

UNIVERSITÉ DE LILLE

UFR3S-MÉDECINE

Année 2025

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Performance du (1,3)- β -D-glucane sérique pour le diagnostic des infections fongiques invasives chez le brûlé : étude rétrospective monocentrique au sein du Centre de Traitement des Brûlés du CHU de Lille entre 2018 et 2023.

Présentée et soutenue publiquement le 14 mai 2025 à 16:00 au *Pôle Recherche*

Par Hugo DELACOSTE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Éric KIPNIS

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Alexandre ALANIO

Monsieur le Docteur Mathieu JEANNE

Directeurs de thèse :

Monsieur le Professeur Emmanuel FAURE

Monsieur le Docteur Camille CORDIER

Avertissement

L'université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs

Abréviations

ABSI	<i>Abbreviated burn severity index</i>
ATF	<i>Thérapie antifongique / Antifungal therapy</i>
AUC	<i>Aire sous la courbe / Area under curve</i>
BC	<i>Hémoculture / Blood culture</i>
BDG	<i>(1,3)-β-D-glucane</i>
BMI	<i>Indice de masse corporelle / Body mass index</i>
BSI	<i>Bactériémie ou fongémie / Bloodstream infection</i>
CI	<i>Intervalle de confiance / Confidence interval</i>
CTB	<i>Centre de traitement des brûlés / Burn care center</i>
EORTC/ MSG	<i>The European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Mycoses Study Group</i>
FA	<i>Fungitell assay (Associates of Cape Cod, Inc., Falmouth, MA, USA)</i>
FBI	<i>Infection fongique de brûlure / Fungal burn infection</i>
IC	<i>Candidose invasive / Invasive candidiasis</i>
IFI	<i>Infection fongique invasive / Invasive fungal infection</i>
IGS2	<i>Indice de Gravité Simplifié, deuxième version / Simplified Acute Physiology Score (SAPS II)</i>
IMI	<i>Infection invasive à moisissure / Invasive mold infection</i>
L-AmB	<i>Amphotéricine B liposomale / Liposomal amphotericin B</i>
LRW	<i>Limulus amoebocyte lysate reagent water</i>
MPCR	<i>Mucorales qPCR</i>
MV	<i>Ventilation mécanique / Mechanical ventilation</i>
No IFI	<i>Absence d'IFI / Without IFI</i>
NPV	<i>Valeur prédictive négative / Negative predictive value</i>
OR	<i>Odds-ratio</i>
PCR	<i>Amplification en chaîne par polymérase / Polymerase chain reaction</i>
PFI	<i>IFI prouvée ou probable / Proven or probable IFI</i>
pFI	<i>IFI possible / Possible IFI</i>
PPV	<i>Valeur prédictive positive / Positive predictive value</i>
Se	<i>Sensibilité / Sensitivity</i>
Sp	<i>Spécificité / Specificity</i>
TBSA	<i>Surface cutanée brûlée / Total body surface area</i>

Sommaire

Avertissement	2
Abréviations	3
Sommaire.....	4
Liste des figures.....	5
Liste des tableaux	6
Résumé.....	7
Abstract.....	8
Introduction	9
Infections fongiques chez le brûlé.....	9
(1,3)- β -D-glucane : un nouvel espoir ?	11
Materials and methods.....	13
Patients and setting	13
IFI classification	13
Test methods	15
Data collection	16
Statistical analysis	16
Ethics statement	18
Results	19
General characteristics	19
Characteristics of the different IFI	22
Test results	23
Confusion factors.....	26
Discussion.....	28
Performance diagnostique du (1,3)- β -D-glucane	28
Facteurs influençant le (1,3)- β -D-glucane.....	30
Portée de l'étude.....	32
Conclusion	33
Références.....	34
Appendixes	38

Liste des figures

Figure 1. Flowchart of the study.....	19
Figure 2. Boxplots showing median BDG values for each case classification.	24
Figure 3. ROC curves of BD-Diag.	25

Liste des tableaux

Table 1. Participants classification method.....	14
Table 2. Method of selection of BDG values.....	16
Table 3. Demographics and baseline characteristics.....	21
Table 4. Type and treatment of IFI.....	22
Table 5. Distribution of BDG by diagnostic category.....	23
Table 6. Diagnostic parameters of BDG.....	25
Table 7. Estimation of effects of confusion factors on BD-Diag.....	27

Résumé

Contexte. Les infections fongiques invasives (IFI) sont une complication grave des brûlures sévères, et leur diagnostic est souvent difficile. Le (1,3)- β -D-glucane (BDG) sérique pourrait être un marqueur prometteur mais ses performances chez le brûlé sont peu étudiées, du fait de nombreux facteurs pouvant entraîner des résultats faussement positifs. Nous avons donc évalué les performances du BDG dans une population de brûlés sévères et les facteurs pouvant être associés à des résultats faussement positifs du BDG.

Méthode. Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique de 2018 à 2023. Les patients étaient classés selon l'absence d'IFI (NoIFI), la présence d'une IFI prouvée ou probable (PFI) ou une IFI possible (pFI). Une valeur de BDG était sélectionnée pour chaque patient et utilisée pour l'étude diagnostique. Pour les NoIFI, il s'agissait de la valeur maximale de BDG au cours du séjour. Pour les PFI et pFI, il s'agissait de la valeur de BDG la plus proche du diagnostic d'IFI. Les performances diagnostiques étaient ensuite évaluées par la détermination des courbes ROC et l'établissement de seuils optimisés par l'indice de Youden. Les facteurs confondants étaient étudiés selon une régression logistique binaire.

Résultats. 186 patients ont été inclus dans notre analyse, avec 152 NoIFI, 15 PFI et 19 pFI. La surface cutanée brûlée (TBSA) médiane était de 15% [EIQ : 8 ; 26]. Au seuil optimisé de 126 pg/mL, la sensibilité du BDG était de 67% (IC : 40–87) pour une spécificité à 81% (IC : 74–86). Au seuil fournisseur de 80 pg/mL, la sensibilité était de 73% (IC : 47–93) et la spécificité de 64% (IC : 57–71). En incluant uniquement les candidoses invasives, la sensibilité était de 60% (IC : 30–90), au seuil fournisseur de 80 pg/mL. Dans l'analyse des facteurs de confusions, en analyse univariée, et parmi les facteurs confondants spécifiquement étudiés, seule l'albumine était associée à un BDG \geq 80 pg/mL ($p = 0,004$). En multivariée, seuls la TBSA et le diabète étaient indépendamment associés à un BDG \geq 80 pg/mL ($p < 0,001$ et $p = 0,021$, respectivement).

Conclusion. La faible sensibilité du BDG semblait insuffisante pour aider à l'arrêt des traitements préemptifs, tout comme sa spécificité médiocre n'encourageait pas son utilisation comme marqueur diagnostique systématique. Le seul facteur fortement associé à une élévation du BDG était la TBSA, ce qui complique d'autant plus l'interprétation de ce marqueur chez le brûlé sévère. Ce travail de thèse a contribué à l'arrêt du dosage diagnostique systématique du BDG dans le centre de traitement des brûlés du CHU de Lille.

Abstract

Background. Invasive fungal infections (IFI) are a serious complication of severe burns, and their diagnosis is often difficult. Serum (1,3)- β -D-glucan (BDG) could be a promising marker, but its performances in burn patients are scarcely studied, due to many factors that can lead to false-positive results. We therefore evaluated the performance of BDG in a severe burns population and the factors that may be associated with false-positive BDG results.

Method. We conducted a retrospective single-center study from 2018 to 2023. Patients were classified according to the absence of IFI (NoIFI), the presence of proven or probable IFI (PFI), or possible IFI (pFI). A BDG value was selected for each patient and used for the diagnostic study. For NoIFI, this was the maximum value of BDG during the stay. For PFI and pFI, this was the BDG value closest to the diagnosis of IFI. Diagnostic performance was then evaluated by determining ROC curves and establishing thresholds optimized by the Youden index. Confounding factors were studied using binary logistic regression.

Results. 186 patients were included in our analysis, with 152 NoIFI, 15 PFI and 19 pFI. The median body surface area (TBSA) was 15% [IQR: 8; 26]. At the optimised threshold of 126 pg/mL, the sensitivity of BDG was 67% (CI: 40–87) and a specificity of 81% (CI: 74–86). At the supplier threshold of 80 pg/mL, sensitivity was 73% (CI: 47–93) and specificity was 64% (CI: 57–71). Including only invasive candidiasis, sensitivity was 60% (CI: 30–90), at the manufacturer's threshold of 80 pg/mL. In the analysis of confounding factors, in univariate analysis, and among the confounding factors specifically studied, only albumin was associated with a BDG \geq 80 pg/mL ($p = 0.004$). In multivariate, only TBSA and diabetes were independently associated with a BDG \geq 80 pg/mL ($p < 0.001$ and $p = 0.021$, respectively).

Conclusion. The low sensitivity of BDG appeared insufficient to help discontinue pre-emptive treatments, and its poor specificity did not encourage its use as a systematic diagnostic marker. The only factor strongly associated with an elevation of BDG was TBSA, which further complicates the interpretation of this marker in severely burned patients. This thesis work contributed to the discontinuation of the systematic diagnostic assay of BDG in the burn care centre of Lille University Hospital.

Introduction

Infections fongiques chez le brûlé

Les brûlures sont responsables d'environ 100 000 décès annuels dans le monde, et environ 400 décès par an en France (1,2). Les infections représentent l'une des principales complications chez le brûlé sévère (3), et la première cause de décès (4,5). La rupture étendue de la barrière cutanée, la présence de zones mal vascularisées ou nécrotiques forment un terrain propice à la colonisation microbienne. Ces vulnérabilités peuvent ensuite conduire à une infection locale de la lésion voire secondairement à des complications plus sévères telles qu'une bactériémie ou fongémie (BSI) associée ou non à un état de choc septique. À cette susceptibilité locale vient s'ajouter, chez le brûlé sévère, une susceptibilité infectieuse systémique. L'état de choc, la réponse inflammatoire excessive et l'hypermétabolisme initiaux vont induire un état d'immunosuppression post-agressive qui, conjointement aux autres agressions telles que les ruptures cutanées, les chirurgies d'exérèse, ainsi que les cathéters, expliquent la forte incidence des infections liées aux soins ou opportunistes chez ces patients (6).

Les infections fongiques invasives (IFI) représentent un poids notable dans ces infections. Elles sont peu fréquentes dans une population de brûlés hospitalisés tout venant. Deux études américaines publiées à la fin des années 2010 retrouvaient une prévalence entre 2 et 3% (7,8). Deux études récentes s'intéressant aux BSI, retrouvait que la part des fongémies sur l'ensemble des BSI était de 3 à 4% (9,10). Cependant, la prévalence des IFI augmente avec la sévérité et l'étendue des brûlures. Une étude réalisée par Horvath *et al.* en 2008, a inclus 2651 patients atteints de brûlures thermiques hospitalisés dans un centre de traitement des brûlés à Houston (Texas, États-Unis). Au total, 54 (2%) patients présentaient une infection fongique prouvée de la lésion brûlée confirmée par étude histopathologique. Pour une surface cutanée brûlée (TBSA) entre 30 et 60% et une TBSA supérieure à 60%, la prévalence des infections fongiques était respectivement de 6.7% et 24%, contre 0.001% si la TBSA était inférieure à 30% (7). La présence

d'une IFI était un facteur indépendant de mortalité, avec un odds-ratio ajusté de 8,16 (95%IC : 3,65–18,70). Plus récemment, Dudoignon *et al.*, ont effectué une étude sur 276 patients brûlés avec une TBSA d'au moins 15% (11). Plus de 30% des patients ont développé une IFI prouvée ou probable, et 16% une IFI possible. La mortalité toutes causes au cours du séjour doublait chez les patients ayant présentés une IFI prouvée ou probable (35%) comparativement aux patients non infectés (15%). Enfin, dans une série autopsique de patients décédés de brûlures, publiée en 2008, la mortalité attribuée aux IFI était de 14% (12).

La sévérité de la présentation clinique et l'augmentation de la TBSA ($\geq 15\%$) ont donc un impact sur la prévalence des IFI du patient brûlé. Une détection et un traitement rapide de ces infections pourrait améliorer leur pronostic (13,14). Cependant leur diagnostic est souvent difficile. Premièrement par l'absence de critères diagnostiques consensuels. En effet, comme illustré par les deux études précédemment citées, les critères diagnostiques des IFI peuvent varier (7,11). Les recommandations de l'organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer et du groupe d'étude des mycoses (EORTC/MSG) ne citent pas les brûlures dans les critères d'hôte des IFI probables (15). De même, les études épidémiologiques menées sur l'ensemble des infections fongiques ne font pas figurer les brûlés sévères dans leurs catégories de patients à risque (16,17). Du fait de cette absence de prise en compte des brûlés dans l'étude générale des IFI, il n'existe actuellement pas de recommandations spécifiques pour le diagnostic des IFI dans les populations de brûlés. Deuxièmement, au niveau clinique, dans les infections des lésions de brûlures, les signes infectieux ne permettent souvent pas de faire la différence entre surinfection bactérienne, fongique ou coinfections. Troisièmement, au niveau microbiologique, l'incubation prolongée et le manque de sensibilité sont des écueils majeurs pour l'identification d'agents fongiques par méthodes conventionnelles (18). Plus récemment, les méthodes de biologie moléculaire ont montré une meilleure sensibilité, mais présentent une spécificité moindre lorsqu'elles sont réalisées sur le tissu lésé, ne pouvant différencier colonisation et infection (19). Ces méthodes ont montré leur utilité pour la détection de surinfections à *Mucorales* lorsqu'elles

sont utilisées dans le sérum (20,21). Cependant, elles ne permettent qu'une identification limitée à certains genres de *Mucorales*.

(1,3)- β -D-glucane : un nouvel espoir ?

Le (1,3)- β -D-glucane (BDG) est un composant de la paroi de nombreux champignons pathogènes de l'homme, à l'exception notable des *Mucorales* (22). Depuis plusieurs années, la mesure de la concentration sérique du BDG a été développée, afin de servir comme biomarqueur diagnostique des IFI dans les populations sévèrement immunodéprimés et/ou neutropéniques. La performance de ce biomarqueur est toutefois variable du fait de sa présence au sein de nombreux champignons et de facteurs responsables de réactions faussement positives (23). Le BDG, produit par de nombreuses espèces de champignons, mais aussi de plantes et d'algues, est très présent dans l'environnement. Certains médicaments ou dispositifs médicaux sont susceptibles de contenir des concentrations significatives de BDG, du fait de l'utilisation de matériaux biologiques contenant du BDG au cours de la préparation de ces produits (24). Les produits concernés sont principalement l'albumine, les immunoglobulines polyvalentes, les poches de nutrition parentérale, et les compresses stériles appliquées sur les brûlures (25). Enfin, la performance diagnostique est influencée par l'évaluation de la cinétique du BDG sur plusieurs prélèvements successifs (26).

Son efficacité dans une population de brûlés sévères est peu étudiée. L'état de choc initial, la présence de brûlures et tout particulièrement de brûlures étendues (TBSA \geq 15%), la perfusion d'albumine humaine concentrée peuvent être une source d'élévation de la concentration sérique du BDG (27). Différentes études ont montré les faibles performances diagnostiques du BDG dans les populations de soins critiques (28,29). Ces éléments rendaient ce marqueur peu prometteur pour le diagnostic d'IFI dans les populations brûlées.

Toutefois, de nombreuses études ont été menées en utilisant le seuil de positivité établi par le fournisseur. Devant la présence de multiples facteurs susceptibles de provoquer une élévation

du BDG chez les brûlés, nous avons émis l'hypothèse qu'une adaptation du seuil pourrait améliorer les performances diagnostiques de ce marqueur, qui demeure l'un des seuls outils diagnostiques disponibles au laboratoire.

Nous avons donc conduit une étude diagnostique rétrospective monocentrique dans une population de patients brûlés hospitalisés au centre de traitement des brûlés (CTB) du CHU de Lille, afin d'évaluer les performances diagnostiques du BDG en utilisant le seuil de positivité établi par le fournisseur et un second seuil optimisé sur notre population. De plus, nous avons étudié les facteurs susceptibles d'expliquer la présence de facteurs de fausse positivité du BDG au sein de cette population.

Materials and methods

Patients and setting

This retrospective diagnostic study took place in Lille University Hospital critically ill burn centre, consisting of an 8-bed critical care unit. In the critical care unit, a weekly screening strategy is carried out with serum or plasma *Mucorales* qPCR (MPCR), serum BDG, serum galactomannan, and *Candida* spp. colonisation screening.

Participants were included if, from January 1, 2018, to March 26, 2023, they were hospitalized in Lille University Hospital critically ill burn centre and had at least one serum BDG measured. Participants were identified retrospectively using laboratory's medical software.

Participants were excluded if they were minors, prisoners, pregnant, transferred to/or from another burn care centre, or not hospitalised for burns.

IFI classification

There are no currently appropriate or published guidelines for IFI diagnosis in the critically ill burn population. The previous definitions were based on historical publications with histological descriptions and adapted from The European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group (EORTC/MSG) guidelines (15,30,31). In this study, we have classified patients using two previously published classifications.

For invasive mold infections (IMI), our criteria were adapted from Dudoignon *et al.* (11). Patients were classified as probable IMI if they had 2 consecutive serum MPCR with same genus, one serum MPCR and one skin biopsy positive with matching fungal genus, or suggestive lesions with two different skins biopsies with positive culture for molds with matching fungal species. *Aspergillus* spp. PCR was not performed routinely in our center.

For invasive candidiasis (IC), we used 2019 EORTC criteria (15). Patients were classified as proven IFI if they had a positive culture to a *Candida* spp. isolated from a sterile site. They were classified as probable IFI if they had suggestive lesions of invasive burns infections and two different skins biopsies positives for a *Candida* spp. in culture. Finally, they were classified as possible IFI if they had a clinical suspicion of IC, without documentation, and were started on appropriate empirical antifungal therapy for at least 7 days, or until death, as recommended in selected situations (32). According to these criteria, patients were classified into four diagnostic categories, detailed in **Table 1**: proven and probable IFI (PFI), possible IFI (pFI), no IFI, and undetermined. Patients classified as undetermined were excluded from statistical analyses.

Table 1. Participants classification method.	
Proven IFI	
Fungemia	❖ Any blood culture positive for <i>Candida</i> spp. or yeasts
Fungal osteoarticular infection	❖ Any positive culture on surgical bone biopsy or synovial liquid.
Probable IFI	
Mucormycosis (one criteria must be met)	❖ ≥ 2 consecutive positive serum MPCR with same genus. ❖ One positive serum MPCR and one skin biopsy positive culture and matching fungal genus. ❖ ≥ 2 positives <i>Mucorales</i> cultures of same species from two different skin biopsies with suggestive lesions.
Other fungal burn infection (FBI) (all criteria must be met)	❖ ≥ 2 positives cultures of skin biopsy, with the same fungal species or pathology showing invasive filaments ❖ Suggestive lesions
Possible IFI	
(all criteria must be met)	❖ Introduction of treatment with echinocandin or liposomal amphotericin B (L-AmB). ❖ In the context of persistent fever on broad-spectrum antibiotics or sepsis/septic shock. ❖ Treatment continued for at least 7 days or until death.
No IFI	
Patient discharged alive	❖ No antifungal treatment during stay, or duration of treatment < 7 days
Patient deceased	❖ No antifungal treatment and no mycological documentation to classify the patient in another category.
Undetermined	
	❖ Participant not corresponding to any of the above definition.

IFI, invasive fungal infection; PCR, polymerase chain reaction; MPCR, Mucorales PCR.

Test methods

Fungitell Assay (FA) (Associates of Cape Cod, Inc., Falmouth, MA, USA) were performed according to the manufacturer's instructions for use. For FA, a vial of standard glucan was reconstituted with a volume of LAL [Limulus Amebocyte Lysate] Reagent Water (LRW) to reach the required working concentration of a 100 pg/mL solution. Successive dilutions were made to obtain a standard range of concentrations from 100 pg/mL to 6.25 pg/mL. A volume of 25 µL of each dilution was used to perform the standard curve. A 25 µL volume of LRW was added in duplicate as a negative control. A 5 µL volume of serum was distributed in each plate well, then 20 µL of alkaline pre-treatment solution was added. The plate was shaken for 10 seconds to ensure the homogeneity of well contents, then incubated for 10 minutes at 37°C. The Fungitell® reagent was reconstituted by adding equivalent volumes of LRW and Pyrosol reconstitution buffer. A volume of 100 µL of Fungitell® reagent was added to each well, then the mean rate of change in optical density at 405 nm for each sample was read over 40 minutes at 37°C, and unknowns were interpolated from a standard curve. The manufacturer's thresholds were considered: a BDG value < 60 pg/mL is considered negative, a value between 60 and 79 pg/mL is considered intermediate and a value ≥ 80 pg/mL is considered positive.

As most of our patients had several measurements of BDG during their stay, several key values were selected for each patient, summarized in **Table 2**. Firstly, the maximum value of BDG for each patient was named BD-Max. Secondly, one value was selected for diagnostic performances evaluation, and named BD-Diag. For patients without IFI, the selected value was the maximum value (BD-Max) attained during hospitalization. For patients classified as proven, probable, or possible IFI, the selected BDG value was the nearest in the 7 days before the initiation of antifungal therapy, and if not present, the nearest overall. For each patient, if available, we reported the BDG value preceding and succeeding the BD-Diag, respectively named BD-Prev and BD-Post. BD-Max was also reported as its value may be different from BD-Diag for patients with PFI/pFI.

Table 2. Method of selection of BDG values.		
Type of BDG value	Case classification	Selected BDG value
BD-Max	All	Maximum value of BDG.
BD-Diag	No IFI	BD-Max
	PFI/pFI	The nearest in the 7 days before the initiation of antifungal therapy, and if not present, the nearest overall.
BD-Prev	All	BDG preceding BD-Diag
BD-Post	All	BDG succeeding BD-Diag

IFI, invasive fungal infection; PFI, proven or probable IFI; pFI, possible IFI

Data collection

Laboratory tests and culture results were provided by a data extraction from the laboratory's medical software. Demographic data, medical history, initial assessment and following clinical course were obtained from the patient's electronic medical record. Baux score, abbreviated burn severity index (ABSI) and simplified acute physiology score (IGS II) were also collected (33–35). The Wallace rule of nines was used to calculate TBSA, considering 2nd and 3rd degree burns. Mechanical ventilation and norepinephrine use were considered if more than 24 hours. Inhalation injury was reported present following the criteria for inhalation injury from ABSI.

Use of serum albumin, parenteral nutrition, and surgical procedures, known to give false-positive BDG results, were considered if done in the 7 days preceding the BD-Diag. Artificial derm use was added as potential false positive factor, although no data are currently available. *Candida* spp. colonisation screening was done by mycological swabs cultures of nose, throat, skin and urine, and was reported positive if 2 or more sites were colonised during the stay (36). Patients without mycological swabs cultures from at least 2 sites sent to the laboratory were considered as missing data.

Statistical analysis

Descriptive statistics were calculated globally and for each diagnostic category. Continuous variables were presented as median and interquartile range, and categorical variables as

frequencies. Interquartile ranges were computed using the second definition described by Hyndman and Fan (37).

For our main analysis, we included only participants with a PFI, as positive for reference standard, and participants without IFI, as negative for reference standard. We then performed a ROC curve analysis to evaluate the BDG performance for the IFI diagnosis. We reported sensitivity (Se), specificity (Sp), positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) for the optimal threshold, established by Youden's index (38,39), and for the manufacturer's threshold of 80 pg/mL.

Given the uncertainty of our reference standard, we performed sensitivity analysis. Firstly, by including participants with a pFI amongst the positive for reference standard. Secondly, by selecting only participants with severe burns (TBSA \geq 15%) following the criteria used in Dudoignon *et al.* (11).

For the study of confounding factors, we included only participants without IFI, separating them in two categories according to the value of BD-Diag. We used the manufacturer threshold of \geq 80 pg/mL. Confounding factors, demographic and baseline characteristics were then compared between the two groups in univariate analysis using logistic regression. Variables that were shown to be different between the two groups were then added to a multivariable logistic regression model to determine if any of the aforementioned factors were independently associated with BDG elevation. Abbreviated burn severity index (ABSI) and Baux scores were excluded from the multivariate analysis to avoid collinearity with TBSA. Statistical analysis and graphics were performed using RStudio fitted with R for Windows 4.4.2. and packages tidyverse, gtsummary, pROC and MASS.

Ethics statement

This study was conducted according to French regulations regarding the retrospective analysis of medical records, and did not require ethical approval. Data collection was performed according to local regulations regarding the processing of personal data and received approval from the Data Protection Officer of our institution (Ref DEC24-175). Written information and non-opposition form were sent to participants.

Results

General characteristics

During the 5 years study period, serum BDG level was measured in 214 patients hospitalized in the critically ill burn centre (**Figure 1**). Following exclusion criteria, 197 patients were further included for analysis. Regarding diagnostic criteria, 15 patients were classified as proven/probable IFI, 19 patients as possible IFI, and 152 patients had no IFI. We were unable to classify 11 patients. Characteristics of these patients are shown in **Appendix 1**.

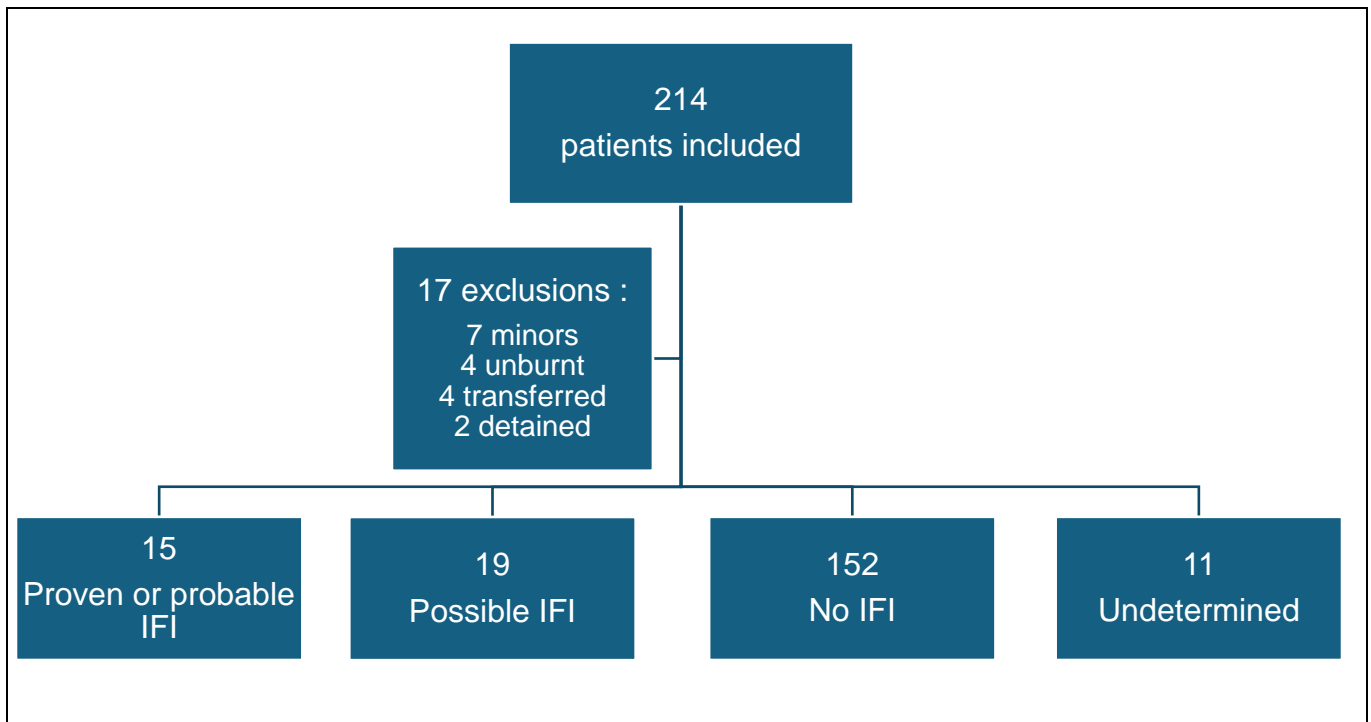


Figure 1. Flowchart of the study.

IFI, invasive fungal infection

General characteristics of our patients are summarized in **Table 3**. Median age was 55 [IQR: 40; 70] years, 124 (66.6%) patients were men, and the median BMI was 26 [IQR: 23; 31] kg/m². Patients with at least one comorbidity were 116 (62.3%). Main comorbidities were psychiatric disorders (20.4%), neurological disorders (17.2%), cardiovascular diseases (17.2%), diabetes (16.1%) and alcohol or drug abuse (14%). Only 2 patients were immunocompromised, being

under immunosuppressive treatment for auto-inflammatory diseases, both classified in the probable diagnostic category. No patient presented with neutropenia (ANC < 500 cells/ μ L) during their stay.

Median TBSA was 15% [IQR: 8; 26] and 112 (56.9%) patients had a TBSA of 15% or more. Thermal burns were the main cause of burns, 38 (19.3%) participants being burnt by indoor fire, 19 (9.6%) by immolation, and 123 (62.4%) by other thermal injuries. Median length of stay was 43 [IQR: 21; 66] days, and 32 (16.2%) participants died during their stay.

Main differences between groups were related to disease severity. Patients with PFI had a greater burns severity, with a median TBSA of 40% [IQR: 30; 70], and an ABSI score of 10 [9; 12], and a greater overall severity with an IGS II score of 53 [45; 72] and a mortality rate of 46.7% (n = 7). Patients in the pFI diagnostic category were also more severe with a median TBSA of 30% [15; 35], a median ABSI score of 8 [7; 9], an IGS II score or 43 [33; 67] and 9 (47.4%) deaths. Overall, amongst our 32 deceased patients, 21.8% had a PFI and 28.1% a pFI.

Table 3. Demographics and baseline characteristics.

Characteristics	Overall n = 186	No IFI n = 152	Proven/ Probable n = 15	Possible n = 19	p- value	q- value ²
Demographic characteristics						
Sex, female	62 (33.3%)	52 (34.2%)	4 (26.7%)	6 (31.6%)	>0.9 ³	>0.9
Age, years	55 [40; 70]	57 [39; 72]	48 [30; 56]	59 [52; 68]	0.2 ⁴	>0.9
BMI [§] , kg/m ²	26 [23; 31]	26 [22; 30]	26 [23; 30]	31 [26; 35]	0.032 ⁴	0.8
Comorbidities						
No comorbidities	70 (37.6%)	60 (39.5%)	4 (26.7%)	6 (31.6%)	0.5 ³	>0.9
Alcohol or drug use	26 (14%)	23 (15.1%)	2 (13.3%)	1 (5.3%)	0.6 ³	>0.9
Psychiatric	38 (20.4%)	27 (17.8%)	7 (46.7%)	4 (21.1%)	0.039 ³	>0.9
Neurological	32 (17.2%)	25 (16.4%)	4 (26.7%)	3 (15.8%)	0.6 ³	>0.9
Cardiac	32 (17.2%)	25 (16.4%)	3 (20%)	4 (21.1%)	0.7 ³	>0.9
Diabetes	30 (16.1%)	23 (15.1%)	3 (20%)	4 (21.1%)	0.6 ³	>0.9
Respiratory	17 (9.1%)	14 (9.2%)	0	3 (15.8%)	0.4 ³	>0.9
Immunodeficiency	2 (1.1%)	0	0	2 (10.5%)	0.016 ³	0.4
Other	21 (11.3%)	16 (10.5%)	1 (6.7%)	4 (21.1%)	0.4 ³	>0.9
Baseline characteristics						
TBSA, %	15 [8; 26]	14 [7; 20]	40 [30; 70]	30 [15; 35]	<0.001 ⁴	<0.001
TBSA ≥ 15%	104 (55.9%)	74 (48.7%)	15 (100%)	15 (78.9%)	<0.001 ³	<0.001
3rd degree burns	104 (55.9%)	74 (48.7%)	13 (86.7%)	17 (89.5%)	<0.001 ³	0.002
Smoke inhalation	38 (20.4%)	19 (12.5%)	11 (73.3%)	8 (42.1%)	<0.001 ³	<0.001
Type of burn injury					0.040 ³	>0.9
Immolation	17 (9.1%)	11 (7.2%)	2 (13.3%)	4 (21.1%)		
House Fire	37 (19.9%)	24 (15.8%)	8 (53.3%)	5 (26.3%)		
Other thermal burns	115 (61.8%)	101 (66.4%)	5 (33.3%)	9 (47.4%)		
Chemical	6 (3.2%)	6 (3.9%)	0	0		
Electric	8 (4.3%)	7 (4.6%)	0	1 (5.3%)		
Unknown	3 (1.6%)	3 (2%)	0	0		
Severity score at admission						
IGS II	29 [20; 49]	26 [18; 40]	53 [45; 72]	43 [33; 67]	<0.001 ⁴	<0.001
Baux	78 [61; 89]	74 [55; 87]	89 [81; 111]	89 [81; 98]	<0.001 ⁴	<0.001
ABSI	6 [5; 8]	6 [5; 7]	10 [9; 12]	8 [7; 9]	<0.001 ⁴	<0.001
Clinical course						
Length of stay, days	42 [21; 62]	38 [20; 56]	77 [38; 132]	58 [20; 86]	<0.001 ⁴	0.010
Norepinephrine	72 (38.7%)	41 (27%)	14 (93.3%)	17 (89.5%)	<0.001 ³	<0.001
Norepinephrine duration [†] , days	14 [7; 25]	9 [4; 15]	34 [19; 61]	21 [13; 25]	<0.001 ⁴	<0.001
Mechanical ventilation	63 (33.9%)	35 (23%)	13 (86.7%)	15 (78.9%)	<0.001 ³	<0.001
MV duration [‡] , days	21 [8; 38]	11 [3; 27]	60 [28; 70]	23 [14; 33]	<0.001 ⁴	0.003
Death	30 (16.1%)	14 (9.2%)	7 (46.7%)	9 (47.4%)	<0.001 ³	<0.001

§ Data was available for 129 patients; † 72 patients; ‡ 63 patients.

²Bonferroni correction for multiple testing, ³Fisher's exact test, ⁴Kruskal-Wallis rank sum test

BMI, body mass index; TBSA, total body surface area; IGS II, simplified acute physiology score (SAPS II); ABSI, abbreviated burn severity index; MV, mechanical ventilation.

Characteristics of the different IFI

As summarized in **Table 4**, for the 15 patients diagnosed with proven/probable IFI, ten patients (66.7%) were documented with *Candida* spp. in culture. Seven from blood culture (BC), one from bone biopsy culture, and two from several cutaneous biopsies' cultures. *Candida parapsilosis* was the main *Candida* species identified, in 5 patients, followed by *Candida albicans* in 4 patients and *Candida glabrata* in 2 patients. Five (33.3%) patients were documented with agents of the *Mucorales* order, identified by MPCR. Three patients were positive with the *Mucor/Rhizopus* spp. target, two with the *Lichteimia* spp. target. One patient from the latter group also had a cutaneous biopsy positive in culture. Among patients with a mucormycosis, one had a co-infection with *Candida parapsilosis* documented on two skin biopsies cultures, and a second had ≥ 2 skins biopsies cultures positives for *Aspergillus fumigatus*, *C. parapsilosis* and *Fusarium* spp. Among patients with IC, one patient had a co-infection with *A. fumigatus* documented on two skin biopsies, and one patient had a co-infection with *C. parapsilosis* and *C. glabrata*.

Table 4. Type and treatment of IFI.		
Characteristic	Proven/Probable n = 15	Possible n = 19
<i>Type of proven infection</i>		
BSI	7 (46.7%)	—
FBI	2 (13.3%)	—
Mucormycosis	5 (33.3%)	—
Osteoarticular infection	1 (6.7%)	—
<i>Type of suspected infection</i>		
Invasive candidiasis	—	18 (94.7%)
Mucormycosis	—	1 (5.3%)
<i>Antifungal therapy</i>		
L-AmB	6 (40%)	1 (5.3%)
Caspofungin	9 (60%)	18 (94.7%)
<i>D1 of therapy</i> §	17 [15; 53]	22 [8; 33]
<i>Treatment duration, days</i>	19 [13; 30]	9 [6; 15]

§, days from admission; BSI, bloodstream infection; FBI, fungal burn infection; L-AmB, liposomal amphotericin B

All patients with *Mucorales* infection, and one patient with a *Candida* spp. infection, were treated by L-AmB. Other patients were all treated with caspofungin. Amongst those with possible IFI, 18 (94.7%) were started with caspofungin for suspected IC, 7 of which having a multiple site of *Candida* spp. colonisation. Only 1 (5.3%) patient followed a L-AmB regimen for a suspected mucormycosis. Antifungal treatment was initiated on a median of 20 [IQR: 12; 34] days after admission. Median duration of therapy was 14 [7; 19] days.

Test results

Median BD-Diag was 63 [IQR: 21; 130] pg/mL. Distribution of BD-Diag along with BD-Prev and BD-Post are shown in **Figure 2**. In the NoIFI group, median BD-Diag was 51 [14; 110] pg/mL, in PFI 143 [77; 440] pg/mL and in pFI 135 [89; 261] pg/mL. In patients with PFI or pFI, the BD-Diag was obtained, in median, 2 [0; 4] days before the start of antifungal therapy. Amongst patients in the PFI group, patients with an invasive wound mucormycosis (IWM) had a median BD-Diag of 182 [135; 746] pg/mL versus 124 [63; 157] pg/mL in patients with a *Candida* spp. infection. For patients with PFI or pFI, the highest value of BDG during their stay was respectively 439 [197; 1,332] and 204 [125; 346] pg/mL (**Table 5**).

Characteristic	No IFI n = 152	Proven/probable n = 15	Possible n = 19
BD-Diag, pg/mL	51 [14; 110]	143 [77; 440]	135 [89; 261]
Day of BD-Diag §	10 [5; 23]	19 [12; 52]	17 [7; 33]
Days from BD-Diag to ATF	—	-2 [-3; -1]	-2 [-4; 0]
BD-Prev, pg/mL ‡	25 [0; 53]	183 [143; 276]	109 [71; 167]
Day of BD-Prev †	7 [7; 14]	7 [7; 7]	7 [4; 7]
BD-Post, pg/mL ¶	34 [1; 69]	305 [72; 733]	96 [77; 177]
Day of BD-Post †	7 [7; 14]	7 [7; 7]	7 [7; 8]
BD-Max, pg/mL	—	439 [197; 1,332]	204 [125; 346]
Day of BD-Max §	—	36 [23; 57]	17 [4; 30]

§ from admission; † from day of BD-Diag; ‡ data was available for 47, 10 and 15 patients respectively; ¶ data was available for 64, 15 and 13 patients respectively. ATF, Antifungal therapy

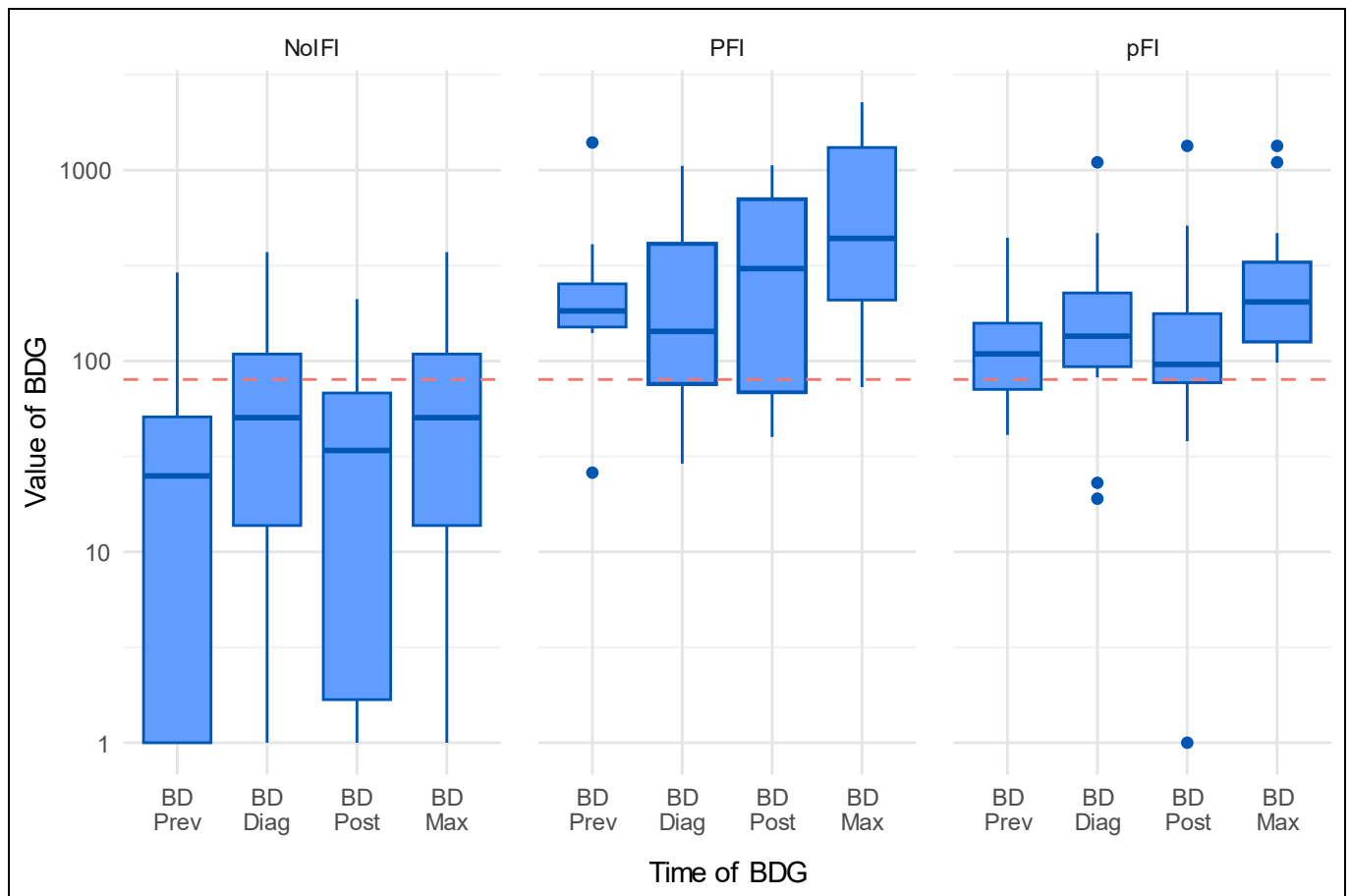


Figure 2. Boxplots showing median BDG values for each case classification.

BDG, (1,3)- β -D-glucan. Red line indicates the manufacturer's threshold of 80 pg/mL.

ROC curves are plotted in **Figure 3**. When considering only patients in the PFI category as cases and those without IFI as controls, the area under the ROC curve (AUC) was 79% (95% CI: 68–90), and the optimal BDG threshold calculated by Youden index was 126 pg/mL, with a sensitivity of 67% (CI: 40–87) and a specificity of 81% (CI: 74–86). All our false negative patients ($n = 5$) had a proven IFI with positive BC for *Candida sp* (**Appendix 4**). Using the manufacturer's threshold (80 pg/mL), sensitivity was 73% (CI: 47–93) and specificity was 64% (CI: 57–71). When excluding patients with Mucormycosis, sensitivity was 60% (CI: 30–90) (**Appendix 6**).

Regarding sensitivity analysis, when including PFI amongst the cases, BDG optimal threshold was lowered to 76 pg/mL, and sensitivity was 85% (CI: 74–97), while specificity was 64% (CI: 56–71). When including only patients with severe burns (TBSA $\geq 15\%$), diagnostic parameters were

not significantly altered. Summary of diagnostic parameters for main analysis and sensitivity analysis are in **Table 6**.

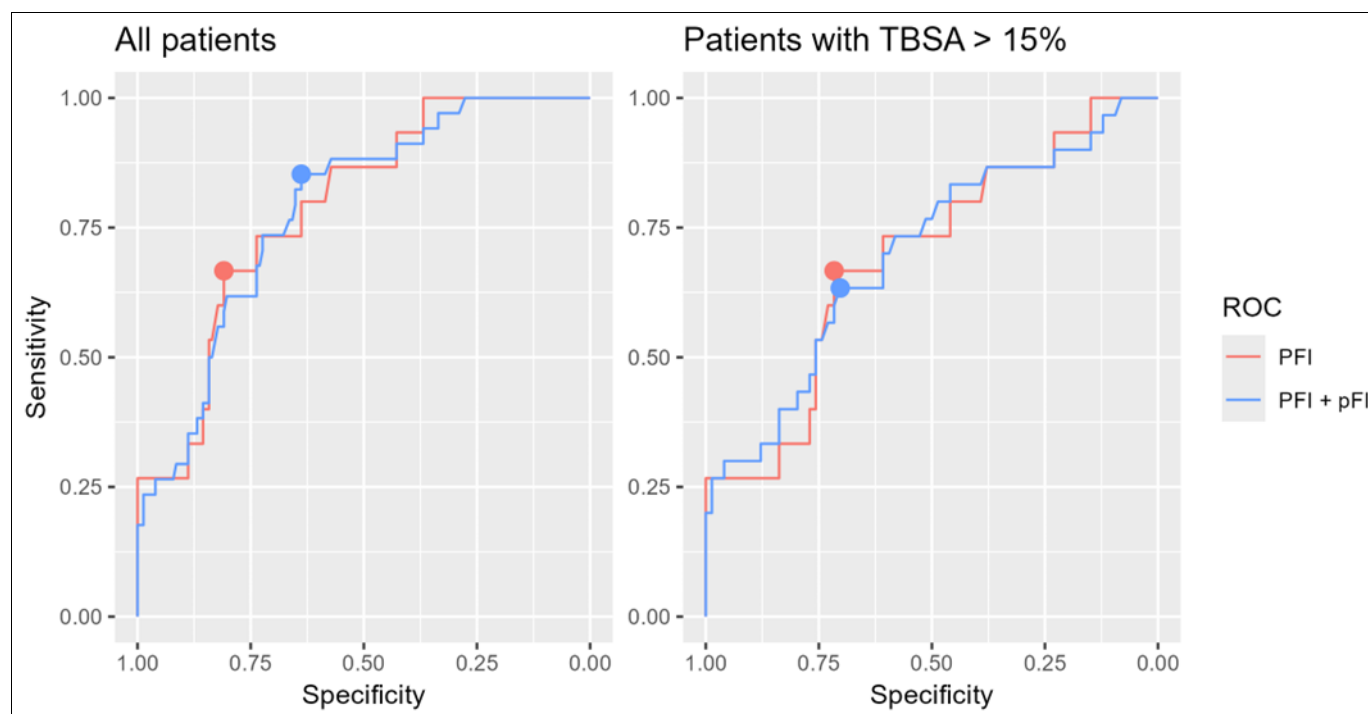


Figure 3. ROC curves of BD-Diag.

PFI: Proven/probable cases; pFI: Possible cases; Points on the graph (●) indicates the Youden index.

Table 6. Diagnostic parameters of BDG.

	Se ¹	Sp ¹	PPV ¹	NPV ¹	AUC ¹
All patients					
<i>Proven or probable IFI only</i>					79 (68–90)
Optimal threshold (126 pg/mL) ²	67 (40–87)	81 (74–86)	26	96	
Manufacturer's threshold (80 pg/mL)	73 (47–93)	64 (57–71)	17	96	
<i>Proven, probable or possible IFI</i>					78 (71–86)
Optimal threshold (76 pg/mL) ²	85 (74–97)	64 (56–71)	35	95	
Manufacturer's threshold (80 pg/mL)	82 (68–94)	64 (57–72)	34	94	
Only TBSA ≥ 15%					
<i>Proven or probable IFI only</i>					69 (54–85)
Optimal threshold (126 pg/mL) ²	67 (40–87)	72 (62–81)	32	91	
Manufacturer's threshold (80 pg/mL)	73 (47–93)	47 (36–58)	22	90	
<i>Provan, probable or possible IFI</i>					70 (58–81)
Optimal threshold (124 pg/mL) ²	63 (47–80)	69 (58–80)	46	83	
Manufacturer's threshold (80 pg/mL)	80 (67–93)	47 (35–58)	38	85	

¹All values are expressed as % (95% confidence interval); ²calculated by Youden index. Se, sensitivity; Sp, specificity; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; AUC, area under the curve; IFI, invasive fungal infection; TBSA, total body surface area;

Confusion factors

Only patients in the No IFI category are included in the results (**Table 7**). In the week preceding BD-Diag, 38 (25%) patients received serum albumin infusions, 32 (21,1%) were on parenteral nutrition, 33 (21.7%) underwent surgery and 6 (3.9%) were dressed using an artificial dermal matrix. Regarding *Candida* spp. colonisation, data was available for 63/152 patients (41,4%), and 17 (27%) patients were colonised.

In univariate analysis, albumin was associated with a BDG ≥ 80 pg/mL, with an odds ratio of 3.03 (CI: 1.43–6.54) and a p-value of 0.004, while parenteral nutrition, surgery, use of artificial derm, as well as *Candida* spp. colonization were not found associated with BDG elevation. Amongst comorbidities, diabetes was the only comorbidity associated with a BDG over 80 pg/mL, with an odds-ratio of 2.79 (CI: 1.14 – 7.05) and a p-value of 0.025. Severity scores were also associated with BDG elevation. IGS II, Baux and ABSI scores had an odds ratio of respectively 1.04 (CI: 1.01 – 1.06), 1.04 (CI; 1.02, 1.06) and 1.73 (CI: 1.36, 2.27), with p-values < 0.001 . Amongst burn description variables, TBSA was the only one associated with a BDG elevation, with an odds-ratio of 1.09 (CI: 1.05 – 1.13) and a p-value < 0.001 . Presence of a third degree (full thickness) burn or an inhalation injury, and burns by house fire, were not associated with a BDG elevation.

In multivariate analysis, albumin and IGS II were no longer shown to be associated with a BDG elevation over 80 pg/mL, while only diabetes and TBSA were independently associated with a BDG over 80 pg/mL, with an odds-ratio of 3.37 (CI: 1.21 – 9.70) with p-value 0.021, and 1.09 (CI: 1.05 – 1.14) with p-value < 0.001 , respectively.

Table 7. Estimation of effects of confusion factors on BD-Diag.

Characteristic	Distribution		Univariate analysis			Multivariate analysis		
	BDG < 80 pg/mL n = 98 ¹	BDG ≥ 80 pg/mL n = 54 ¹	OR ²	95% CI ²	p-value	OR ²	95% CI ²	p-value
Albumin	17 (17.3%)	21 (38.9%)	3.03	1.43–6.54	0.004	1.32	0.49–3.54	0.6
Parenteral nutrition	19 (19.4%)	13 (24.1%)	1.32	0.58–2.92	0.50			
Surgery	19 (19.4%)	14 (25.9%)	1.46	0.65–3.19	0.35			
Artificial derm	3 (3.1%)	3 (5.6%)	1.86	0.33–10.4	0.46			
Candida spp. Colonisation †	10 (27.8%)	7 (25.9%)	0.91	0.29–2.80	0.87			
Sexe, female	34 (34.7%)	18 (33.3%)	0.94	0.46–1.89	0.87			
Age, years	53 [36; 71]	60 [43; 75]	1.01	0.99–1.03	0.20			
BMI [§] , kg/m ²	25.5 [21.7; 29.7]	26.3 [22.9; 31.1]	1.04	0.98–1.12	0.20			
Alcohol or other drugs	16 (16.3%)	7 (13%)	0.76	0.28–1.93	0.58			
Psychiatric	17 (17.3%)	10 (18.5%)	1.08	0.44–2.53	0.86			
Neurologic	17 (17.3%)	8 (14.8%)	0.83	0.32–2.02	0.68			
Cardiovascular	15 (15.3%)	10 (18.5%)	1.26	0.51–3.01	0.61			
Pulmonary	9 (9.2%)	5 (9.3%)	1.01	0.30–3.09	0.99			
Diabetes	10 (10.2%)	13 (24.1%)	2.79	1.14–7.05	0.025	3.37	1.21–9.70	0.021
TBSA, %	10 [5; 16]	20 [14; 28]	1.09	1.05–1.13	<0.001	1.09	1.05–1.14	<0.001
3rd degree burns	44 (44.9%)	30 (55.6%)	1.53	0.79–3.01	0.21			
Smoke inhalation	13 (13.3%)	6 (11.1%)	0.82	0.27–2.21	0.70			
House fire	13 (13.3%)	11 (20.4%)	1.67	0.68–4.05	0.26			
IGS II	23 [15; 35]	30 [25; 49]	1.04	1.01–1.06	<0.001	1.03	1.00–1.06	0.053
Baux	69 [52; 81]	82 [69; 92]	1.04	1.02–1.06	<0.001			
ABSI	6 [5; 7]	7 [6; 8]	1.73	1.36–2.27	<0.001			
Length of stay, days	34 [16; 50]	49 [29; 68]	1.02	1.01–1.04	0.002	1.02	1.00–1.04	0.066
Norepinephrin	22 (22.4%)	19 (35.2%)	1.88	0.90–3.91	0.094			
Mechanical ventilation	21 (21.4%)	14 (25.9%)	1.28	0.58–2.78	0.53			
Norepinephrin duration, days	0 [0; 0]	0 [0; 4]	1.06	1.01–1.12	0.027	0.95	0.87–1.03	0.2
MV duration, days	0 [0; 0]	0 [0; 2]	1.02	1.00–1.06	0.10			
Death	7 (7.1%)	7 (13%)	1.94	0.63–5.97	0.24			

§ Data was available for 102 patients, † 63 patients. Multivariate model performances: Tjur's R² = 0.27; AIC = 167; BIC = 189.

¹Median [Q1; Q3]; n (%); ²OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval

BMI, body mass index; TBSA, total body surface area; IGS II, simplified acute physiology score (SAPS II); ABSI, abbreviated burn severity index; MV, mechanical ventilation

Discussion

Performance diagnostique du (1,3)- β -D-glucane

Dans notre cohorte, le seuil optimal de 126 pg/mL était associé à une sensibilité et une spécificité de 67% et 81% pour le diagnostic des PFI, respectivement. L'utilisation du seuil fournisseur (80 pg/mL) ne permettait pas d'obtenir une meilleure sensibilité. Les analyses secondaires effectuées n'ont pas permis d'obtenir de meilleures performances diagnostiques. En incluant uniquement les patients les plus susceptibles de développer une IFI (TBSA \geq 15%), les performances diagnostiques étaient peu modifiées, et l'aire sous la courbe n'était pas significativement différente. En incluant les pFI, l'analyse des performances diagnostiques montrait également une AUC non significativement différente. La sensibilité plus élevée observée dans cette situation est d'interprétation difficile. D'une part, compte tenu de l'incertitude diagnostique chez ces patients. D'autre part, car la classification de ces derniers dans cette catégorie reposant essentiellement sur le jugement du clinicien, qui a pu être influencé par les résultats du dosage du BDG, qui lui étaient accessibles.

Les données de la littérature sur les performances diagnostiques du BDG sont assez contrastées. Les performances du BDG semblent acceptables pour le diagnostic de la pneumocystose, en particulier chez les patients infectés par le VIH (40). Elles sont toutefois plus contrastées dans les aspergilloses invasives. Chez le patient immunodéprimé d'hématologie, la sensibilité et la spécificité sont de 60% (IC95% : 36–81) et 78% (IC : 71–85), respectivement. L'utilisation combinée du galactomannane semble améliorer les performances diagnostiques (26). Une méta-analyse publiée en 2020 (41) a retrouvé une sensibilité de 81% (IC : 75–86) et une spécificité de 64% (IC : 56–72%) du BDG pour le diagnostic des IC uniquement. La trop grande hétérogénéité des données pour les autres types d'IFI ne leur permettait pas de se prononcer. Une seconde méta-analyse s'intéressant spécifiquement aux patients de soins critiques à risque d'IC retrouvait

des performances similaires, avec une sensibilité de 81% (IC : 73–87) et une spécificité de 61% (IC : 46–75) (42).

Concernant spécifiquement les patients brûlés, seules trois études ont été précédemment publiées dans la littérature à ce sujet. Une première étude publiée par Blyth *et al.* en 2013 a rétrospectivement inclus 53 patients avec une TBSA médiane de 29%, pour lesquels un dosage sérique de BDG a été effectué avec le test FA (43). Au cours de l'hospitalisation, 81% des patients présentaient un taux sérique supérieur à 80 pg/mL, mais le faible nombre d'IFI diagnostiquées (n = 1) ne leur ont pas permis de calculer les performances diagnostiques du test. Une seconde étude a été publiée par Kaita *et al.* en 2019 et s'intéressait seulement aux candidémies (44). Au total, 51 patients avaient été inclus, avec une TBSA médiane de 38%. Seuls 10/51 patients (19.6%) présentaient une candidémie. En utilisant le test Wako (Fujifilm Wako Chemicals, Richmond, VA, USA) avec un seuil optimisé de 40 pg/mL, les auteurs obtenaient une sensibilité de 100% et une spécificité de 95%. Au seuil fournisseur de 11 pg/mL, la spécificité diminuait à 68%. Enfin une troisième étude, publiée par Lee *et al.* en 2021 a inclus 86 patients, dont 11 présentaient une IC prouvée, probable ou possible (45). Utilisant le test FA, l'AUC était à 0.66 (IC95% : 0.51-0.80), et avec un seuil optimisé à 124.7 pg/mL, la sensibilité et la spécificité étaient de 59% et 81%, respectivement. Au seuil fournisseur de 80 pg/mL, la sensibilité et la spécificité étaient de 91% et 41%, respectivement. Ces valeurs sont éloignées de celles retrouvées dans notre étude, puisqu'en incluant uniquement les patients présentant une IC (n = 10), la sensibilité était de 60%, au seuil de 80 pg/mL (**Appendix 6**).

Comme les auteurs des différentes méta-analyses précédemment citées l'ont signalé, les différentes études réalisées sur les performances du BDG montrent une grande hétérogénéité, et les quelques études menées chez les brûlés ne font pas exception. En utilisant le seuil fournisseur de 80 pg/mL, la sensibilité est comparable avec les données disponibles chez le patient de soins critiques. La spécificité a tendance à être moins bonne bien que ce ne soit pas significatif.

L'utilisation du BDG comme biomarqueur a été proposée par un groupe de travail ESICM/ESCMID en 2019 (46). Lorsqu'un traitement antifongique probabiliste est débuté chez un patient présentant un sepsis avec un risque élevé d'IC, la mesure d'un taux sérique de BDG < 80 pg/mL permettrait d'arrêter précocement le traitement. L'absence de différence significative entre les performances diagnostiques que nous avons mesurées et celles retrouvées chez les patients de soins critiques tout venant pourrait être des arguments pour étendre cette proposition aux patients brûlés. Cette proposition est toutefois contestable (28). Au vu de la sensibilité modérée du BDG, et considérant la gravité des IFI, cela conduirait à interrompre à tort le traitement antifongique chez 20 à 30% des patients présentant une IC. L'arrêt ne doit donc pas reposer uniquement sur ce seul paramètre, qui peut faire partie de la décision, y compris dans le groupe pFI.

Facteurs influençant le (1,3)- β -D-glucane

Dans notre étude, notre analyse multivariée a pu mettre en évidence deux facteurs indépendamment associés à une élévation du BDG. Premièrement, l'augmentation de la surface cutanée brûlée est fortement corrélée à la positivité du BDG, avec un odds-ratio de 1.09 pour une augmentation de 1% de la TBSA. Cette constatation est conforme aux résultats des précédentes études (27,43). Cette forte association est possiblement en lien avec une utilisation plus importante de compresses stériles avec l'augmentation de la surface brûlée. En effet, nous avons observé des taux > 500 pg/mL en effectuant la mesure de BDG sur deux lots différents de compresses stériles (données non montrées).

Deuxièmement, la présence d'un diabète était également indépendamment associée à une élévation du BDG. Cette association est très peu décrite dans la littérature. Une étude portant sur les facteurs associés à l'élévation du BDG chez les patients atteints de mucoviscidose a retrouvé une association entre diabète et élévation de BDG, avec un BDG médian qui doublait, de 30 pg/mL à 75 pg/mL environ (47). L'hypothèse des auteurs était que les patients atteints de diabète

présentaient une perméabilité épithéliale augmentée au niveau intestinal, liée à une inflammation chronique du tube digestif. Toutefois une seconde étude publiée dans une population similaire de patients atteints de mucoviscidose n'a pas mis en évidence cette association (48). À notre connaissance, aucune autre étude n'a montré d'association entre élévation du BDG et présence d'un diabète.

Dans notre étude, aucun des facteurs de confusion n'était indépendamment associé à une élévation du BDG. En analyse univariée, seule l'albumine était associée avec une élévation du BDG. Les perfusions d'albumine ont été décrites comme possible source de faux-positifs du BDG car les membranes de filtration utilisées pour la purification de l'albumine sont produites à partir de produits végétaux contenant du BDG. Cependant le taux de BDG contenu dans les flacons est variable en fonction de l'albumine utilisée, ce qui peut expliquer que nous n'ayons pas obtenu les mêmes résultats que ceux de Lo Cascio *et al.*(49,50). Le fait que l'albumine soit associée à une élévation du BDG uniquement dans l'analyse univariée est probablement expliquée par le fait que les patients les plus sévères et avec les TBSA les plus élevées sont aussi ceux qui reçoivent le plus d'albumine. Les autres facteurs de confusion étudiés n'étaient pas associés avec une élévation du BDG dans notre étude. Cependant les faibles effectifs de patients, particulièrement pour l'utilisation des dermes artificiels, étaient peut-être insuffisants pour mettre en évidence une différence statistiquement significative. Les dosages de BDG réalisés sur derme artificiel n'ont pas montré d'augmentation *in vitro* (données non montrées).

Dans notre étude, les patients présentant une mucormycose invasive présentaient tous un BDG élevé, supérieur à 125 pg/mL (**Appendix 4**). Ce résultat peut s'expliquer par le fait que nos patients brûlés atteints de mucormycose avaient tous des TBSA élevées, avec une TBSA médiane de 71% [35 ; 85] et par la forte prévalence des coinfections, qui concernaient 2 (40%) de nos patients. Enfin, quand bien même les champignons de l'ordre des *Mucorales* ne produisent que de faibles quantité de BDG, certaines espèces seraient susceptibles de produire

des quantités détectables de BDG, comme cela a été conjecturé pour l'espèce *Rhizopus oryzae* (51).

Portée de l'étude

Notre étude est à ce jour la plus grande cohorte rétrospective s'intéressant aux performances diagnostiques du BDG chez le patient brûlé, et la seule à inclure l'ensemble des IFI. Notre cohorte de patients brûlés présente des données socio-démographiques et une sévérité comparable aux cohortes récemment publiées. Notre prévalence des IFI à 8% est relativement comparable aux précédentes séries publiées portant sur des patients hospitalisés pour brûlures (7,9). En revanche, notre cohorte ne comporte aucune infection liée au genre *Aspergillus*, si ce n'est deux co-infections probables. Cette sous-représentation pourrait s'expliquer par l'absence de suivi hebdomadaire par qPCR spécifique d'*A. fumigatus* sur sérum comme cela est réalisé dans d'autres centres ou par des différences d'écologie fongique locale (11). La faible survenue d'infections aspergillaires ne permet donc pas de conclure sur les infections invasives à moisissures. De plus le dosage du BDG n'est pas recommandé pour le diagnostic des infections à *Mucorales*.

La faible prévalence des IFI dans notre cohorte, avec 8% de PFI et 10% de pFI, limite la précision de nos mesures de performances diagnostiques, en particulier la sensibilité. La VPN élevée obtenue est également fortement liée à la faible prévalence observée, plus qu'à une bonne sensibilité du test.

Bien que notre étude soit rétrospective, les détails fournis dans les dossiers médicaux, accompagné de l'analyse des résultats biologiques et l'historique de prescription et d'administration des médicaments, nous ont permis de collecter l'essentiel de nos données avec fiabilité avec un faible nombre de données manquantes. La classification de patients dans la catégorie « indéterminée » était essentiellement liée à des patients ayant reçu un traitement

antifongique, sans qu'il ne soit possible de les inclure dans une des catégories, et non pas à des renseignements insuffisants dans les dossiers médicaux.

Le fait que le dosage du BDG était accessible aux cliniciens, et parfois utilisé pour guider le traitement, a pu altérer nos résultats, particulièrement pour les pFI, tandis que les critères pour les PFI étaient relativement objectifs et indépendants de la décision clinique.

Dans notre étude, nous avons utilisé le test FA, qui est le plus communément utilisé en Europe et en Amérique du Nord. Toutefois, de nombreux autres tests sont commercialisés avec des réactifs et des méthodes de détection différentes, induisant des seuils de positivité et des performances diagnostiques variables (41).

Conclusion

Notre étude a montré que le dosage du BDG chez le brûlé présentait des performances diagnostiques semblables à celles retrouvées dans la littérature pour les patients de soins critiques tout venant. Toutefois, la faible sensibilité du BDG ne plaide pas pour son utilisation pour guider les arrêts précoces dans le cadre de traitements préemptifs, tout comme sa spécificité médiocre n'encourage pas son utilisation comme marqueur diagnostique systématique. Ce travail de thèse a contribué à l'arrêt du dosage systématique de BDG dans le service de CTB du CHU de Lille.

Références

1. Yakupu A, Zhang J, Dong W, Song F, Dong J, Lu S. The epidemiological characteristic and trends of burns globally. *BMC Public Health*. 22 août 2022;22(1):1596.
2. Paget LM, Thélot B. Les victimes de brûlures hospitalisées en France métropolitaine en 2014 et évolution depuis 2009 [Internet]. Saint-Maurice: Santé Publique France; 2018 [cité 26 nov 2024] p. 12. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/traumatismes/brulures/les-victimes-de-brulures-hospitalisees-en-france-metropolitaine-en-2014-et-evolution-depuis-2009>
3. Abarca L, Guilabert P, Martin N, Usúa G, Barret JP, Colomina MJ. Epidemiology and mortality in patients hospitalized for burns in Catalonia, Spain. *Sci Rep*. 1 sept 2023;13(1):14364.
4. Krishnan P, Frew Q, Green A, Martin R, Dziewulski P. Cause of death and correlation with autopsy findings in burns patients. *Burns J Int Soc Burn Inj*. juin 2013;39(4):583-8.
5. Sharma BR, Harish D, Singh VP, Bangar S. Septicemia as a cause of death in burns: an autopsy study. *Burns J Int Soc Burn Inj*. août 2006;32(5):545-9.
6. Zhang P, Zou B, Liou YC, Huang C. The pathogenesis and diagnosis of sepsis post burn injury. *Burns Trauma*. 4 févr 2021;9:tkaa047.
7. Horvath EE, Murray CK, Vaughan GM, Chung KK, Hospenthal DR, Wade CE, et al. Fungal wound infection (not colonization) is independently associated with mortality in burn patients. *Ann Surg*. juin 2007;245(6):978-85.
8. Ballard J, Edelman L, Saffle J, Sheridan R, Kagan R, Bracco D, et al. Positive fungal cultures in burn patients: a multicenter review. *J Burn Care Res Off Publ Am Burn Assoc*. 2008;29(1):213-21.
9. Petit H, de Tymowski C, Dudoignon E, Liberge M, Donay JL, Chaussard M, et al. Epidemiology and Outcomes of Bloodstream Infections in Patients in a Burns Intensive Care Unit: An 8-Year Retrospective Study. *Open Forum Infect Dis*. avr 2025;12(4):ofaf151.
10. Hu Y, Li D, Xu L, Hu Y, Sang Y, Zhang G, et al. Epidemiology and outcomes of bloodstream infections in severe burn patients: a six-year retrospective study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 30 juin 2021;10(1):98.
11. Dudoignon E, Chevret S, Tsague S, Hamane S, Chaouat M, Plaud B, et al. Risk Factors and Outcome Associated With Fungal Infections in Patients With Severe Burn Injury: 10-year Retrospective IFI-BURN Study. *Clin Infect Dis*. 15 sept 2024;79(3):682-9.
12. Murray CK, Loo FL, Hospenthal DR, Cancio LC, Jones JA, Kim SH, et al. Incidence of systemic fungal infection and related mortality following severe burns. *Burns*. 1 déc 2008;34(8):1108-12.

13. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* juin 2012;54(12):1739-46.
14. Cornely OA, Lass-Flörl C, Lagrou K, Arsic-Arsenijevic V, Hoenigl M. Improving outcome of fungal diseases - Guiding experts and patients towards excellence. *Mycoses.* juill 2017;60(7):420-5.
15. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 5 déc 2019;71(6):1367-76.
16. Bitar D, Lortholary O, Le Strat Y, Nicolau J, Coignard B, Tattevin P, et al. Population-Based Analysis of Invasive Fungal Infections, France, 2001–2010. *Emerg Infect Dis.* juill 2014;20(7):1149-55.
17. Bretagne S, Sitbon K, Desnos-Ollivier M, Garcia-Hermoso D, Letscher-Bru V, Cassaing S, et al. Active Surveillance Program to Increase Awareness on Invasive Fungal Diseases: the French RESSIF Network (2012 to 2018). *mBio.* 2022;13(3):e00920-22.
18. Baker J, Denning DW. The SSS revolution in fungal diagnostics: speed, simplicity and sensitivity. *Br Med Bull.* 16 juin 2023;147(1):62-78.
19. Jenks JD, White PL, Kidd SE, Goshia T, Fraley SI, Hoenigl M, et al. An update on current and novel molecular diagnostics for the diagnosis of invasive fungal infections. *Expert Rev Mol Diagn.* 2023;23(12):1135-52.
20. Legrand M, Gits-Muselli M, Boutin L, Garcia-Hermoso D, Maurel V, Soussi S, et al. Detection of Circulating Mucorales DNA in Critically Ill Burn Patients: Preliminary Report of a Screening Strategy for Early Diagnosis and Treatment. *Clin Infect Dis.* 15 nov 2016;63(10):1312-7.
21. Brown L, Tschiderer L, Alanio A, Barnes RA, Chen SCA, Cogliati M, et al. The diagnosis of mucormycosis by PCR in patients at risk: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* mars 2025;81:103115.
22. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, Vazquez J, Pappas PG, Saeki F, et al. Multicenter Clinical Evaluation of the (1→3) β -D-Glucan Assay as an Aid to Diagnosis of Fungal Infections in Humans. *Clin Infect Dis.* 1 sept 2005;41(5):654-9.
23. White PL. Developments in Fungal Serology. *Curr Fungal Infect Rep.* 13 avr 2023;1-12.
24. Finkelman MA. Specificity Influences in (1→3)- β -d-Glucan-Supported Diagnosis of Invasive Fungal Disease. *J Fungi Basel Switz.* 29 déc 2020;7(1):14.
25. Kanamori H, Kanemitsu K, Miyasaka T, Ameku K, Endo S, Aoyagi T, et al. Measurement of (1-3)-beta-D-glucan derived from different gauze types. *Tohoku J Exp Med.* févr 2009;217(2):117-21.

26. Furfaro E, Giacobbe DR, Del Bono V, Signori A, Guolo F, Minetto P, et al. Performance of serum (1,3)- β -d-glucan screening for the diagnosis of invasive aspergillosis in neutropenic patients with haematological malignancies. *Mycoses*. sept 2018;61(9):650-5.
27. Shupp JW, Petraitiene R, Jaskille AD, Pavlovich AR, Matt SE, Nguyen DT, et al. Early serum (1 \rightarrow 3)- β -D-glucan levels in patients with burn injury. *Mycoses*. mai 2012;55(3):224-7.
28. Rouzé A, Estella Á, Timsit JF. Is (1,3)- β -D-glucan useless to guide antifungal therapy in ICU? *Intensive Care Med*. juill 2022;48(7):930-2.
29. Bloos F, Held J, Kluge S, Simon P, Kogelmann K, de Heer G, et al. (1 \rightarrow 3)- β -D-Glucan-guided antifungal therapy in adults with sepsis: the CandiSep randomized clinical trial. *Intensive Care Med*. juill 2022;48(7):865-75.
30. Pruitt J, McManus AT, Kim SH, Goodwin CW. Burn Wound Infections: Current Status. *World J Surg*. 1 févr 1998;22(2):135-45.
31. Pruskowski KA, Mitchell TA, Kiley JL, Wellington T, Britton GW, Cancio LC. Diagnosis and Management of Invasive Fungal Wound Infections in Burn Patients. *Eur Burn J*. déc 2021;2(4):168-83.
32. Greenhalgh DG, Hill DM, Burmeister DM, Gus EI, Cleland H, Padiglione A, et al. Surviving Sepsis After Burn Campaign. *Burns*. 1 nov 2023;49(7):1487-524.
33. Baux S. Contribution à l'étude du traitement local des brûlures thermiques étendues. 1961. 175 p.
34. Tobiasen J, Hiebert JM, Edlich RF. The abbreviated burn severity index. *Ann Emerg Med*. mai 1982;11(5):260-2.
35. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 22 déc 1993;270(24):2957-63.
36. Eggimann P, Pittet D. Candida colonization index and subsequent infection in critically ill surgical patients: 20 years later. *Intensive Care Med*. oct 2014;40(10):1429-48.
37. Hyndman RJ, and Fan Y. Sample Quantiles in Statistical Packages. *Am Stat*. 1 nov 1996;50(4):361-5.
38. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950;3(1):32-5.
39. Peirce CS. The Numerical Measure of the Success of Predictions. *Science*. 14 nov 1884;ns-4(93):453-4.
40. Lee TC, Prosty CJ, Mappin-Kasirer B, McDonald EG. Optimizing use of the (1-3)- β -D-glucan assay for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *CMI Commun [Internet]*. 1 mars 2025 [cité 28 avr 2025];2(1). Disponible sur: [https://www.cmi-comms.com/article/S2950-5909\(25\)00003-4/fulltext](https://www.cmi-comms.com/article/S2950-5909(25)00003-4/fulltext)

41. White SK, Schmidt RL, Walker BS, Hanson KE. (1→3)-β-D-glucan testing for the detection of invasive fungal infections in immunocompromised or critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev.* 21 juill 2020;7(7):CD009833.
42. Haydour Q, Hage CA, Carmona EM, Epelbaum O, Evans SE, Gabe LM, et al. Diagnosis of Fungal Infections. A Systematic Review and Meta-Analysis Supporting American Thoracic Society Practice Guideline. *Ann Am Thorac Soc.* sept 2019;16(9):1179-88.
43. Blyth DM, Chung KK, Cancio LC, King BT, Murray CK. Clinical utility of fungal screening assays in adults with severe burns. *Burns J Int Soc Burn Inj.* mai 2013;39(3):413-9.
44. Kaita Y, Tarui T, Otsu A, Tanaka Y, Suzuki J, Yoshikawa K, et al. The Clinical Significance of Serum 1,3-β-D-Glucan For the Diagnosis of Candidemia in Severe Burn Patients. *J Burn Care Res Off Publ Am Burn Assoc.* 1 janv 2019;40(1):104-6.
45. Lee N, Kym D. Clinical Usefulness of Serum (1,3)-β-D-glucan to predict invasive candidiasis in patients with severe burn trauma. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi.* févr 2022;55(1):138-46.
46. Martin-Loeches I, Antonelli M, Cuenca-Estrella M, Dimopoulos G, Einav S, De Waele JJ, et al. ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 1 juin 2019;45(6):789-805.
47. Rautemaa V, Green HD, Jones AM, Rautemaa-Richardson R. High level of β-(1,3)-d-glucan antigenaemia in cystic fibrosis in the absence of invasive fungal disease. *Diagn Microbiol Infect Dis.* août 2017;88(4):316-21.
48. Träger J, Melichar VO, Meyer R, Rauh M, Bogdan C, Held J. Serum (1→3)-β-D-glucan and galactomannan levels in patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med.* 27 mars 2018;18(1):52.
49. Lo Cascio G, Koncan R, Stringari G, Russo A, Azzini A, Ugolini A, et al. Interference of confounding factors on the use of (1,3)-beta-D-glucan in the diagnosis of invasive candidiasis in the intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* févr 2015;34(2):357-65.
50. Nakae H, Tomida K, Kikuya Y, Okuyama M, Igarashi T. Comparison of quality of human serum albumin preparations in two pharmaceutical products. *Acute Med Surg.* juill 2017;4(3):251-4.
51. Kontoyiannis DP. A Potential Explanation of a Positive Serum β-Glucan Assay in Mucormycosis. *Open Forum Infect Dis.* 8 déc 2016;3(4):ofw209.

Appendixes

Appendix 1. General characteristics of case classification « Undetermined ».	39
Appendix 2. Characteristics by psychiatric comorbidities.	40
Appendix 3. Characteristics by type of burn injury.	41
Appendix 4. BDG by case classification, split by values of interest.	42
Appendix 5. ROC curves of BD-Diag when excluding Mucormycosis.	42
Appendix 6. Diagnostic parameters of BDG when excluding Mucormycosis.	42
Appendix 7. Characteristics by case classification, with IC and mucormycosis split.	43

Appendix 1. General characteristics of case classification « Undetermined ».

Characteristic	n = 11¹
Sexe, female	6 (54.5%)
Age, years	58 [52; 67]
BMI [‡] , kg/m ²	27.8 [26.0; 29.4]
No comorbidities	4 (36.4%)
Alcohol or other drugs	1 (9.1%)
Psychiatric	4 (36.4%)
Neurologic	3 (27.3%)
Cardiovascular	0
Diabetes	1 (9.1%)
Pulmonary	1 (9.1%)
Immunodeficiency	0
Others	0
TBSA, %	17 [13; 41]
TBSA \geq 15%	8 (72.7%)
3rd degree burns	10 (90.9%)
Smoke inhalation	3 (27.3%)
Type of burn injury	
Immolation	2 (18.2%)
House fire	1 (9.1%)
Other thermal burns	8 (72.7%)
IGS II	35 [25; 54]
Baux	77 [73; 104]
ABSI	8 [7; 9]
Length of stay, days	68 [52; 85]
Norepinephrin	7 (63.6%)
Norepinephrin duration, days	17 [11; 33]
Mechanical ventilation	6 (54.5%)
MV duration, days	37 [24; 66]
Death	2 (18.2%)
BD-Max, pg/mL	183 [40; 451]
Day of BD-Max	30 [22; 40]
BD-Prev [‡] , pg/mL	192 [107; 281]
Day of BD-Prev [‡]	7 [7; 7]
BD-Post [†] , pg/mL	90 [25; 319]
Day of BD-Post [†]	7.00 [7; 7]
Albumin	7 (63.6%)
Parenteral nutrition	5 (45.5%)
Surgery	3 (27.3%)
Artificial derm	0
Candida spp. colonisation [‡]	5 (55.6%)

¹n (%); Median [Q1; Q3]

[‡] data was available for 9 patients, [†] 10 patients

Appendix 2. Characteristics by psychiatric comorbidities.

Characteristic	No n = 148 ¹	Yes n = 38 ¹
Case classification		
No IFI	125 (84.5%)	27 (71.1%)
PFI	8 (5.4%)	7 (18.4%)
pFI	15 (10.1%)	4 (10.5%)
Sexe, female	47 (31.8%)	15 (39.5%)
Age, years	58 [39; 72]	51 [45; 64]
BMI [§] , kg/m ²	26 [22; 31]	27 [24; 30]
No comorbidities	70 (47.3%)	0 (0%)
Alcohol or other drugs	17 (11.5%)	9 (23.7%)
Neurologic	26 (17.6%)	6 (15.8%)
Cardiovascular	29 (19.6%)	3 (7.9%)
Diabetes	25 (16.9%)	5 (13.2%)
Pulmonary	13 (8.8%)	4 (10.5%)
Immunodeficiency	1 (0.7%)	1 (2.6%)
Others	18 (12.2%)	3 (7.9%)
TBSA, %	15 [8; 25]	17 [9; 30]
TBSA \geq 15%	80 (54.1%)	24 (63.2%)
3rd degree burns	78 (52.7%)	26 (68.4%)
Smoke inhalation	26 (17.6%)	12 (31.6%)
Type of burn injury		
Chemical	6 (4.1%)	0
Electric	7 (4.7%)	1 (2.6%)
Immolation	5 (3.4%)	12 (31.6%)
House fire	26 (17.6%)	11 (28.9%)
Unknown	2 (1.4%)	1 (2.6%)
Other thermal burns	102 (68.9%)	13 (34.2%)
IGS II	28 [19; 46]	29 [24; 58]
Baux	78 [61; 90]	76 [60; 85]
ABSI	6 [5; 8]	7 [5; 9]
Length of stay, days	38 [18; 59]	58 [32; 75]
Norepinephrin	55 (37.2%)	17 (44.7%)
Norepinephrin duration, days	13 [5; 24]	17 [12; 32]
Mechanical ventilation	46 (31.1%)	17 (44.7%)
MV duration, days	15 [7; 27]	40 [21; 65]
Death	24 (16.2%)	6 (15.8%)
BD-Max, pg/mL	59 [19; 125]	80 [45; 145]
Day of BD-Max	11 [5; 23]	17 [7; 31]
BD-Prev [‡] , pg/mL	43 [1; 86]	140 [45; 276]
Day of BD-Prev [‡]	7 [7; 14]	7 [7; 7]
BD-Post [†] , pg/mL	49 [6; 112]	56 [32; 258]
Day of BD-Post [†]	7 [7; 8]	7.0 [7; 11]
Albumin	50 (33.8%)	15 (39.5%)
Parenteral nutrition	41 (27.7%)	9 (23.7%)
Surgery	33 (22.3%)	16 (42.1%)
Artificial derm	3 (2%)	3 (7.9%)
Candida spp. colonisation [‡]	25 (35.2%)	10 (50%)

¹n (%); Median [Q1; Q3]

[§] data was available for 129 patients, [‡] 72 patients, [†] 92 patients

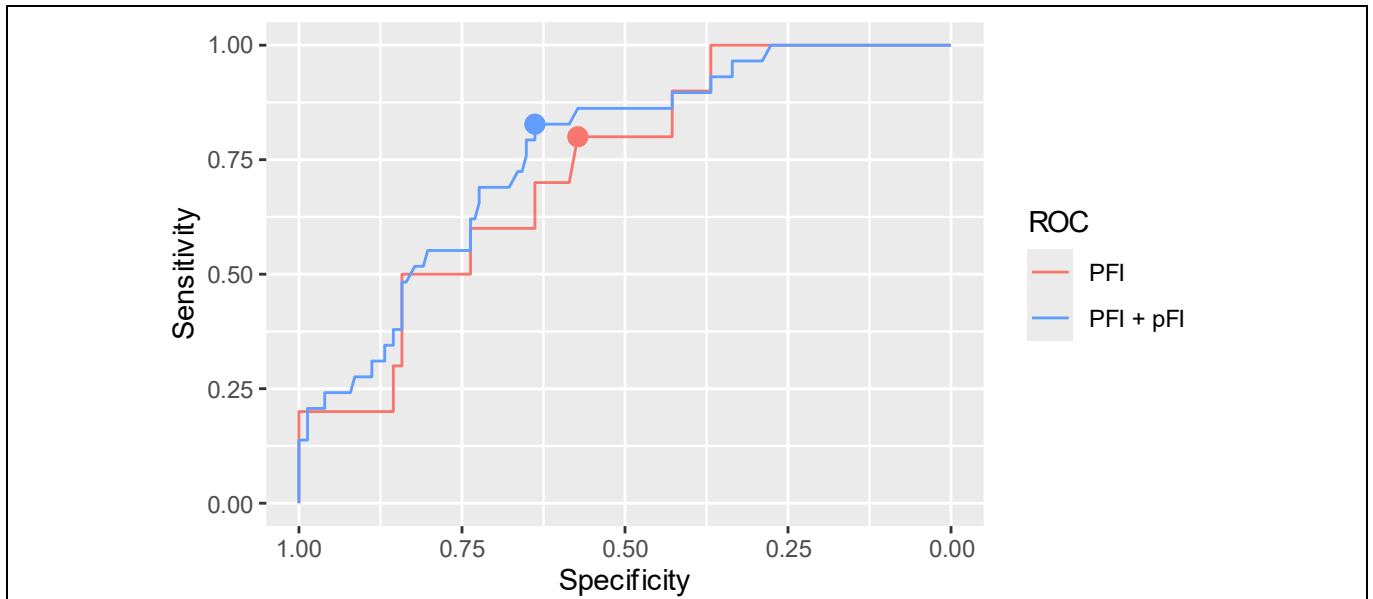
Appendix 3. Characteristics by type of burn injury.				
Characteristic	Immolation n = 17¹	House fire n = 37¹	Others n = 17¹	Thermal n = 115¹
Case classification				
No IFI	11 (64.7%)	24 (64.9%)	16 (94.1%)	101 (87.8%)
PFI	2 (11.8%)	8 (21.6%)	0	5 (4.3%)
pFI	4 (23.5%)	5 (13.5%)	1 (5.9%)	9 (7.8%)
Sexe, female	9 (52.9%)	7 (18.9%)	1 (5.9%)	45 (39.1%)
Age, years	45 [38; 49]	57 [43; 64]	37 [31; 52]	60 [45; 75]
BMI [§] , kg/m ²	29 [26; 32]	26 [23; 28]	25 [22; 27]	26 [23; 31]
No comorbidities	2 (11.8%)	10 (27%)	11 (64.7%)	47 (40.9%)
Alcohol or other drugs	2 (11.8%)	9 (24.3%)	3 (17.6%)	12 (10.4%)
Psychiatric	12 (70.6%)	11 (29.7%)	2 (11.8%)	13 (11.3%)
Neurologic	1 (5.9%)	7 (18.9%)	1 (5.9%)	23 (20%)
Cardiovascular	1 (5.9%)	3 (8.1%)	1 (5.9%)	27 (23.5%)
Diabetes	2 (11.8%)	5 (13.5%)	0	23 (20%)
Pulmonary	3 (17.6%)	5 (13.5%)	0	9 (7.8%)
Immunodeficiency	1 (5.9%)	0	0	1 (0.9%)
Others	1 (5.9%)	4 (10.8%)	1 (5.9%)	15 (13%)
TBSA, %	25 [15; 35]	24 [9; 40]	5 [3; 12]	15 [8; 20]
TBSA≥15%	15 (88.2%)	24 (64.9%)	4 (23.5%)	61 (53%)
3rd degree burns	15 (88.2%)	23 (62.2%)	10 (58.8%)	56 (48.7%)
Smoke inhalation	7 (41.2%)	25 (67.6%)	0	6 (5.2%)
IGS II	48 [28; 65]	49 [36; 62]	15 [10; 22]	27 [20; 38]
Baux	81 [62; 88]	78 [72; 92]	55 [36; 68]	79 [59; 90]
ABSI	8 [7; 9]	7 [6; 9]	5 [4; 5]	6 [5; 7]
Length of stay, days	54 [32; 71]	46 [19; 71]	30 [7; 51]	40 [21; 58]
Norepinephrin	11 (64.7%)	27 (73%)	4 (23.5%)	30 (26.1%)
Norepinephrin duration, days	21 [9; 32]	16 [6; 26]	5 [3; 14]	14 [8; 23]
Mechanical ventilation	11 (64.7%)	26 (70.3%)	4 (23.5%)	22 (19.1%)
MV duration, days	21 [15; 47]	21 [8; 47]	3 [3; 18]	20 [9; 28]
Death	5 (29.4%)	11 (29.7%)	0	14 (12.2%)
BD-Max, pg/mL	158 [89; 198]	89 [40; 143]	10 [4; 21]	58 [21; 117]
Day of BD-Max	21 [7; 27]	12 [7; 28]	10 [4; 19]	12 [5; 24]
BD-Prev †, pg/mL	85 [25; 279]	78 [26; 133]	1 [0; 39]	45 [8; 109]
Day of BD-Prev †	7 [4; 7]	7 [7; 7]	6.5 [5; 7]	7 [7; 14]
BD-Post †, pg/mL	89 [45; 305]	86 [51; 197]	8 [0; 27]	38 [2; 96]
Day of BD-Post †	7 [7; 7]	7 [7; 14]	7 [7; 10.5]	7 [7; 11]
Albumin	7 (41.2%)	22 (59.5%)	3 (17.6%)	33 (28.7%)
Parenteral nutrition	9 (52.9%)	16 (43.2%)	3 (17.6%)	22 (19.1%)
Surgery	7 (41.2%)	8 (21.6%)	4 (23.5%)	30 (26.1%)
Artificial derm	3 (17.6%)	0	0	3 (2.6%)
Candida spp. colonisation [‡]	8 (57.1%)	10 (45.5%)	0	17 (33.3%)

¹n (%); Median [Q1; Q3]. § data was available for 129 patients, ‡ 72 patients, † 92 patients, ‡ 91 patients

Appendix 4. BDG by case classification, split by values of interest.

Characteristic	IC n = 10 ¹	Mucormycosis n = 5 ¹	pFI n = 19 ¹	No IFI n = 152 ¹
BDG, pg/mL				
[0-59]	2 (20%)	0	2 (10.5%)	84 (55.3%)
[60-79]	2 (20%)	0	0	14 (9.2%)
[80-125]	1 (10%)	0	7 (36.8%)	25 (16.4%)
[126-∞]	5 (50%)	5 (100%)	10 (52.6%)	29 (19.1%)

¹n (%)



Appendix 5. ROC curves of BD-Diag when excluding Mucormycosis.

PFI: Proven/probable cases; pFI: Possible cases; Points on the graph (●) indicates the Youden index.

Appendix 6. Diagnostic parameters of BDG when excluding Mucormycosis.

	Se ¹	Sp ¹	AUC ¹
All patients			
<i>Proven or probable IFI only</i>			72 (58–87)
Optimal threshold (61 pg/mL) ²	80 (50–100)	57 (49–65)	
Manufacturer's threshold (80 pg/mL)	60 (30–90)	64 (57–72)	
<i>Proven, probable or possible IFI</i>			76 (68–85)
Optimal threshold (76 pg/mL) ²	83 (69–97)	64 (56–71)	
Manufacturer's threshold (80 pg/mL)	79 (62–93)	64 (57–72)	

¹All values are expressed as % (95% confidence interval); ²calculated by Youden index. Se, sensitivity; Sp, specificity; AUC, area under the curve; IFI, invasive fungal infection;

Appendix 7. Characteristics by case classification, with IC and mucormycosis split.

Characteristic	IC n = 10¹	Mucormycosis n = 5¹	pFI n = 19¹	NoIFI n = 152¹
Sexe, female	3 (30%)	1 (20%)	6 (31.6%)	52 (34.2%)
Age, years	50 [46; 56]	30 [28; 42]	59 [52; 68]	57 [39; 72]
BMI [§] , kg/m ²	28 [24; 41]	23 [21; 26]	31 [26; 35]	26 [22; 30]
No comorbidities	1 (10%)	3 (60%)	6 (31.6%)	60 (39.5%)
Alcohol or other drugs	2 (20%)	0	1 (5.3%)	23 (15.1%)
Psychiatric	6 (60%)	1 (20%)	4 (21.1%)	27 (17.8%)
Neurologic	2 (20%)	2 (40%)	3 (15.8%)	25 (16.4%)
Cardiovascular	2 (20%)	1 (20%)	4 (21.1%)	25 (16.4%)
Diabetes	2 (20%)	1 (20%)	4 (21.1%)	23 (15.1%)
Pulmonary	0	0	3 (15.8%)	14 (9.2%)
Immunodeficiency	0	0	2 (10.5%)	0
Others	0	1 (20%)	4 (21.1%)	16 (10.5%)
TBSA	39 [30; 45]	71 [35; 85]	30 [15; 35]	14 [7; 20]
TBSA≥15%	10 (100%)	5 (100%)	15 (78.9%)	74 (48.7%)
3rd degree burns	9 (90%)	4 (80%)	17 (89.5%)	74 (48.7%)
Smoke inhalation	8 (80%)	3 (60%)	8 (42.1%)	19 (12.5%)
Type of burn injury				
Chemical	0	0	0	6 (3.9%)
Electric	0	0	1 (5.3%)	7 (4.6%)
Immolation	1 (10%)	1 (20%)	4 (21.1%)	11 (7.2%)
House fire	5 (50%)	3 (60%)	5 (26.3%)	24 (15.8%)
Unknown	0	0	0	3 (2%)
Other thermal burns	4 (40%)	1 (20%)	9 (47.4%)	101 (66.4%)
IGS II	56 [45; 62]	53 [48; 72]	43 [33; 67]	26 [18; 40]
Baux	89 [81; 101]	99 [85; 115]	89 [81; 98]	74 [55; 87]
ABSI	9.50 [9; 11]	12 [9; 13]	8 [7; 9]	6 [5; 7]
Length of stay, days	88 [75; 132]	38 [19; 46]	58 [20; 86]	38 [20; 56]
Norepinephrin	9 (90%)	5 (100%)	17 (89.5%)	41 (27%)
Norepinephrin duration, days	35 [26; 64]	19 [17; 38]	21 [13; 25]	9 [4; 15]
Mechanical ventilation	9 (90%)	4 (80%)	15 (78.9%)	35 (23%)
MV duration, days	63 [32; 70]	29 [18; 83]	23 [14; 33]	11 [3; 27]
Death	4 (40%)	3 (60%)	9 (47.4%)	14 (9.2%)
Albumin	8 (80%)	4 (80%)	15 (78.9%)	38 (25%)
Parenteral nutrition	5 (50%)	3 (60%)	10 (52.6%)	32 (21.1%)
Surgery	8 (80%)	2 (40%)	6 (31.6%)	33 (21.7%)
Artificial derm	0	0	0	6 (3.9%)
Candida spp. colonisation ³	9 (100%)	2 (66.7%)	7 (43.8%)	17 (27%)

¹n (%); Median [Q1; Q3]. [§] data was available for 129 patients, ³ 91 patients

AUTEUR : Nom : DELACOSTE

Prénom : Hugo

Date de soutenance : 14 mai 2025

Titre de la thèse : Performance du (1,3)- β -D-glucane sérique pour le diagnostic des infections fongiques invasives chez le brûlé : étude rétrospective monocentrique au sein du Centre de Traitement des Brulés du CHU de Lille entre 2018 et 2023.

Thèse - Médecine - Lille 2025

Cadre de classement : Infectiologie - Mycologie

DES + FST/option : Maladies infectieuses & tropicales

Mots-clés : infections fongiques invasives, brûlés, (1,3)- β -D-glucane, candidose invasive

Résumé :

Contexte. Les infections fongiques invasives (IFI) sont une complication grave des brûlures sévères, et leur diagnostic est souvent difficile. Le (1,3)- β -D-glucane (BDG) sérique pourrait être un marqueur prometteur mais ses performances chez le brûlé sont peu étudiées, du fait de nombreux facteurs pouvant entraîner des résultats faussement positifs. Nous avons donc évalué les performances du BDG dans une population de brûlés sévères et les facteurs pouvant être associés à des résultats faussement positifs du BDG.

Méthode. Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique de 2018 à 2023. Les patients étaient classés selon l'absence d'IFI (NoIFI), la présence d'une IFI prouvée ou probable (PFI) ou une IFI possible (pFI). Une valeur de BDG était sélectionnée pour chaque patient et utilisée pour l'étude diagnostique. Pour les NoIFI, il s'agissait de la valeur maximale de BDG au cours du séjour. Pour les PFI et pFI, il s'agissait de la valeur de BDG la plus proche du diagnostic d'IFI. Les performances diagnostiques étaient ensuite évaluées par la détermination des courbes ROC et l'établissement de seuils optimisés par l'indice de Youden. Les facteurs confondants étaient étudiés selon une régression logistique binaire.

Résultats. 186 patients ont été inclus dans notre analyse, avec 152 NoIFI, 15 PFI et 19 pFI. La surface cutanée brûlée (TBSA) médiane était de 15% [EIQ : 8 ; 26]. Au seuil optimisé de 126 pg/mL, la sensibilité du BDG était de 67% (IC : 40–87) pour une spécificité à 81% (IC : 74–86). Au seuil fournisseur de 80 pg/mL, la sensibilité était de 73% (IC : 47–93) et la spécificité de 64% (IC : 57–71). En incluant uniquement les candidoses invasives, la sensibilité était de 60% (IC : 30–90), au seuil fournisseur de 80 pg/mL. Dans l'analyse des facteurs de confusions, en analyse univariée, et parmi les facteurs confondants spécifiquement étudiés, seule l'albumine était associée à un BDG \geq 80 pg/mL ($p = 0,004$). En multivariée, seuls la TBSA et le diabète étaient indépendamment associés à un BDG \geq 80 pg/mL ($p < 0,001$ et $p = 0,021$, respectivement).

Conclusion. La faible sensibilité du BDG semblait insuffisante pour aider à l'arrêt des traitements préemptifs, tout comme sa spécificité médiocre n'encourageait pas son utilisation comme marqueur diagnostique systématique. Le seul facteur fortement associé à une élévation du BDG était la TBSA, ce qui complique d'autant plus l'interprétation de ce marqueur chez le brûlé sévère. Ce travail de thèse a contribué à l'arrêt du dosage diagnostique systématique du BDG dans le centre de traitement des brûlés du CHU de Lille.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Éric KIPNIS

Assesseurs : Monsieur le Professeur Alexandre ALANIO
Monsieur le Docteur Mathieu JEANNE

Directeurs de thèse : Monsieur le Professeur Emmanuel FAURE
Monsieur le Docteur Camille CORDIER