation clinique initiale et données de réanimation

Les scores médians IGS II et SOFA étaient respectivement de 46 et 8 dans la population générale de DHBN. 80,2% des patients avaient des défaillances d'organe.

Selon la topographie, il n'y avait pas de différence de sévérité clinique initiale ni concernant la survenue de défaillances d'organes au cours du séjour en réanimation (*Tableau 16*).

Tableau 16 : Données en réanimation selon la topographie.

	N	Total N=170	DHBN autre N=137	DHBN abdomino/ périnéale N=33	P- value
Scores de sévérité à l'admission					
IGS II	161	46 [30–63]	47.5 [30–63]	37.0 [29.5–62.5]	0.312
SOFA	161	8 [4–12]	7.5 [4–12]	8 [3–12]	0.913
Défaillances d'organes pendant le séjour en réanimation					
Défaillance d'organes : ventilation mécanique	166	86 (51.8%)	69 (51.5%)	17 (53.1%)	0.999
Défaillance d'organes : catécholamines	167	129 (77.2%)	105 (77.8%)	24 (75.0%)	0.918
Si catécholamines : dose maximale	134	2.5 [1.0–6.0]	3.0 [1.0–7.0]	2.0 [1.0–4.0]	0.289
Si catécholamines : durée (jours)	131	4 [2–7]	4 [2–7]	2 [1–5]	0.164
Défaillance d'organes : épuration extra-rénale	166	46 (27.7%)	38 (28.4%)	8 (25.0%)	0.872
Défaillance d'organes (critère mixte : ventilation mécanique ET/OU catécholamines ET/OU épuration extra-rénale)	167	134 (80.2%)	110 (81.5%)	24 (75.0%)	0.561

Il n'y avait pas non plus de différence de sévérité initiale ou de profil évolutif en termes de défaillances d'organes selon le statut immunodéprimé ou non (Tableau 17).

Tableau 17 : Données en réanimation selon le statut immunodépression.

	N	Total N=170	Pas Immunodépression N=127	Immunodépression N=43	P- value
Scores de sévérité à l'admission					
IGS II	161	46 [30–63]	42.0 [29.0–62.0]	53.5 [36.0–63.0]	0.127
SOFA	161	8 [4–12]	8 [4–12]	7 [4.3–12]	0.849
Défaillances d'organes pendant le séjour en réanimation					
Défaillance d'organes : ventilation mécanique	166	86 (51.8%)	63 (50.8%)	23 (54.8%)	0.791
Défaillance d'organes : catécholamines	167	129 (77.2%)	97 (77.6%)	32 (76.2%)	0.999
Si catécholamines : dose maximum	129	2.5 [1.0–6.0]	2.4 [1.0–5.5]	3.8 [1.0–10.0]	0.308
Si catécholamines : durée (jours)	126	4 [2–7]	4 [2–7]	3.0 [2.0–9.5]	0.713
Défaillance d'organes : épuration extra-rénale	166	46 (27.7%)	30 (24.2%)	16 (38.1%)	0.123
Défaillance d'organes (critère mixte : ventilation mécanique ET/OU catécholamines ET/OU épuration extra-rénale)	167	134 (80.2%)	101 (80.0%)	34 (81.0%)	0.999

E. Analyse de survie / Parcours de soins compliqué

1. Mortalité en réanimation

Les facteurs associés à la mortalité en réanimation étaient identifiés par régression logistique uni- et multivariée, incluant les variables générant une valeur de $p < 0.05$ (Tableau 18). Dans le modèle multivarié, les variables associées à la mortalité en réanimation étaient la présence à l'admission d'une immunodépression, un TP bas, ainsi que les scores IGS 2 et SOFA.

Tableau 18. Facteurs associés à la mortalité en réanimation en analyse multivariée.

Caractéristiques	aOR [95% CI]	P-value
Immunodépression	4.40 [1.33 ; 14.52]	0.015
IGS II, par point	1.07 [1.04 ; 1.10]	<0.001
SOFA, par point	1.09 [1.02 ; 1.17]	0.016
TP, par %	0.94 [0.90 ; 0.99]	0.009

TP : temps de prothrombine ; aOR : adjusted odds ratio.

2. Mortalité hospitalière

Les facteurs associés à la mortalité hospitalière étaient identifiés par régression logistique uni- et multivariée, incluant les variables générant une valeur de $p < 0.05$. Dans le modèle multivarié (Tableau 19), les variables associées à la mortalité hospitalière étaient la présence à l'admission d'une immunodépression, les scores IGS II et SOFA, et une bactériémie.

Tableau 19 : Facteurs associés à la mortalité hospitalière en analyse multivariée.

Caractéristiques	aOR [95% CI]	P-value
Immunodépression	8.52 [2.97 ; 24.44]	<0.001
Bactériémie	3.34 [1.25 ; 8.89]	0.016
IGS II par point	1.06 [1.03 ; 1.09]	<0.001
SOFA par point	1.09 [1.01 ; 1.18]	0.026

aOR : adjusted odds ratio.

3. Parcours de soins compliqué

Cette variable composite était définie par la survenue du décès hospitalier ou d'une durée de séjour prolongée (>6 semaines), la nécessité de ré-interventions multiples (>3).

Les variables associées à un parcours de soins compliqué étaient identifiées par régression logistique univariée et multivariée (*Tableau 20*). Dans le modèle multivarié (*Tableau 21*), une infection poly-bactérienne, une bactériémie, et un score IGS II élevé étaient associés à un parcours de soins compliqué.

Tableau 20 : Facteurs associés à un parcours de soins compliqué en analyse univariée.

	N	Parcours de soins non compliqué N=46	Parcours de soins compliqué N=123	OR [95% CI]	P-value
Données démographiques					
Age	169	59 [52–69]	60 [53–68]	1.00 [0.98 ; 1.03]	0.724
Sexe	169				
- Masculin		31 (67.4%)	89 (72.4%)	1.32 [0.63 ; 2.75]	0.459
- Féminin		15 (32.6%)	34 (27.6%)	Ref	
Données de prise en charge					
Type de structure	167				
- Médecine		19 (41.3%)	66 (54.6%)	Ref	0.139
- SSR		5 (10.9%)	5 (4.1%)	0.29 [0.08 ; 1.10]	0.069
- Chirurgie plastique		7 (15.2%)	9 (7.4%)	0.37 [0.12 ; 1.13]	0.080
- Autres services de chirurgie		15 (32.6%)	41 (33.9%)	0.79 [0.36 ; 1.72]	0.548
Transfert inter-hospitaliers	167				
- Non		18 (39.1%)	61 (50.4%)	Ref	
- Oui		28 (60.9%)	60 (49.6%)	0.63 [0.32 ; 1.26]	0.194
Caractéristiques de la DHBN					
DHBN nosocomiale	169	12 (26.1%)	26 (21.1%)	0.76 [0.35 ; 1.67]	0.494
Topographie					
- Membres supérieurs	169	7 (15.2%)	17 (13.8%)	0.89 [0.34 ; 2.32]	0.817
- Membres inférieurs	169	32 (69.6%)	88 (71.5%)	1.10 [0.52 ; 2.31]	0.801
- Abdominal/périnéal	169	7 (15.2%)	26 (21.1%)	1.49 [0.60 ; 3.72]	0.390
- Multifocale	169	0	2 (1.6%)	-	
Topographie	169				
- Autre		39 (84.8%)	97 (78.9%)	Ref	
- Abdominale/périnéale		7 (15.2%)	26 (21.1%)	1.49 [0.60 ; 3.72]	0.390

SSR : soins de suite et réadaptation.

Tableau 20 : Facteurs associés à un parcours de soins compliqué en analyse univariée (suite)

	N	Parcours non compliqué composite	Parcours compliqué composite	OR [95% CI]	P-value
Antécédents / comorbidités					
Immunodépression	169	9 (19.6%)	34 (27.6%)	1.57 [0.69 ; 3.60]	0.286
AOMI	169	6 (13.0%)	20 (16.3%)	1.29 [0.48 ; 3.46]	0.607
Cancer	169	5 (10.9%)	9 (7.3%)	0.65 [0.20 ; 2.04]	0.459
Aplasie	169	2 (4.4%)	3 (2.4%)	0.55 [0.09 ; 3.40]	0.520
VIH	169	0	4 (3.3%)	-	
Diabète	169	23 (50.0%)	71 (57.7%)	1.37 [0.69 ; 2.69]	0.369
Insuffisance cardiaque chronique	169	11 (23.9%)	26 (21.1%)	0.85 [0.38 ; 1.91]	0.698
BPCO	168	5 (10.9%)	12 (9.8%)	0.89 [0.30 ; 2.70]	0.843
Cirrhose	168	2 (4.4%)	13 (10.7%)	2.62 [0.57 ; 12.11]	0.216
Hémodialyse chronique	169	0	5 (4.1%)	-	
Intoxication alcoolique chronique	169	8 (17.4%)	41 (33.3%)	2.38 [1.01 ; 5.55]	0.046
Prise d'AINS avant hospitalisation	167	14 (30.4%)	23 (19.0%)	0.54 [0.25 ; 1.16]	0.115
Obésité	169	13 (28.3%)	47 (38.2%)	1.57 [0.75 ; 3.28]	0.231
Données microbiologiques					
Nombre de bactéries	156	1 [1–2]	2 [1–4]	1.38 [1.07 ; 1.78]	0.014
Type d'infection	154				
- Mono-bactérienne		24 (55.8%)	41 (36.9%)	Ref	
- Poly-bactérienne		19 (44.2%)	70 (63.1%)	2.16 [1.06 ; 4.41]	0.035
Site des bactéries					
- Site opératoire	169	42 (91.3%)	112 (91.1%)	0.97 [0.29 ; 3.21]	0.960
- Cutané	169	4 (8.7%)	19 (15.5%)	1.92 [0.62 ; 5.98]	0.261
- Bactériémie	169	6 (13.0%)	44 (35.8%)	3.71 [1.46 ; 9.45]	0.006
- Autre	169	1 (2.2)	2 (1.6%)	0.74 [0.07 ; 8.40]	0.811
Isolement bactéries multirésistantes	167	3 (6.5%)	26 (21.5%)	3.92 [1.13 ; 13.67]	0.032
Infection nosocomiale	169	12 (26.1%)	26 (21.1%)	0.76 [0.35 ; 1.67]	0.494
Scores de sévérité à l'admission					
IGS II	161	33 [22–45]	53 [33.5–68]	1.05 [1.02 ; 1.07]	<0.001
SOFA	161	4 [1–7]	9.5 [5–12]	1.09 [1.01 ; 1.17]	0.022

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive ; AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs ;

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Tableau 21. Facteurs associés à un parcours de soins compliqué en analyse multivariée.

Caractéristiques	aOR [95% CI]	P-value
Type d'infection		
- Mono-bactérienne	Ref	
- Poly-bactérienne	2.56 [1.05 ; 6.27]	0.039
Bactériémie	3.26 [1.08 ; 9.84]	0.036
IGS II par point	1.06 [1.03 ; 1.09]	<0.001

aOR : *adjusted odds ratio*.

Au sein de ce critère composite, les facteurs associés à chacun des critères étaient, en analyse uni et multivariée (*cf Tableaux annexes C et D*):

- Pour le décès hospitalier : *cf Tableau 19*.
- Pour les ré-interventions multiples : l'hémodialyse chronique, une DHBN à topographie abdominale/périnéale, une infection poly-bactérienne et une bactériémie.
- Pour une durée d'hospitalisation totale > 6 semaines : un transfert inter hospitalier, la prise d'AINS avant hospitalisation, le nombre de bactéries, ainsi que l'isolement de bactéries multi ou hautement résistantes.

IV. DISCUSSION

Dans cette étude rétrospective multicentrique réalisée à partir des données de l'EDS de l'AP-HP, nous nous sommes intéressés aux patients adultes hospitalisés en unités de soins intensifs ou réanimation pour une DHBN confirmée chirurgicalement. A notre connaissance, il s'agit de la première étude française rétrospective ayant évalué la trajectoire de soins de ce groupe de patients et les facteurs associés à une évolution compliquée.

La trajectoire hospitalière de soins des patients pris en charge en réanimation pour des infections de la peau et des parties molles est complexe. (1) Les durées médianes de séjour hospitalier et en réanimation étaient respectivement de 37 et 8 jours. (2) Le délai médian entre l'admission et le premier débridement chirurgical était de 1 jour. (3) 69.9 % des patients ont été réopérés avec un nombre médian de 1 débridement. (4) 32.3% des patients ont nécessité une greffe de peau à distance, dans un délai moyen de 28 jours après le premier débridement chirurgical. (5) Dans notre population, 32.1% des patients ont été pris en charge, directement ou après un transfert inter-hospitalier à l'hôpital Henri Mondor. Un transfert inter-hospitalier a été réalisé pour 52.4% des patients. (6) Les taux de mortalité en réanimation et hospitalière étaient respectivement de 21.8% et 28.8%. 62.3% des patients étaient ré-hospitalisés dans les 6 mois suivants, dont 10.1% en réanimation.

Les facteurs associés à une évolution compliquée étaient la présence d'une infection polybactérienne, une bactériémie avec des hémocultures positives, un score IGS II élevé.

Notre étude confirme l'hétérogénéité retrouvée dans les études rétrospectives antérieures concernant le terrain, la clinique et la microbiologie des patients atteints de DHBN. Notre population d'étude, de même que celle d'autres études (19,67), était porteuse de nombreuses comorbidités, en particulier de diabète (55.3%) et d'AOMI (15.3%). Dans une cohorte rétrospective récente de 402 patients entre 2013 et 2017, 70% avaient une ou plusieurs comorbidités (antécédents cardio-vasculaires (41%), diabète (24%)) (26).

Le diabète est une comorbidité fréquente chez les patients atteints de DHBN, avec une prévalence rapportée entre 44.5 et 72.3%. L'association entre diabète et DHBN est, entre autres, liée à la faible capacité de cicatrisation des patients diabétiques, ainsi qu'à leur susceptibilité accrue aux infections (68).

Cependant, dans notre analyse de survie en régression logistique uni- et multivariée, la présence d'un diabète n'était pas un facteur de risque d'évolution compliquée, ni de décès. Ceci est retrouvé dans de nombreuses études (9, 35, 68), alors que peu d'entre elles retrouvent une association entre diabète et mortalité. Une étude rétrospective récente retrouvait même un taux de mortalité significativement inférieur chez les patients diabétiques (8.5% vs 16.5%) sans prolongation de la durée de séjour. Dans cette même étude, les comorbidités associées à la mortalité étaient une insuffisance cardiaque congestive, une AOMI, une pathologie hépatique chronique et une tumeur maligne (69). Dans notre étude, le seul antécédent notable des patients associé de manière significative à une évolution compliquée était l'intoxication alcoolique chronique.

L'immunodépression était dans notre étude un facteur de risque de décès hospitalier et/ou en réanimation (69). 25.3% des patients de notre population étaient immunodéprimés. Ceci est supérieur à d'autres études plus anciennes qui rapportaient une fréquence de l'immunodépression de 13% (38) ou 16% (7), mais se rapproche d'études plus récentes (22.9%) (70). Dans cette dernière étude, il a été retrouvé une mortalité significativement plus élevée chez les immunodéprimés (39.1% contre 19.4%, $p=0.01$). De plus, il était rapporté que les patients immunodéprimés peuvent avoir une présentation clinique et biologique atypique, souvent sans fièvre ni hyperleucocytose (70).

La topographie des DHBN était abdomino-périnéale dans 19.4% des cas, et à 80.6% dans une autre localisation, avec une prédominance pour les membres inférieurs (86.9%), sans impact retrouvé sur la morbi-mortalité ni sur les durées d'hospitalisation totale et en réanimation.

De nombreuses études ont retrouvé un impact important de l'âge sur la mortalité (34, 69). Dans notre étude, un âge avancé était associé à une tendance non significative à la mortalité, d'autant plus que c'est un des critères du score IGS 2.

Afin d'analyser la prise en charge des DHBN, il est nécessaire d'aborder les aspects locaux et systémiques de la maladie. Pour évaluer les manifestations systémiques de cette pathologie, l'évolution et la progression d'une ou plusieurs dysfonctions d'organes ont été recueillies, ainsi que la recherche d'une association entre la présence d'une défaillance d'organe et une évolution compliquée. L'impact sur la progression locale peut être déterminé par le nombre de débridements réalisés et le taux d'amputation.

A leur admission en soins intensifs, 80.2% des patients avaient au moins une défaillance d'organe. Les scores médians IGS 2 et SOFA, respectivement de 46 et 8, ce qui est légèrement inférieur mais comparable aux patients atteints de chocs septiques avec un SOFA médian entre 11 et 14, et un IGS 2 entre 56 et 58 (72).

Le score SOFA a été développé par la Société Européenne de la Médecine de Soins Intensifs en 1996 et a été validé comme un système de notation utile pour prédire la morbi-mortalité des patients graves. Ce score diffère des précédents car il a été adapté pour être évalué séquentiellement au cours du séjour des patients en soins intensifs et les changements dans le SOFA au fil du temps ont été associés aux résultats cliniques. En conséquence, le score SOFA a été incorporé comme critère d'évaluation clinique dans plusieurs essais et a été démontré comme étant prédictif de la morbi-mortalité dans une vaste population de soins intensifs. Bulger et al. ont démontré que le score SOFA pourrait être un bon marqueur de l'amélioration clinique et des manifestations systémiques des DHBN. Les résultats de cette étude montrent que l'évolution favorable des dysfonctions d'organe était associée à une diminution significative de la consommation des soins, de l'utilisation des ressources et des signes de gravité (6). Dans notre étude, le score IGS 2, qui est également un score de gravité, est associé à une évolution compliquée. En effet, ces scores de gravité SOFA et IGS 2 pourraient être utilisés pour sélectionner un sous-groupe de patients présentant un risque plus élevé de décès, des taux de guérison plus faibles, la nécessité d'un plus grand nombre de débridements et des besoins prolongés pour les soins intensifs.

Dans notre population sélectionnée, la totalité des patients ont eu un débridement chirurgical (critère d'inclusion). 69.9 % des patients ont été repris au bloc opératoire pour une ré-intervention chirurgicale avec un nombre médian de débridements réalisés de 1 pour l'ensemble de la cohorte, mais de 3 pour le groupe des patients atteints de DHBN abdomino-périnéale. En effet, il a déjà été rapporté que les gangrènes de Fournier nécessitent plus de débridements au bloc opératoire, comme retrouvé dans deux études de Chawla et al. (73) avec 3.5 débridements en médiane, confirmé par Czymek et al. (74), avec 4 débridements. Les débridements précoces et multiples sont préconisés par de nombreux experts chirurgiens.

Dans la littérature récente, le nombre moyen de débridements par patient variait entre 1,41 et 6,1 (3, 5, 11, 68, 74). Ces plaies larges et délabrantes forment des cicatrices mutilantes et peuvent nécessiter jusqu'à l'amputation (15.7% de notre population, ce qui est similaire aux données de la littérature 13.7% (7) et 18.4% (66), dans deux études récentes). Plus d'un tiers (32.3%) des patients ont nécessité une greffe de peau à distance, dans un délai moyen de 28 jours après le premier débridement chirurgical. Ces délabrements cutanés peuvent entraîner des déficits fonctionnels et fortement affecter la qualité de vie des survivants.

L'importance du délai jusqu'à la chirurgie a été démontrée dans de nombreuses études rétrospectives (36). Dans une étude de 65 patients inclus entre 1989 et 1994, le délai moyen entre admission et chirurgie était significativement différent entre les survivants (25 heures) et les décédés (90 heures) (24). Plus récemment, Kobayashi et al. ont montré chez 47 patients une augmentation de la morbidité et du nombre de débridements chirurgicaux associée à un retard de prise en charge (76). De même, dans une étude de 89 patients, un délai de chirurgie retardé de plus de 24 heures était le seul facteur indépendant de mortalité ($p < 0.05$; $RR=9.5$) (28). Une méta-analyse de plus de 1000 patients retrouvait une diminution significative de mortalité pour des délais de moins de 6 heures et 12 heures avant la chirurgie (48).

Cependant, dans notre étude, 52.4% des patients étaient transférés en inter-hospitalier avant l'intervention chirurgicale, avec un délai médian entre l'admission et le premier débridement chirurgical de 1 jour. Il ne nous a pas été possible de calculer ce délai en heures, ce qui peut être un biais. Le fait que le transfert inter-hospitalier, pouvant être associé à un délai prolongé avant le premier débridement chirurgical, soit un facteur de risque de mortalité est controversé. Dans l'étude de Audureau et al., le transfert inter-hospitalier n'était globalement pas associé à la mortalité car le volume de patients pris en charge par centre était associé à un bénéfice sur la mortalité (2). Cependant, de nombreuses données antérieures ont suggéré un effet négatif du transfert inter-hospitalier. Une étude rétrospective portant sur les données de 10 940 patients atteints de DHBN et inclus dans le *Nationwide Inpatient Sample* (la plus grande base de données de patients hospitalisés aux États-Unis) entre 2001 et 2004 a identifié le transfert inter-hospitalier comme un facteur de risque indépendant de mortalité (77). Ces données concordent avec plusieurs études larges (77, 78).

Dans notre population, 32.1% des patients ont été pris en charge, directement ou après un transfert inter-hospitalier à l'hôpital Henri Mondor. Une étude rétrospective a souligné l'intérêt d'une prise en charge multidisciplinaire dans un centre ayant une expertise dans cette affection rare, sévère, au diagnostic complexe. Bien que cette étude ne montre pas de diminution significative de la mortalité, regrouper les patients dans des centres de référence prenant en charge un volume de plus de 3 patients atteints de DHBN par an, avec un personnel spécialisé et expérimenté, pourrait permettre d'optimiser la prise en charge, essentiellement le délai de diagnostic et de chirurgie (2, 66). Cette hypothèse est soutenue par l'étude de Bernal et al. qui a mis en évidence un taux de mortalité plus faible chez les patients dont la chirurgie initiale de la DHBN été effectuée par des chirurgiens de leur centre de référence par rapport aux patients dont la chirurgie a été effectuée par des chirurgiens de toute autre discipline chirurgicale (7 % vs 29 %, $p < 0.005$) (75).

La surface excisée (5% de surface corporelle totale en moyenne) est le seul paramètre statistiquement associé à une mortalité plus importante dans une étude (80), renforçant à nouveau l'importance d'un délai de prise en charge au bloc opératoire le plus court possible afin de limiter l'extension des lésions initiales.

Les durées médianes de séjour hospitalier et en réanimation sont longues, respectivement de 37 et 8 jours, ce qui est concordant avec les données de la littérature rapportant entre 7 à 12 jours d'hospitalisation en réanimation (7), et notamment une médiane de 9,8 jours en réanimation dans l'étude de Zhao et al.(8). Ces durées d'hospitalisation sont supérieures aux données pour le choc septique non DHBN avec des durées médianes de séjour hospitalier entre 9 et 18 jours, et entre et 7 à 9 jours en réanimation (80, 81, 82).

De plus, 62.3% des patients ont été ré-hospitalisés dans les 6 mois suivants, dont 10.1% en réanimation. Les ré-hospitalisations sont supérieures aux données de la littérature du choc septique hors DHBN qui retrouvent entre un patient sur cinq ré-hospitalisé dans les 30 jours et environ 40% de patients ré-hospitalisés dans la première année (80, 83) et entre 5,7% et 8% en réanimation (85).

Dans notre étude, les taux de mortalité en réanimation et hospitalière ont été respectivement de 21.8% et 28.8%, ce qui est concordant avec les données de la littérature. En effet, la mortalité des patients présentant une DHBN varie dans la littérature entre 20 et 30% (7, 26, 86). Seule l'étude de Light et al. (87) concernait la mortalité à long terme. Elle bénéficie d'un plus grand effectif, d'une durée et d'un recul plus important que la plupart des études. Elle rapporte 377 patients inclus entre 1989 et 2006, dont 345 ont survécu plus d'un mois. La mortalité au moment du recueil concernait 25 % des survivants avec une survie moyenne de 9.2 ans après l'infection. La mortalité était plus précoce chez les patients ayant présenté un épisode de DHBN que dans la population générale, avec des étiologies infectieuses plus importantes qu'habituellement. Notre étude permet un recul d'au moins 6 mois pour tous nos patients, ce qui permet déjà une analyse large de leur trajectoire de soins et un recul sur cette pathologie rare.

Nous avons souhaité définir un critère de jugement centré sur le patient et cliniquement significatif dans le contexte de la prise en charge des DHBN. Nous avons donc utilisé un critère composite de morbi-mortalité regroupant un décès hospitalier ou une durée totale de séjour > 6 semaines ou un nombre de ré-interventions > 3. Nous avons mis en évidence plusieurs facteurs de risque d'une évolution compliquée : une infection poly-bactérienne, une bactériémie hémocultures positives, un score de gravité à l'admission IGS 2 élevé.

Une bactériémie (hémocultures positives) et une infection poly-bactérienne sont donc des facteurs de gravité, augmentant le risque d'une évolution compliquée et peuvent être le reflet de la dissémination de l'atteinte. 57.5% des infections étaient poly-bactériennes avec une médiane de 2 bactéries comparables avec les données de la littérature (88) et les hémocultures étaient positives à 29.4%.

La qualité de vie à long terme des survivants de DHBN est sévèrement impactée par rapport à la population générale, en particulier sur les critères physiques. Il n'est pas retrouvé dans la littérature de facteur prédictif, dans les comorbidités ou la localisation de la DHBN, en dehors d'antécédents cardiovasculaires, de la qualité de vie à long terme. Cette dernière est relativement similaire à celle des chocs septiques, en dehors d'une tendance plus marquée à la dépression et au syndrome post traumatique (66). Dans les différentes études sur la qualité de vie, les séquelles les plus fréquentes étaient cutanées et psychologiques mais il n'est pas toujours possible de quantifier le retentissement fonctionnel des séquelles. Pham et al. (89) ont montré que parmi 297 patients : 30 % d'entre eux avait une limitation fonctionnelle modérée à sévère ; et une atteinte des membres était indépendamment associée à une limitation fonctionnelle plus sévère.

Notre étude a cependant des limites : 1) Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée à partir du recueil des données après recherche textuelle dans les comptes rendus d'hospitalisation du séjour en lien avec une DHBN ayant pu entraîner un biais de recueil de données. De plus, le recueil d'informations limité aux comptes rendus d'hospitalisation a pu entraîner une sous-estimation de l'incidence de certains critères, tels que les antécédents ou les facteurs favorisants. La sélection des patients à partir des codages CIM 10, parfois très spécifiques, peut être également à l'origine d'un biais de sélection. Cette étude présente également des limites inhérentes à son caractère observationnel et rétrospectif, ayant limité l'accès aux données disponibles. Nous avons également probablement des données manquantes avec certains hôpitaux de l'AP-HP n'étant pas reliés à Orbis à ce moment-là ; 2) Les patients atteints de DHBN inclus étaient uniquement ceux passés en soins intensifs ou réanimation, dans un certain nombre d'hôpitaux de région parisienne entre 2015 et 2019. Bien que cela inclue une partie non négligeable des patients atteints de DHBN, il n'est pas possible de généraliser nos résultats à toute la population française ; 3) Le critère de jugement primaire composite regroupe la survenue de plusieurs évolutions et peut ainsi constituer un biais d'interprétation, puisque ces évolutions n'ont pas la même incidence ni la même gravité ;

4) Nous n'avons pas pu analyser le délai entre l'admission et la prise en charge chirurgicale en heures, mais seulement en jours, ce qui peut expliquer ce pourquoi cette variable ne ressort pas comme facteur associé à une évolution compliquée.

Les forces de notre étude sont les suivantes. (1) Nous avons pu, grâce à l'appui de l'EDS de l'AP-HP, constituer une large cohorte multicentrique de patients hospitalisés pour une DHBN en réanimation. Le nombre de patients inclus, le caractère multicentrique de la cohorte, sa constitution sur une période relativement courte (5 ans) pendant laquelle les pratiques médicales ont peu changé, ont permis d'obtenir des données épidémiologiques originales enrichissant les connaissances sur la trajectoire de soins de ces patients, atteints d'une affection rare mais grave, et les déterminants d'une évolution compliquée chez ces malades. (2) Cette étude a une bonne validité interne. Tous les patients avaient un diagnostic certain/définitif de DHBN, confirmé par l'exploration chirurgicale (critère d'inclusion) et les constatations per opératoires ; donc un faible risque de biais de sélection. (3) Cette étude a également une bonne validité externe, avec des résultats comparables aux données de la littérature.

V. CONCLUSION

Dans cette étude rétrospective multicentrique s'intéressant aux patients adultes hospitalisés en unités de soins intensifs ou réanimation pour une DHBN confirmée chirurgicalement, nous avons mis en évidence que leur trajectoire hospitalière de soins est complexe. Bien que rares, les DHBN sont responsables d'une morbi-mortalité importante, avec des taux de mortalité en réanimation et hospitalière respectivement de 21.8% et 28.8% dans notre étude. Les durées médianes de séjour hospitalier et en réanimation étaient respectivement de 37 et 8 jours. Le délai médian entre l'admission et le premier débridement chirurgical était de 1 jour. 69.9 % des patients ont été réopérés avec un nombre médian de 1 débridement. 32.3% des patients ont nécessité une greffe de peau à distance, dans un délai moyen de 28 jours après le premier débridement chirurgical. Dans notre population, 32.1% des patients ont été pris en charge, directement ou après un transfert inter-hospitalier à l'hôpital Henri Mondor. Un transfert inter-hospitalier a été réalisé pour 52.4% des patients. 62.3% des patients étaient ré-hospitalisés dans les 6 mois suivants, dont 10.1% en réanimation. Les facteurs associés à une évolution compliquée étaient la présence d'une infection poly-bactérienne, une bactériémie, et un score IGS II élevé.

Ces patients atteints de DHBN nécessitent une prise en charge complexe et sont d'importants consommateurs de soins. Le regroupement de ces patients dans des centres de référence experts avec une prise en charge protocolisée est indispensable. Des progrès restent à faire, notamment sur la rapidité de diagnostic et les délais de débridement chirurgical de ces infections invasives. Les efforts doivent être faits afin d'éduquer la communauté médicale ainsi que la population générale sur les signes et les symptômes de ces infections afin d'assurer une prise en charge optimale et appropriée afin d'améliorer la survie et la qualité de vie des survivants à moyen et long terme.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hansmann Y. De quelles données a-t-on besoin aujourd'hui pour prendre en charge un érysipèle? *Médecine et Maladies Infectieuses*; 30:280s-90s (2000).
2. Audureau E, Hua C, de Prost N, Hemery F, Decousser JW, Bosc R, et al. Mortality of necrotizing fasciitis: relative influence of individual and hospital-level factors, a nationwide multilevel study, France, 2007-12. *Br J Dermatology*; 177(6):1575-82 (2017).
3. Soltani AM, Best MJ, Francis CS, Allan BJ, Askari M, Panthaki ZJ. Trends in the Incidence and Treatment of Necrotizing Soft Tissue Infections: An Analysis of the National Hospital Discharge Survey. *Journal of Burn Care & Research* (2014).
4. Cranendonk DR, van Vught LA, Wiewel MA, Cremer OL, Horn J, Bonten MJ, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Cellulitis Requiring Intensive Care. *JAMA Dermatology*; 153(6):578 (2017).
5. Kao LS, Lew DF, Arab SN, Todd SR, Awad SS, Carrick MM, et al. Local variations in the epidemiology, microbiology, and outcome of necrotizing soft-tissue infections: a multicenter study. *The American Journal of Surgery*.202 (2); 139-45 (2011).
6. Bulger EM, May A, Bernard A, Cohn S, Evans DC, Henry S, et al. Impact and Progression of Organ Dysfunction in Patients with Necrotizing Soft Tissue Infections: A Multicenter Study. *Surgical Infections*; 16(6):694-701 (2015).
7. Hua C, Sbidian E, Hemery F, Decousser JW, Bosc R, Amathieu R, et al. Prognostic factors in necrotizing soft-tissue infections (NSTI): A cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology*; 73(6):1006-1012.e8 (2015).
8. Zhao J-C, Zhang B-R, Shi K, Zhang X, Xie C-H, Wang J, et al. Necrotizing soft tissue infection: clinical characteristics and outcomes at a reconstructive center in Jilin Province. *BMC Infectious Disease*; 17(1):792 (2017).
9. Shaikh N, El-Menyar A, Mudali IN, Tabeb A, Al-Thani H. Clinical presentations and outcomes of necrotizing fasciitis in males and females over a 13-year period. *Annals of Medicine and Surgery*; 4(4):355-60 (2015).
10. Peetermans M, de Prost N, Eckmann C, Norrby-Teglund A, Skrede S, De Waele JJ. Necrotizing skin and soft-tissue infections in the intensive care unit. *Clinical Microbiology and Infection*; 26(1):8-17 (2020).
11. Endorf FW, Supple KG, Gamelli RL. The evolving characteristics and care of necrotizing soft-tissue infections; 31(3):269-73 (2005).
12. Hsiao C-T, Weng H-H, Yuan Y-D, Chen C-T, Chen I-C. Predictors of mortality in patients with necrotizing fasciitis. *The American Journal of Emergency Medicine*; 26(2):170-5 (2008).
13. Sultan HY, Boyle AA, Sheppard N. Necrotising fasciitis. *BMJ*; e4274-e4274 (2012).

14. Souyri C, Olivier P, Grolleau S, Lapeyre-Mestre M, the French Network of Pharmacovigilance Centres. Severe necrotizing soft-tissue infections and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Dermatol.*; 33(3):249-55 (2008).
15. Chosidow O. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Cellulitis: A Cautionary Note. *Arch Dermatol.*; 127(12):1845 (1991).
16. Zerr DM, Alexander ER, Duchin JS, Koutsky LA, Rubens CE. A Case-Control Study of Necrotizing Fasciitis During Primary Varicella. *Pediatrics*; 103(4):783-90 (1999).
17. Hsieh T, Samson LM, Jabbour M, Osmond MH. Necrotizing fasciitis in children in eastern Ontario: a case-control study (2000).
18. Bilton BD, Zibari GB, McMillan RW, Aultman DF, Dunn G, McDonald JC. Aggressive surgical management of necrotizing fasciitis serves to decrease mortality: a retrospective study. *Am Surg.*; 64(5):397-400; discussion 400-401 (1998).
19. Majeski J, Majeski E. Necrotizing Fasciitis: Improved Survival With Early Recognition by Tissue Biopsy and Aggressive Surgical Treatment: *Southern Medical Journal*; 90(11):1065-8 (1997).
20. Goh T, Goh LG, Ang CH, Wong CH. Early diagnosis of necrotizing fasciitis. *British Journal of Surgery*; 101(1):e119-25 (2013).
21. Stevens DL, Bryant AE. Necrotizing Soft-Tissue Infections. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med.*; 377(23):2253-65 (2017).
22. Arif N, Yousfi S, Vinnard C. Deaths from necrotizing fasciitis in the United States, 2003–2013. *Epidemiol Infect.*; 144(6):1338-44 (2016).
23. Gawaziuk JP, Strazar R, Cristall N, Logsetty S. Factors predicting health-related quality of life following necrotizing fasciitis. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*; 71(6):857-62 (2018).
24. McHenry CR, Malangoni MA. Determinants of Mortality for Necrotizing Soft-Tissue Infections. *221(5):6* (1995).
25. Madsen MB, Hjortrup PB, Hansen MB, Lange T, Norrby-Teglund A, Hyldegaard O, et al. Immunoglobulin G for patients with necrotising soft tissue infection (INSTINCT): a randomised, blinded, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med.*; 43(11):1585-93 (2017).
26. Urbina T, Hua C, Sbidian E, Bosc R, Tomberli F, et al. Impact of a multidisciplinary care bundle for necrotizing skin and soft tissue infections: a retrospective cohort study. *Ann Intensive Care*; 9(1):123 (2019).
27. Apichat Tantraworasin A, Khamnuan P, Chongruksut W, Jearwattanakanok K, Patumanond J, Yodluangfun S. Necrotizing fasciitis: risk factors of mortality. *RMHP* (2015).

28. Wong C-H, Chang H-C, Pasupathy S, Khin L-W, Tan J-L, Low C-O. Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality. *J Bone Joint Surg Am.*; 85(8):1454-60 (2003).
29. Howell EC, Keeley JA, Kaji AH, Deane MR, Kim DY, Putnam B, et al. Chance to cut: defining a negative exploration rate in patients with suspected necrotizing soft tissue infection. *Trauma Surg Acute Care Open* (2019).
30. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* (2014).
31. Prise en charge des infections cutanées bactériennes courantes. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*; 146(10):610-25 (2019).
32. Wong C-H, Khin L-W, Heng K-S, Tan K-C, Low C-O. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: A tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections*: *Critical Care Medicine*; 32(7):1535-41 (2004).
33. Fernando SM, Tran A, Cheng W, Rochweg B, Kyeremanteng K, Seely AJE, et al. Necrotizing Soft Tissue Infection: Diagnostic Accuracy of Physical Examination, Imaging, and LRINEC Score: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Surgery*; 269(1):58-65 (2019).
34. Kato T, Fujimoto N, Honda S, Fujii N, Shirai M, Nakanishi T, et al. Usefulness of Serum Procalcitonin for Early Discrimination Between Necrotizing Fasciitis and Cellulitis. *Acta Derm Venerol.*; 97(1):141-2 (2017).
35. Chang C-P, Fann W-C, Wu S-R, Lin C-N, Hsiao C-T. Lactate on emergency department arrival as a predictor of in-hospital mortality in necrotizing fasciitis: a retrospective study. *J Orthop Surg Res.*; 14(1):73 (2019).
36. Constant E. Necrotizing soft tissue infections: Risk factors for mortality and strategies for management.: *Plastic & Reconstructive Surgery*; 101(4):1167 (1998).
37. Das DK, Baker MG, Venugopal K. Risk factors, microbiological findings and outcomes of necrotizing fasciitis in New Zealand: a retrospective chart review. *BMC Infect Dis.*; 12(1):348 (2012).
38. Binder J-P, Revol M, Servant J-M. Dermohypodermes bactériennes nécrosantes et fasciites nécrosantes. *EMC - Techniques chirurgicales - Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique*; 2(3):1-11 (2007).
39. Urbina T, Razazi K, Ourghanlian C, Woerther P-L, Chosidow O, Lepeule R. Antibiotics in Necrotizing Soft Tissue Infections (2021).
40. Fisher JR. Necrotizing Fasciitis: Importance of Roentgenographic Studies for Soft-Tissue Gas. *JAMA*; 241(8):803 (1979).

41. Yamaoka M, Furusawa K, Uematsu T, Yasuda K. Early evaluation of necrotizing fasciitis with use of CT. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 22(5):268-71 (1994).
42. Schmid MR, Kossmann T, Duewell S. Differentiation of necrotizing fasciitis and cellulitis using MR imaging. *American Journal of Roentgenology*; 170(3):615-20 (1998).
43. Rahmouni A, Chosidow O, Mathieu D, Gueorguieva E, Jazaerli N, Radier C, et al. MR imaging in acute infectious cellulitis. *Radiology*; 192(2):493-6 (1994).
44. Malghem J, Lecouvet FE, Omoumi P, Maldague BE, Vande Berg BC. Necrotizing fasciitis: Contribution and limitations of diagnostic imaging. *Joint Bone Spine*; 80(2):146-54 (2013).
45. Yen Z-S, Wang H-P, Ma H-M, Chen S-C, Chen W-J. Ultrasonographic Screening of Clinically-suspected Necrotizing Fasciitis. *Academic Emergency Medicine*; 9(12):1448-51 (2002).
46. Grant RW, Mitchell-Heggs P. Radiological features of Fournier gangrene. *Radiology*; 140(3):641-3 (1981).
47. de Prost N, Lipman J, Mimoz O. Therapeutic targets in necrotizing soft tissue infections. *Intensive Care Med.*; 43(11):1717-9 (2017).
48. Nawijn F, Smeeing DPJ, Houwert RM, Leenen LPH, Hietbrink F. Time is of the essence when treating necrotizing soft tissue infections: a systematic review and meta-analysis. *World J Emerg Surg*; (2020).
49. Woodburn MR, Ramsay G, Gillespie G, Miller DF. Retroperitoneal necrotizing fasciitis. *British Journal of Surgery*; 79(4):342-4 (2005).
50. Henri Mondor Hospital Necrotizing Fasciitis Group, de Prost N, Sbidian E, Chosidow O, Brun-Buisson C, Amathieu R. Management of necrotizing soft tissue infections in the intensive care unit: results of an international survey. *Intensive Care Med.*; 41(8):1506-8 (2015).
51. Carapetis JR, Jacoby P, Carville K, Ang S-JJ, Curtis N, Andrews R. Effectiveness of Clindamycin and Intravenous Immunoglobulin, and Risk of Disease in Contacts, in Invasive Group A Streptococcal Infections. *Clinical Infectious Diseases*; 59(3):358-65 (2014).
52. Sawai J, Hasegawa T, Kamimura T, Okamoto A, Ohmori D, Nosaka N, et al. Growth Phase-Dependent Effect of Clindamycin on Production of Exoproteins by *Streptococcus pyogenes*. *Antimicrob Agents Chemother.*; 51(2):461-7 (2007).
53. Andreoni F, Zürcher C, Tarnutzer A, Schilcher K, Neff A, Keller N, et al. Clindamycin Affects Group A *Streptococcus* Virulence Factors and Improves Clinical Outcome. *J Infect Dis*. (2016).

54. Parks T, Wilson C, Curtis N, Norrby-Teglund A, Sriskandan S. Polyspecific Intravenous Immunoglobulin in Clindamycin-treated Patients With Streptococcal Toxic Shock Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*; 67(9):1434-6 (2018).
55. Norrby-Teglund A, Svensson M, Skrede S, éditeurs. *Necrotizing Soft Tissue Infections: Clinical and Pathogenic Aspects* (2020).
56. Childers BJ, Potyondy LD, Nachreiner R, Rogers FR, Childers ER, Oberg KC, et al. Necrotizing fasciitis: a fourteen-year retrospective study of 163 consecutive patients. *Am Surg.*; 68(2):109-16 (2002).
57. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Critical Care Medicine*; 49(11):e1063 (2021).
58. Brown DR, Davis NL, Lepawsky M, Cunningham J, Kortbeek J. A multicenter review of the treatment of major truncal necrotizing infections with and without hyperbaric oxygen therapy. *The American Journal of Surgery*; 167(5):485-9 (1994).
59. Devaney B, Frawley G, Frawley L, Pilcher DV. Necrotising Soft Tissue Infections: The Effect of Hyperbaric Oxygen on Mortality. *Anaesth Intensive Care*; 43(6):685-92 (2015).
60. Levett DZ, Bennett MH, Millar I. Adjunctive hyperbaric oxygen for necrotizing fasciitis. *Cochrane Emergency and Critical Care Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews* (2015).
61. Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A, Kotb M, Schwartz B, O'Rourke K, et al. Intravenous Immunoglobulin Therapy for Streptococcal Toxic Shock Syndrome—A Comparative Observational Study. *CLIN INFECT DIS.*; 28(4):800-7 (1999).
62. Darenberg J, Ihendyane N, Sjolín J, Aufwerber E, Haidl S, Follin P, et al. Intravenous Immunoglobulin G Therapy in Streptococcal Toxic Shock Syndrome: A European Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases*; 37(3):333-40 (2003).
63. Kadri SS, Swihart BJ, Bonne SL, Hohmann SF, Hennessy LV, Louras P, et al. Impact of Intravenous Immunoglobulin on Survival in Necrotizing Fasciitis with Vasopressor-dependent Shock: A Propensity-Score Matched Analysis from 130 US Hospitals. *CLINID* (2016).
64. Hadeed GJ, Smith J, O'Keeffe T, Kulvatunyou N, Wynne JL, Joseph B, et al. Early surgical intervention and its impact on patients presenting with necrotizing soft tissue infections: A single academic center experience. *J Emerg Trauma Shock*; 9(1):22-7 (2016).
65. Moore SA, Levy BH, Prematilake C, Dissanaïke S. The Prediction Predicament: Rethinking Necrotizing Soft Tissue Infections Mortality. *Surgical Infections*; 16(6):813-21 (2015).

66. Urbina T, Canoui-Poitrine F, Hua C, Layese R, Alves A, Ouedraogo R, et al. Long-term quality of life in necrotizing soft-tissue infection survivors: a monocentric prospective cohort study. *Ann Intensive Care*; 11(1):102 (2021).
67. Hua C, Bosc R, Sbidian E, De Prost N, Hughes C, Jabre P, et al. Interventions for necrotizing soft tissue infections in adults. Cochrane Skin Group, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2018).
68. Cheng N-C, Tai H-C, Chang S-C, Chang C-H, Lai H-S. Necrotizing fasciitis in patients with diabetes mellitus: clinical characteristics and risk factors for mortality. *BMC Infect Dis.*; 15(1):417 (2015).
69. Al-Qurayshi Z, Nichols RL, Killackey MT, Kandil E. Mortality Risk in Necrotizing Fasciitis: National Prevalence, Trend, and Burden. *Surgical Infections*; 21(10):840-52 (2020).
70. Keung EZ, Liu X, Nuzhad A, Adams C, Ashley SW, Askari R. Immunocompromised Status in Patients With Necrotizing Soft-Tissue Infection. *JAMA Surg.*; 148(5):419 (2013).
71. Asfar SK, Baraka A, Juma T, Ma'Rafie A, Aladeen T, Al Sayer H. Necrotizing fasciitis. *British Journal of Surgery*; 78(7):838-40 (2005).
72. Choc septique: pronostic. *Réanimation*; 22(S1):17-20 (2013).
73. Chawla SN, Gallop C, Mydlo JH. Fournier's Gangrene: An Analysis of Repeated Surgical Debridement. *European Urology*; 43(5):572-5 (2003).
74. Czymek R, Kujath P, Bruch H-P, Pfeiffer D, Nebrig M, Seehofer D, et al. Treatment, outcome and quality of life after Fournier's gangrene: a multicentre study. *Colorectal Dis.*; 15(12):1529-36 (2013).
75. Bernal NP, Latenser BA, Born JM, Liao J. Trends in 393 necrotizing acute soft tissue infection patients 2000–2008. *Burns*; 38(2):252-60 (2012).
76. Kobayashi L, Konstantinidis A, Shackelford S, Chan LS, Talving P, Inaba K, et al. Necrotizing Soft Tissue Infections: Delayed Surgical Treatment Is Associated With Increased Number of Surgical Debridements and Morbidity. *Journal of Trauma: Injury, Infection & Critical Care*; 71(5):1400-5 (2011).
77. Endorf FW, Klein MB, Mack CD, Jurkovich GJ, Rivara FP. Necrotizing Soft-Tissue Infections: Differences in Patients Treated at Burn Centers and Non-Burn Centers. *J Burn Care Res.*; 29(6):933-8 (2008).
78. Holena DN, Mills AM, Carr BG, Wirtalla C, Sarani B, Kim PK, et al. Transfer status: A risk factor for mortality in patients with necrotizing fasciitis. *Surgery*; 150(3):363-70 (2011).
79. Mills MK, Faraklas I, Davis C, Stoddard GJ, Saffle J. Outcomes from treatment of necrotizing soft-tissue infections: results from the National Surgical Quality Improvement Program database. *The American Journal of Surgery*; 200(6):790-7 (2010).

80. Brengard-Bresler T, De Runz A, Bourhis F, Mezzine H, Khairallah G, Younes M, et al. Qualité de vie des patients opérés d'une dermo-hypodermite ou fasciite nécrosante, une étude sur 10ans. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*; 62(1):31-44 (2017).
81. Braun L, Riedel AA, Cooper LM. Severe Sepsis in Managed Care: Analysis of Incidence, One-Year Mortality, and Associated Costs of Care. *JMCP*;10(6):521-30 (2004).
82. Zhou J, Qian C, Zhao M, Yu X, Kang Y, Ma X, et al. Epidemiology and Outcome of Severe Sepsis and Septic Shock in Intensive Care Units in Mainland China; 9(9):e107181 (2014).
83. Quenot J-P, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou J-C, et al. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care.*; 17(2):R65 (2013).
84. Shankar-Hari M, Saha R, Wilson J, Prescott HC, Harrison D, Rowan K, et al. Rate and risk factors for rehospitalisation in sepsis survivors: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.*; 46(4):619-36 (2020).
85. Shankar-Hari M, Harrison DA, Rubenfeld GD, Rowan K. Epidemiology of sepsis and septic shock in critical care units: comparison between sepsis-2 and sepsis-3 populations using a national critical care database. *British Journal of Anaesthesia*; 119(4):626-36 (2017).
86. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med.*; 352(17):1749-59 (2005).
87. Light T, Choi K, Thomsen T, Skeete D, Latenser B, Born JM, et al. Long-Term Outcomes of Patients With Necrotizing Fasciitis. *Journal of burn care & research : official publication of the American Burn Association* (2010).
88. Urbina T, Madsen MB, de Prost N. Understanding necrotizing soft tissue infections in the intensive care unit. *Intensive Care Med.*; 46(9):1739-42 (2020).
89. Pham TN, Moore ML, Costa BA, Cuschieri J, Klein MB. Assessment of Functional Limitation After Necrotizing Soft Tissue Infection: *Journal of Burn Care & Research*; 30(2):301-6 (2009).

ANNEXES

Annexe A :

Figure 8 : Avis favorable du Comité Scientifique et Ethique de l'EDS.

Comité Scientifique et Ethique
de l'Entrepôt de Données de Santé
de l'AP-HP (EDS AP-HP)

<http://recherche.aphp.fr/eds>

Présidente
Marie-France MAMZER

Vice-Présidente
Claire HASSEN-KHODJA

Secrétariat scientifique
Marie-Agnès LEFEVRE
secretariat.cse@aphp.fr

Membres permanents
Etienne AUDUREAU
Cécile BADOUAL
Mehdi BENCHOUFI
Philippe BERTHEAU
Florent BESSON
Olivier BOURDON
Serge BUREAU
Anita BURGUN
Hélène CHAPPUY
Nicolas DANCHIN
Christel DANIEL
Jean-Claude DUPONT
Candice ESTELLAT
Laure FOURNIER
Marie FRANK
Guillaume GERI
Claire HASSEN-KHODJA
Patrick JOURDAIN
Roman Hossein KHONSAR
Judith LEBLANCI
Marie-France MAMZER
Antoine NEURAZ
Charlotte NGO
Michel PEUCHMAUR
Tabassome SIMON
Olivier STEICHEN
Isabelle THOMASSIN NAGGARA
Eric VICAUT

Invités permanents
Laëtitia BEGAIN
Flore-Anne DE BAUDINIÈRE
Stanley DURRLEMAN
Caroline GUILLOT
Frédéric PASCAL
Xavier TANNIER



Docteur Nicolas DE PROST
Service de Réanimation Médicale
Hôpital Henri Mondor

Docteur,

Le Comité Scientifique et Ethique de l'Entrepôt de Données de Santé de l'AP-HP a analysé les compléments d'informations apportés et donne un avis favorable à votre projet « Parcours de soin des patients pris en charge en réanimation pour une infection nécrosante de la peau et des parties molles », CSE-19-34.

Nous vous demandons de nous adresser d'ici un an (à l'adresse secretariat.cse@aphp.fr), un court bilan décrivant l'état d'avancement du projet, ceci afin de se rendre compte des difficultés éventuellement rencontrées.

Nous vous prions d'agréer, Docteur, l'expression de nos salutations distinguées.

Bien cordialement,

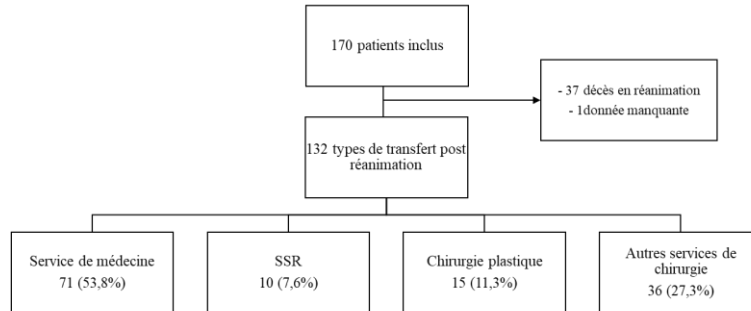
Fait à Paris, le 13 mars 2020

Pr. Marie-France MAMZER
Présidente du Comité

Dr. Claire HASSEN-KHODJA,
Vice-Présidente du Comité

Annexe B :

Figure 8 : Type de structure à la sortie de réanimation dans la population générale.



Annexe C :

Tableau 22. Facteurs associés à un nombre de ré-interventions multiples en analyse multivariée.

Caractéristiques	aOR [95% CI]	P-value
Topographie		
Abdominale/périnéale	4.51 [1.60 ; 12.68]	0.004
Hémodialyse chronique	11.75 [1.34 ; 102.90]	0.026
Type d'infection		
- Mono-bactérienne	Ref	
- Poly-bactérienne	5.98 [1.83 ; 19.55]	0.003

aOR : adjusted odds ratio.

Annexe D:

Tableau 23. Facteurs associés à durée d'hospitalisation >6 semaines en analyse multivariée.

Caractéristiques	aOR [95% CI]	P-value
Transfert inter-hospitalier	0.40 [0.20 ; 0.84]	0.014
Prise d'AINS avant hospitalisation	0.41 [0.17 ; 0.99]	0.047
Nombre de bactéries	1.47 [1.16 ; 1.85]	0.001
Isolement bactéries multi-résistantes	4.84 [1.76 ; 13.21]	0.002

aOR : adjusted odds ratio; AINS: anti-inflammatoires non stéroïdiens.

RESUME

ANNÉE : 2022
NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : WINDSOR DE BECDELIEVRE Camille
DIRECTEUR DE THESE : Professeur Nicolas DE PROST
<p>TITRE DE LA THESE : Trajectoire hospitalière des patients pris en charge en réanimation pour des infections nécrosantes de la peau et des parties molles.</p> <p>Introduction : Les dermohypodermes bactériennes nécrosantes (DHBN) sont des infections rares mais graves, rapidement progressives, qui se caractérisent par une nécrose des tissus sous cutanés, des fascias voire des muscles. Le parcours de soins des patients atteints de DHBN est mal connu. Mieux caractériser la trajectoire de soins de ces patients et mieux identifier les patients à risque d'avoir une évolution compliquée, nécessitant des durées d'hospitalisation prolongées, de multiples ré-interventions chirurgicales, ou une réadmission en réanimation, est un préalable indispensable à l'amélioration de leur prise en charge. Objectif : Ce travail a pour objectif principal d'obtenir des données à grande échelle et d'améliorer les connaissances sur le parcours de soins de ces patients.</p> <p>Méthodes : Etude de cohorte observationnelle multicentrique rétrospective menée sur l'ensemble des hôpitaux de l'AP-HP, incluant des patients hospitalisés entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2019 en réanimation pour une DHBN confirmée chirurgicalement. Le critère de jugement principal était la description de la trajectoire hospitalière de soins pour certains sous-groupes prédéfinis avec une analyse de la durée totale du séjour en réanimation et à l'hôpital, du délai entre l'admission et le 1^{er} débridement chirurgical, du nombre de débridements réalisés, de la fréquence d'un recouvrement par greffe de peau, du délai entre le 1^{er} débridement et le recouvrement cutané par greffe de peau. Résultats : 170 patients ont été hospitalisés réanimation pour une DHBN. Les durées médianes de séjour hospitalier et en réanimation étaient respectivement de 37 et 8 jours. Le délai médian entre l'admission et le premier débridement chirurgical était de 1 jour. 69.9 % des patients ont été réopérés avec un nombre médian de 1 débridement. 32.3% des patients ont nécessité une greffe de peau à distance, dans un délai moyen de 28 jours après le premier débridement chirurgical. Un transfert inter-hospitalier a été réalisé pour 52.4% des patients. Les taux de mortalité en réanimation et hospitalière étaient respectivement de 21.8% et 28.8%. 62.3% des patients étaient ré-hospitalisés dans les 6 mois suivants, dont 10.1% en réanimation. Les facteurs associés à une évolution compliquée étaient la présence d'une infection poly-bactérienne, une bactériémie et un score IGS II élevé. Conclusion : Dans cette étude rétrospective multicentrique s'intéressant aux patients adultes hospitalisés en réanimation pour une DHBN, nous avons mis en évidence que leur trajectoire hospitalière de soins est complexe et qu'ils sont d'importants consommateurs de soins.</p>
<p>MOTS-CLES :</p> <ul style="list-style-type: none">- Dermohypodermite bactérienne nécrosante- Trajectoire de soins- Evolution compliquée- Durées d'hospitalisation- Mortalité hospitalière et en réanimation
ADRESSE DE LA FACULTÉ DE MEDECINE DE CRETEIL : 8, Rue du Général Sarrail - 94010 CRETEIL

ABSTRACT

TITLE: Hospital trajectory of patients managed in intensive care for necrotizing skin and soft tissue infections.

Introduction: Necrotizing skin and soft tissue infections (NSSTI) is a rare but serious and rapidly progressive infection characterised by necrosis of subcutaneous tissue, fascia and even muscle. The care pathway of patients with NSSTI is poorly understood. A better characterisation of the care trajectory of these patients and a better identification of patients at risk of a complicated evolution, requiring prolonged hospitalization, multiple surgical re-interventions, or readmission to the intensive care unit, is an essential prerequisite to improve their care. **Objective:** The main objective of this study is to obtain large-scale data and improve knowledge of the care pathway of these patients. **Methods:** Retrospective multicentre observational cohort study conducted in all AP-HP hospitals, including patients hospitalised between January 1, 2015 and December 31, 2019 in the intensive care unit for surgically confirmed NSSTI. The primary endpoint was the description of the hospital care trajectory for certain predefined subgroups with analysis of the total length of stay in the intensive care unit and in hospital, the time between admission and the first surgical debridement, the number of debridements performed, the frequency of skin graft recovery, and the time between the first debridement and skin graft recovery. **Results:** 170 patients were admitted to the intensive care unit for NSSTI. The median length of stay in hospital and ICU was 37 and 8 days respectively. The median time from admission to first surgical debridement was 1 day. 69.9% of patients were reoperated with a median of 1 debridement. 32.3% of patients required remote skin grafting, with a median time of 28 days after the first surgical debridement. Inter-hospital transfer was performed for 52.4% of patients. In-hospital and in-hospital mortality rates were 21.8% and 28.8% respectively. 62.3% of patients were re-hospitalized within 6 months, of which 10.1% were in intensive care. Factors associated with a complicated evolution were the presence of a poly-bacterial infection, bacteremia and a high IGS II score. **Conclusion:** In this retrospective multicenter study of adult patients admitted to the ICU for NBHD, we found that their hospital care trajectory is complex and that they are major consumers of care.

KEYWORDS :

- NECROTIZING SKIN AND SOFT TISSUE INFECTIONS
- CARE TRAJECTORY
- COMPLICATED EVOLUTION
- LENGTH OF HOSPITAL STAY
- HOSPITAL AND INTENSIVE CARE UNIT MORTALITY