

Université de Montréal

Le traumatisme crânien (TCC) léger et le multitraumatisme orthopédique comme facteurs de risque sur l'incidence d'ossification hétérotopique chez une population orthopédique: étude de dossiers

Par
Audrey Bellemare, 20075277

Unité académique Département de psychologie, Faculté des études supérieures et postdoctorales

Essai présenté par article en vue de l'obtention du grade de docteur en psychologie (D. Psy.),
option psychologie clinique (3-220-1-3)

Août 2022

© Audrey Bellemare, 2022

Université de Montréal

Unité académique : département de Psychologie, Faculté des Arts et Sciences

Cet essai (article) intitulé

Le traumatisme crânien (TCC) léger et le multitraumatisme orthopédique comme facteurs de risque sur l'incidence d'ossification hétérotopique chez une population orthopédique: étude de dossiers

Présenté par

Audrey Bellemare

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Élaine de Guise

Présidente-rapporteur

Louis De Beaumont

Directeur de recherche

Dominique Rouleau

Codirectrice

Caroline Arbour

Membre du jury

Résumé

Contexte théorique : L'ossification hétérotopique (OH), une formation osseuse anormale dans les tissus extra-squelettiques, est une complication post-fracture isolée d'un membre (FIM) provoquant des altérations fonctionnelles importantes qui ne peut être prévenue cliniquement. Les traumatismes crâniens (TCC) modérés/sévères sont connus comme facteurs de risque d'OH chez les patients orthopédiques (PO). De récentes études ont étudié le développement d'OH chez les patients ayant un TCC léger concomitant d'une fracture, ajoutant le TCC léger comme facteur de risque d'OH. À notre connaissance, aucune étude n'a étudié le TCC léger (TCCL) concomitant et le multitraumatisme orthopédique (MO; présence simultanée de plus d'une fracture) comme facteurs liés au développement de l'OH.

Objectif : L'objectif de cette étude était d'évaluer le TCC léger concomitant et le MO comme facteurs liés au développement d'OH chez une population orthopédique.

Méthodes : Cette étude rétrospective de dossiers incluant des patients ayant une FMI ou un MO avec/sans TCC léger concomitant, recrutés dans deux projets antérieurs menés à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (HSCM). Les patients ayant un TCC léger concomitant ont reçu leur diagnostic de TCC léger à l'urgence post-accident. Les participants orthopédiques retenus dans l'échantillon avaient obtenu un suivi de leur(s) fracture(s) d'au moins 45 jours post-accident. Une cohorte de patients orthopédiques avec/sans TCC léger concomitant, appariée selon l'âge, le sexe, le type de fracture et le nombre de fractures, a été utilisée pour contrôler le lien possible entre ces facteurs et le développement d'OH. La cueillette de données et l'appariement des participants ont été effectués par la chercheuse principale. Une analyse des radiographies à environ trois mois post-trauma chez 121 patients orthopédiques a été effectuée par quatre spécialistes (une chercheuse orthopédique [évaluateur 1] et trois médecins résidents [partageant la tâche de l'évaluateur 2]),

afin d'évaluer les signes d'OH autour du site des fractures. Les évaluateurs ont utilisé la classification de Toom (2005) pour diagnostiquer l'OH sur radiographie.

Résultats : L'échantillon comptait 121 patients (femmes = 58; âge moyen = 54,06) et a été divisé en quatre groupes (33 TCCL+FIM, 28TCCL+MO, 29FIM et 31MO) en fonction de la présence d'un TCC léger concomitant, puis de celle d'un multitraumatisme orthopédique. La présence d'OH était significativement plus élevée chez les 59 patients de l'échantillon ayant un multitraumatisme orthopédique ($X^2 = 4,30$, $p = 0,0381$), comparativement aux patients ayant un monotraumatisme orthopédique (avec ou sans TCC léger concomitant). La présence d'OH n'était pas significativement plus élevée chez les 61 patients de l'échantillon ayant subi un TCC léger concomitant d'un monotraumatisme ou d'un multitraumatisme orthopédique ($X^2 = 0,08$, $p = 0,77$).

Conclusions : La présence d'OH chez les patients orthopédiques avec ou sans TCC léger concomitant de l'échantillon serait significativement associée à la présence d'un multitraumatisme orthopédique (de plusieurs fractures simultanées) et ce, en contrôlant statistiquement des facteurs connus comme pouvant influencer le développement de l'OH. Des études ultérieures portant sur les facteurs de risque et les mécanismes pathophysiologiques de complications (p. ex., l'OH) chez des patients ayant subi des blessures traumatiques seraient pertinentes pour permettre de mieux comprendre les risques d'OH.

Mots-clés : traumatisme(s) orthopédique(s), traumatisme crânien léger (TCC léger), ossification hétérotopique, complications orthopédiques, douleur.

Abstract

Theoretical background: Heterotopic ossification (HO), an abnormal bone formation in extra-skeletal tissues, is a non-negligible complication that can occur following an isolated limb fracture (ILF) causing significant functional alterations and whose development cannot be prevented clinically. Moderate/severe traumatic brain or head injury (TBI) is known to be a risk factor for HO in polytrauma orthopedic (PO) patients (with multiple concurrent severe traumas). Recent studies have identified mild TBI as a risk factor for the development of HO in patients with isolated limb fracture (ILF). There are no studies to our knowledge that have investigated OH risks in patients who have sustained multiple orthopaedic injuries (MO) and concomitant mTBI.

Objective: The objective of this study was to evaluate concomitant mild TBI and orthopedic multitrauma as factors related to the development of HO.

Methods: This study was a retrospective chart review including patients with orthopedic monotrauma (one fracture) or orthopedic multitrauma (multiple fractures) with/without concomitant mild TBI recruited from two previous research projects conducted at a level 1 trauma hospital (Sacre-Cœur's Hospital). Patients with concomitant mild TBI with one or more fractures were diagnosed with mild TBI in the Hospital emergency department using the Glasgow Coma Scale. Orthopedic patients included in this study had to have benefited from a 45-day medical follow-up after their fracture(s). Next, a cohort of patients with one or more fractures with/without concomitant mTBI, matched for age, sex, fracture type, and number of fractures, was used to control for the possible association between known HO risk factors and the development of HO (age, sex, injury type, number of fractures). Data collection and participant matching were performed by an expert evaluator. Radiographs examination of fractured bones at approximately 3 months postinjury in 121 orthopedic patients was performed by four specialists including an

orthopedic surgeon/clinical researcher (performing the task of Assessor 1) and three orthopaedic surgeon residents (sharing the task of Assessor 2), to assess signs of HO around each patient's fracture site. The raters used a classification combining the Brooker and Della's Valle classifications proposed by Toom (2005) to diagnose signs of OH on radiography.

Results: The complete sample consisted of 121 patients (women = 58; mean age = 54.06) which was subdivided into four groups (33 mTBI+OM, 28mTMI+ILF, 29ILF, and 31OM) according to the presence/absence of a concomitant mild TCC and the presence/absence of orthopedic multitrauma. The frequency of HO detection was significantly higher among the 59 OM patients with/without concomitant mild TBI ($X^2 = 4.30$, $p = 0.04$) relative to ILF patients with/without concomitant mild TBI. The frequency of HO detection did not statistically differ between orthopaedic patients who had sustained a concomitant mild TBI relative to orthopaedic patients without concomitant mild TBI ($X^2 = 0.08$, $p = 0.77$).

Conclusions: These study findings suggest that patients with OM are significantly more at risk of exhibiting signs of HO than monotrauma orthopaedic patients. Further studies on the risk factors and pathophysiological mechanisms of HO in patients with traumatic injuries would be pertinent to further our understanding of HO risks.

Keywords: orthopedic trauma(s), mild traumatic brain injury (mTBI), heterotopic ossification, orthopedic complications, pain.

Liste des tableaux

Tableau 1. *Caractéristiques de l'échantillon total de l'étude*

Tableau 2. *Caractéristiques des groupes de l'échantillon par groupes*

Tableau 3. *Développement de l'OH en fonction de la présence du TCC léger concomitant*

Tableau 4. *Développement de l'OH en fonction de la présence du multitraumatisme orthopédique*

Tableau 5. *Recours à un traitement post-fracture de type chirurgical en fonction de la présence d'un multitraumatisme orthopédique*

Liste des sigles et abréviations

FIM : Fracture isolée d'un membre

GCS : *Glasgow Coma Scale* (Échelle de Glasgow)

OH : Ossification hétérotopique

MO : Multitraumatisme orthopédique

PACS : *Picture Archiving and Communication System*

TCC : traumatisme craniocérébral ou crânien

TCCL : traumatisme craniocérébral ou crânien léger

Remerciements

Merci à Louis de m'avoir initiée à la recherche clinique à Sacré-Cœur et d'avoir accepté de m'accompagner et de me guider durant mon parcours doctoral, même si ce dernier me forme en tant que future psychologue clinicienne auprès d'enfants et d'adolescents et non en tant que future neuropsychologue clinicienne et chercheure, ou encore en tant que médecin chercheure... Ce fut un plaisir et un honneur de travailler avec toi. Pour moi, tu es un modèle qui incarne le succès, le travail ardu, la passion pour une vocation et pour l'aide à autrui (notamment à tes étudiants qui passent toujours en premier). J'espère continuer à me développer, dans ma vie personnelle comme professionnelle, de manière à devenir, comme toi, un bon être humain au grand cœur qui cherche à innover et aider.

Merci à Dominique, ma codirectrice, de m'avoir énormément aidé dans le cadre du projet d'essai et d'avoir été proactive afin de trouver des solutions pour la cueillette de données en contexte de manque de personnel et de difficultés liées à la pandémie. J'apprécie énormément ta générosité, ton énergie et l'aide que tu m'as apportée.

Merci à ma famille, Maman, Papa, Myriam, Laurie, Vincent, Papi et Mamie d'être qui vous êtes, présents, soutenant et en santé. Merci à mes amis Rebekka et Nicolas qui, même à distance de l'Ontario, ont été là pour m'aider et me soutenir durant le bacc. et le D.Psy.

Table des matières

Résumé	5
Liste des tableaux	9
Liste des sigles et abréviations	10
Remerciements	11
Table des matières	12
1. Contexte théorique	14
Traumatisme orthopédique.....	14
Définition.....	14
Facteurs de risque liés au pronostic et complications possibles.....	14
Rétablissement post-fracture.....	15
Ossification hétérotopique (OH).....	19
Définition.....	19
Conséquences à long terme.....	19
Dépistage.....	20
Origines inconnues et facteurs de risque.....	20
Traumatisme crâniocérébral ou crânien (TCC) léger.....	21
Définition.....	21
Classification.....	21
Incidence annuelle.....	22

Physiologie du TCC : douleur et inflammation.....	22
Le traumatisme craniocérébral (TCC) léger : facteur de risque au développement de l'ossification hétérotopique (OH).....	24
Traumatisme crâniocérébral ou crânien (TCC) léger et traumatisme orthopédique	25
Concomitance	25
Douleur	24
Mécanisme pathophysiologiques similaires du TCC léger et du traumatisme orthopédique : une combinaison favorisant le développement de l'OH.....	26
Objectifs et hypothèses.....	27
2. Méthodologie	29
3. Résultats.....	35
4. Discussion.....	39
Retour sur l'objectif primaire et sur les hypothèses	39
Synthèse des résultats	40
Liens entre la littérature et les résultats	41
Limites.....	47
5. Conclusion	49
Références bibliographiques	52
Annexes	64

1. Contexte théorique

Traumatisme orthopédique

Définition. Le traumatisme orthopédique, dont la fracture isolée d'un membre (rupture de la continuité d'un os), représente le type de traumatisme le plus traité dans les hôpitaux (Urquhart et al., 2006), correspondant à plus de 50% de l'ensemble des blessures vues à l'urgence en Amérique du Nord (Mamaril et al., 2007). Il s'agit d'une atteinte du système musculosquelettique (ligaments, os, articulations) généralement due à un choc physique qui requiert plus souvent qu'autrement une intervention médicale (Pollak et Walkins-Castillo, 2013). La fracture isolée d'un membre peut être qualifiée de monotraumatisme (un seul traumatisme [fracture]), par opposition aux multitraumatismes orthopédiques (la présence simultanée de deux traumatismes [fractures] ou plus). Figurant parmi les différents types de blessure orthopédique (p. ex., fracture, lacération, luxation), la fracture peut se manifester de différentes façons (fracture ouverte, fermée ou de stress) (Claes et al., 2012), impliquer différents types de prise en charge (p. ex., suivi médical, traitement impliquant une[des] intervention[s] chirurgicale[s] ou conservateur [n'impliquant pas d'interventions chirurgicales]) et des risques de complications.

Facteurs de risque liés au pronostic et complications possibles. Le processus normal de guérison à la suite d'une fracture implique la présence d'autres symptômes pouvant également nuire au fonctionnement du patient dans ses activités de la vie quotidienne et qui peuvent varier d'un patient orthopédique à un autre (p. ex., douleur, raideurs et faiblesses au niveau des articulations et des muscles) (McKee et al., 2006). Plusieurs facteurs, dont l'âge (les personnes plus âgées sont plus à risque de rapporter des complications affectant le rétablissement fonctionnel), le sexe (les femmes sont plus à risque de rapporter de la douleur), l'emplacement de fracture (au site d'une articulation), la sévérité du traumatisme (plus le traumatisme est sévère,

moins le pronostic fonctionnel est bon), le polytraumatisme (présence de plusieurs blessures traumatiques chez un patient est associé à un moins bon pronostic fonctionnel) et le type de traitement utilisé (recours à des techniques d'interventions chirurgicales invasives est associé à un moins bon pronostic fonctionnel) sont connus dans la littérature comme étant d'importants prédicteurs du pronostic fonctionnel (Claes et al., 2012; Hanson et al., 2009; Rosengren et al., 2015).

En dépit de l'obtention d'un suivi auprès d'une équipe multidisciplinaire (orthopédistes, physiothérapeutes, ergothérapeutes), des affections au niveau fonctionnel (p. ex., perte d'amplitude articulaire, faiblesse musculaire) persistent très souvent au-delà de la période de rétablissement normale allant de trois à six mois (Mckee et al., 2006; Claes et al., 2012).

Rétablissement post-fracture. Un patient orthopédique est dit guéri ou rétabli de sa fracture lorsque l'os fracturé de ce dernier atteint un fonctionnement post-fracture similaire à celui précédant son accident (Jackson et Pacchiana, 2004). Les mécanismes de consolidation osseuse et de guérison post-fracture, complexes et impliquant l'interaction de différents facteurs, ne seront pas détaillés dans le cadre du présent essai (Stewart, 2019). Cependant, l'inflammation et la douleur, qui font partie du processus normal de guérison post-fracture, notamment dans les premiers jours suivants le traumatisme, seront abordés dans le présent essai.

Rôle de l'inflammation. La première phase de guérison post-fracture, douloureuse et d'une durée de quelques jours à la suite du traumatisme, est une phase dite inflammatoire (Loi et al., 2016). Le niveau d'inflammation augmente en périphérie, ce qui permet l'envoi et la mobilisation d'autres cellules du système immunitaire au site de la blessure puis à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins permettant l'augmentation du flux sanguin vers la zone blessée (contribuant à

acheminer des nutriments, de l'oxygène et à éliminer des tissus endommagés et débris osseux) (Maruyama et al., 2020). Le site de la fracture est alors inflammé, souvent rouge, sensible au toucher et enflé (formation d'un hématome) (Maruyama et al., 2020). Ainsi, cette phase inflammatoire, avec l'action des substances immunitaires (p. ex., cytokines pro-inflammatoires) prépare aux prochaines phases de guérison de la fracture, soit celles de réparation et de remodelage osseux (Maruyama et al., 2020). Cette phase inflammatoire est donc nécessaire à la guérison de l'os fracturé et implique de la douleur chez le patient (Mitchell et al., 2018).

Rôle de la douleur. Lorsqu'un traumatisme orthopédique (fracture) se produit, les récepteurs sensibles à la douleur du système nerveux périphérique (SNP) (dits nociceptifs) réagissent, acheminant le signal de douleur par voix ascendantes au système nerveux central (SNC), soit jusqu'au cerveau (Morrison et al., 2013). Ces récepteurs amènent normalement une activité excitatrice autour du site du traumatisme. Les signaux de douleur jouent un rôle adaptatif (protéger et promouvoir la guérison) en signalant à l'organisme que son intégrité est menacée, ce qui a pour effet de diminuer le contact avec le tissu blessé (Morrison et al., 2013).

Douleur aiguë à chronique. Chez le patient fracturé, la douleur en phase aiguë, signal d'inflammation adaptatif, participe au processus normal de consolidation osseuse suivant une fracture. Cependant, s'ajoutant aux altérations fonctionnelles, la douleur correspond à la plainte la plus communément rapportée par les patients orthopédiques (Platts-Mills et al., 2016). Ainsi, bien qu'il s'agisse d'un symptôme normal dans le processus de guérison à la suite d'une fracture, la douleur influence grandement le pronostic des patients orthopédiques, notamment en raison du fait que ces patients en douleur sont moins enclins à s'investir dans leur plan de traitement et risquent de se rétablir plus lentement (Majuta et al., 2015). Ainsi, relevée chez 70% des traumatisés orthopédiques, la douleur peut grandement nuire à la guérison des patients ainsi qu'à leur qualité

de vie (Albrecht, 2013). De plus, pour de nombreux patients orthopédiques, la douleur aiguë mène éventuellement au développement de la douleur chronique, soit un type de douleur qui impacte considérablement la qualité de vie et le niveau fonctionnel d'une personne en souffrant et qui persiste au-delà de la période normale de guérison (trois à six mois post-fracture), parfois même jusqu'à plusieurs années suivant le traumatisme initial (Ydreborg et al., 2015).

Mécanismes pathophysiologiques : neuroinflammation et sensibilisation centrale. La douleur chronique peut se développer à la suite d'une complication qui a nui à la guérison de la fracture (p. ex., l'os fracturé est mal consolidé [mal-union] ou aucunement consolidé [non-union], ou une infection importante est survenue) (Friesgaard et al., 2016). Dans d'autres cas, elle se développe en lien avec deux processus : la neuroinflammation et à la sensibilisation centrale (Oostinga et al., 2020). Ces deux processus se produisent lorsque la réponse inflammatoire provoquée par la fracture augmente au point d'atteindre le système nerveux central (SNC) (Schinkel et al., 2006). Dans le cas de la sensibilisation centrale, l'activité de marqueurs d'excitabilité (glutamate N-méthyl-D-aspartate) augmente excessivement comparativement à l'activité faible des marqueurs d'inhibition (récepteurs GABAergiques) dans le SNC (Baba et al., 2003). Ce déséquilibre affecte le SNC, alors hyperactif, ce qui favorise la transmission des signaux de douleur du site de la blessure (en périphérie) vers le SNC. Dans le cas de la neuroinflammation, c'est principalement l'augmentation de cytokines pro-inflammatoires qui viendrait moduler l'activité des récepteurs neuronaux du SNC (augmenter l'activité glutamatergique et diminuer l'activité GABAergique) (Zhang et al., 2007). Il s'agit d'un processus qui amplifie la sensibilisation centrale (Ji et al., 2018). Considérant le rôle de la douleur dans le processus de guérison post-fracture normal et l'influence de cette dernière dans le rétablissement du patient, il

est pertinent que les professionnels en charge des patients orthopédiques considèrent que la douleur peut représenter un enjeu important dans le rétablissement de leurs patients.

Traitement de la douleur. L'administration d'opiacés et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, notamment les opioïdes, est le traitement actuellement préconisé pour diminuer rapidement la douleur rapportée chez les patients de diverses populations (dont les patients orthopédiques avec ou sans traumatisme crânien concomitant) consultant en milieu hospitalier (Majuta et al., 2015; Chaudhary et al., 2017). Le traitement pharmacothérapeutique de la douleur au moyen d'opioïdes est cependant de plus en plus critiqué et remis en question puisque le recours à ce type de médicaments est hautement associé à un risque de développer une dépendance et à la présence d'effets secondaires chez les patients (Cicero, Ellis, Surratt et Kurtz, 2014; Benyamin et al., 2008). Tel que proposé par Jodoin et al. (2019), des alternatives non invasives, bien que moins utilisées en milieu hospitalier, ont été proposées dans la littérature et devraient être considérés comme outils pouvant traiter la douleur aiguë et possiblement prévenir la chronicisation de la douleur, soient la Stimulation magnétique transcrânienne répétée (SMTr) et l'exercice physique (Jodoin et al., 2019). Plus spécifiquement, la SMTr agirait comme analgésique en modulant l'activité des nocicepteurs du cerveau et en rétablissant le déséquilibre entre les activités excitatrices et inhibitrices (GABA et glutamate) (Moisset et al., 2015; Hallett, 2007; Wassermann, 1998). En plus de ses divers bienfaits connus sur la santé physique et psychologique, l'activité physique agirait comme outil préventif du développement de la douleur chronique, impliquant l'interaction de facteurs dont l'activité sérotoninergique et de récepteurs nociceptifs (Sluka et al., 2013).

Outre les risques de développer de la douleur chronique, plusieurs complications peuvent survenir à la suite d'une fracture et sont également pertinentes à considérer dans le cadre d'un suivi de rétablissement du patient orthopédique. Figurant au palmarès des complications post-fractures

les plus fréquentes, on retrouve l'ossification hétérotopique (OH).

Ossification hétérotopique (OH)

Définition. L'ossification hétérotopique (OH) correspond à une formation osseuse anormale dans un muscle ou dans un tissu mou au site d'une articulation, occasionnant diverses altérations fonctionnelles handicapantes (rigidité, douleur, perte d'amplitude articulaire des membres affectés) (Kaplan et al., 2004; Sakellariou et al., 2012). Il s'agit d'une complication pouvant survenir, entre autres, à la suite d'un traumatisme orthopédique (fracture) et nuisant à son rétablissement. Les fractures au niveau de la hanche et du coude (incidence estimée à 40%) sont à ce jour les plus étudiées et elles pourraient accroître le risque de développement de l'OH, laquelle semble davantage se développer en périphérie du site de la fracture, soit au site de l'articulation (Thefenne et al., 2017; Bowman et al., 2016).

Conséquences à long terme. Cette création de l'os dans le muscle peut amener chez le patient affligé, en plus des altérations fonctionnelles ci-haut énoncées, de graves répercussions à long terme, dont la douleur chronique, la perte d'amplitude articulaire, et la compression des nerfs (Vanden Bossche et Vanderstraeten, 2005). Cette condition peut donc considérablement altérer la qualité de vie du patient, en plus de souvent nécessiter d'autres traitements médicaux (p. ex., intervention chirurgicale pour retirer l'os formé dans le muscle) et à un suivi médical prolongé

(Winkler et al., 2015). Ainsi, cette condition, dont le développement ne peut à ce jour être prévenu, nuit à la fois au patient affligé et au système de santé, particulièrement dans un contexte de ressources humaines et financières limitées.

Dépistage. Le diagnostic de l'OH se fait par analyse de radiographies du site anatomique entourant la fracture par un spécialiste (radiologiste ou orthopédiste) qui constate la présence de formations osseuses anormales. Ainsi, l'OH étant une complication qui tarde à se développer, les signes d'OH peuvent être correctement décelés qu'à partir de 45 jours suivant le traumatisme (Cipriano et al., 2009). Autrement dit, il n'est pas possible en clinique actuellement de prévenir le développement de l'OH puisque la durée du suivi est souvent plus courte que la durée nécessaire à l'apparition de l'OH sur radiographie.

Origines inconnues et facteurs de risque connus. À ce jour, les mécanismes à l'origine de l'OH sont inconnus. Cependant, certaines hypothèses soulèvent la possibilité que ces mécanismes ressemblent en partie aux mécanismes de la guérison osseuse naturelle. Ces hypothèses proposent que l'OH pourrait être due à la rencontre de plusieurs facteurs, dont des réponses immunitaires et nerveuses anormalement prolongées à la suite d'un traumatisme (Forsberg et al., 2014; Sullivan et al., 2013).

Également, la littérature documente certains facteurs pouvant influencer le risque de développer cette complication, dont les suivants : 1) l'âge (les personnes plus âgées sont davantage à risque), 2) le sexe (les femmes sont plus à risque que les hommes), 3) l'emplacement de fracture (les fractures articulaires [situées au moment du diagnostic au niveau d'une articulation, soient à la jonction entre les extrémités de deux os des zones suivantes du corps: poignet, coude, épaule, bassin, genou ou cheville] sont davantage à risque) et 4) la durée entre le traumatisme et l'analyse de la radiographie (une durée plus élevée présente davantage de risque) (Jodoin et al., 2019). Également, les traumatismes craniocérébraux (TCC) de gravité modérée à sévère sont connus

comme facteurs de risque au développement de complications médicales post-fractures, dont l'OH, chez des patients ayant simultanément plusieurs fractures (Sakellariou et al., 2012 ; D'Heurle et al., 2016; Davis et al., 2017).

Traumatisme craniocérébral ou crânien (TCC)

Définition. Un traumatisme craniocérébral ou crânien (TCC) peut être défini comme une atteinte au cerveau causée par une force mécanique externe, directe ou indirecte, vers le crâne et les structures internes qui lui sont sous-jacentes, provoquant une altération instantanée du fonctionnement normal du cerveau (Menon et al., 2010).

Classification. Le TCC peut être classifié en fonction de son degré de sévérité. La sévérité du TCC est déterminée en fonction de la quantité et de l'intensité des symptômes cliniques (p. ex., perte de conscience, état de confusion, amnésie post-traumatique) puis de la présence d'indices d'affections neurologiques (p. ex., vomissements, convulsions, signes focaux) et de lésions à l'intérieur du crâne visibles par une radiographie de la tête (Menon et al., 2010). Le *Glasgow Coma Scale (GCS)* est un outil d'évaluation couramment utilisé pour évaluer la présence possible d'un TCC. Cet outil évalue la présence de symptômes typiques du TCC chez le patient en phase aiguë, puis la sévérité du TCC en fonction de l'état de conscience de ce même patient, soit en lui attribuant un score situé entre 3 (coma profond) et 15 (parfaitement conscient) (Teasdale et Jennett, 1974). Ainsi, grâce à cet outil, le TCC peut être classé parmi les trois catégories de sévérité suivantes : léger, modéré ou sévère. Le TCC léger (score entre 13 et 15 au GCS) est caractérisé par une perturbation de l'état mental ou de conscience (avec ou sans perte de conscience) durant moins de 30 minutes et par une amnésie post-traumatique d'une durée qui ne peut pas excéder 24 heures (O'Neil et al., 2013). Pour sa part, le TCC modéré (score entre 9 et 12 au GCS) amène une perte de conscience durant entre 30 minutes et 24 heures puis une amnésie post-traumatique d'une durée

allant d'une journée à deux semaines (O'Neil et al., 2013). Enfin, le TCC sévère (score entre 3 et 8 au GCS) se distingue par une perte de conscience d'une durée de plus de 24 heures et par une amnésie post-traumatique durant jusqu'à plusieurs semaines (O'Neil et al., 2013).

Incidence annuelle. La littérature rapporte qu'après les maux de tête, le TCC figure au palmarès des plaintes neurologiques les plus couramment rapportées (Kiraly et Kiraly, 2007). Affectant près de 1,4 million de personnes chaque année aux États-Unis, près de 165 000 personnes chaque année au Canada, le TCC a une incidence plus élevée que la somme des incidences respectives des affections médicales suivantes : 1) la sclérose en plaques, 2) le syndrome de Guillain-Barré, 3) la maladie de Parkinson, 4) la myasthénie et 5) la sclérose latérale amyotrophique (Kiraly et Kiraly, 2007; Langlois et al., 2006). Le TCC léger, très fréquent, représente à lui seul entre 70% et 90 % des diagnostics annuels répertoriés de TCC, affectant annuellement non moins de 6 personnes sur 1000 dans la population générale (Cassidy et al., 2004). Cependant, présentant un tableau clinique plus subtil que celui des TCC modérés et sévères, une propension plus faible chez les personnes ayant subi un TCC léger consulte à l'urgence (Truchon et al., 2018 ; Buck, 2011). Ainsi, l'incidence annuelle de TCC léger serait grandement sous-estimée par rapport à ce que la littérature rapporte (Pozzato et al., 2020 ; Jodoin et al., 2019). Également, plusieurs patients ayant subi un TCC léger ne sont pas systématiquement évalués et diagnostiqués lorsqu'ils consultent à l'urgence pour un autre motif (p. ex., une fracture) (Jodoin et al., 2016).

Physiologie du TCC léger : inflammation et douleur. La réponse neuroinflammatoire à la suite d'un TCC fait partie intégrante des mécanismes pathophysiologiques persistants du TCC léger, pouvant durer jusqu'à quelques mois et provoquer divers symptômes. Elle est liée à une dysfonction au niveau de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE : barrière protectrice qui sépare le cerveau du sang) et à une suractivation de la microglie (regroupement de

cellules gliales qui protège le SNC en s'activant lorsqu'un danger est détecté) (Wofford et al., 2019). La perméabilité de la BHE facilite l'invasion de cytokines pro-inflammatoires provenant du système nerveux périphérique (SNP) (Zheng et al., 2022). La suractivation de la microglie, quant à elle, amène une libération de substances du système immunitaire (cytokines) qui, elles, créent un déséquilibre entre les rôles de protection (anti-inflammatoire) et de destruction (pro-inflammatoire) du SNC (Zheng et al. 2022; Witcher et al., 2015). Parallèlement, le déséquilibre en apport et en transport cérébral d'oxygène serait un mécanisme pathophysiologique survenant à la suite d'un TCC. Ce déséquilibre est associé à une évacuation d'ions, de l'intérieur vers l'extérieur de la cellule, puis à une augmentation de l'activité neuronale excitatrice (impliquant notamment le glutamate) (MacFarlane et Glenn, 2015). En tentant de retrouver un équilibre, tant au niveau cellulaire que neuronal, la circulation sanguine dans le cerveau diminue et les neurones s'épuisent (Giza et Hovda, 2001). Concernant la neuroinflammation, à la suite d'un TCC, une réaction inflammatoire d'une durée pouvant aller de quelques jours jusqu'à plusieurs années se produit (Wofford et al., 2019).

Ces mécanismes neuronaux et neuroinflammatoire post-TCC seraient grandement liés aux symptômes non-négligeables suivant le TCC, dont la douleur (MacFarlane et Glenn, 2015).

Douleur aiguë à chronique. La douleur en phase aiguë est un symptôme très courant chez les patients ayant subi un TCC, notamment chez la majorité (50 à 70%) des patients ayant subi un TCC léger (Nampiaparampil, 2008; Lavigne et al., 2015). Souvent rapportée sous forme de maux de tête chez les patients ayant subi un TCC léger, la douleur en aiguë se chronicise dans plusieurs cas (Nordhaug et al., 2019; Mehta et al., 2015). Les mécanismes pathophysiologiques à l'origine du développement de la douleur chronique chez les patients ayant subi un TCC seraient similaires à ceux à l'origine du développement de la douleur chronique chez les patients fracturés (Grandhi

et al., 2017), lesquels impliquent notamment un déséquilibre au niveau de l'activité des mécanismes excitateurs (GABA) et inhibiteurs (glutamate) du SNC lié à une forte réaction inflammatoire (Blennow et al., 2012). La douleur serait diffusée du SNC vers le SNP en lien avec une suractivité des mécanismes excitateurs au détriment des mécanismes inhibiteurs (Zeilig et al., 2012). La neuroinflammation et l'activation microgliale seraient également impliqués dans la chronicisation de la douleur post-TCC (Irvine et Clark, 2018; Cairns et al., 2015). À la suite du TCC, le dysfonctionnement de la perméabilité de la BHE permettrait l'invasion de cytokines pro-inflammatoires entre le SNC vers le SNP, brouillant les signaux de communication de la douleur entre ces deux système (Loggia et al., 2015; Woffort et al., 2019). Une libération de cytokines pro-inflammatoires, provoquée par l'activation de la microglie, viendrait encourager l'hyperactivation neuronale et contribuerait à nuire à la communication entre des régions cérébrales impliquées dans le traitement de la douleur (Lyman et al., 2014; Lozano et al., 2015).

Le traumatisme craniocérébral ou crânien (TCC) léger : facteur de risque au développement de l'OH. Jusqu'à tout récemment, le TCC léger n'avait pas encore été investigué comme possible facteur de risque au développement de l'OH. Une récente étude du laboratoire du Dr. De Beaumont a évalué l'incidence d'OH chez une population orthopédique monotraumatisée (ayant subi une fracture) avec TCC léger concomitant. Dans cette étude de Jodoin et al. (2019), les patients orthopédiques ayant subi un TCC léger concomitant de leur fracture présentaient un plus haut taux d'incidence de l'OH (incidence de 44%) par rapport à un groupe de patients orthopédiques n'ayant subi qu'une seule fracture sans TCC léger concomitant, appariés selon le sexe, l'âge, le délai entre l'accident, et le type de fracture. Ces données suggèrent que le TCC léger concomitant d'une fracture serait possiblement, tout comme les TCC modérés et sévères, un facteur de risque modulant l'incidence de l'OH chez une population présentant un monotraumatisme orthopédique (Jodoin et al., 2019). L'étude de Jodoin et al. (2019) a permis de

soulever l'importance d'étudier davantage un plus large éventail de la population orthopédique (les patients monotraumatisés, mais également les patients multifracturés) avec ou sans TCC léger concomitant qui est à risque de développer des complications orthopédiques comme l'OH.

Traumatisme craniocérébral (TCC) léger et traumatisme orthopédique

Concomitance. Une autre étude réalisée dans le laboratoire de neurobiologie du traumatisme craniocérébral dirigé par le Dr Louis De Beaumont a démontré qu'il existe une forte prévalence (estimée à 23,5%) de TCC léger chez les patients admis à l'urgence en raison d'un monotraumatisme orthopédique (une seule fracture) (Jodoin et al., 2016). En d'autres termes, la fracture se présente fréquemment en combinaison avec un TCC léger subi dans le cadre d'un même accident. L'étude rapporte également une incidence élevée (estimée à 29,6%) de la présence simultanée de ces deux traumatismes (TCC léger et fracture isolée d'un membre) lorsque la fracture est située au niveau d'un membre supérieur (p. ex., clavicule, poignet, coude) (Jodoin et al., 2016). Autrement dit, près d'une personne sur trois qui consulte à l'urgence pour une fracture isolée d'un membre supérieur a également subi un TCC léger concomitant de la fracture. Sachant que le TCC léger peut amener à lui seul des symptômes non négligeables chez le patient et qu'il survient fréquemment en concomitance d'une fracture, la présence possible d'un TCC léger serait importante à considérer dans le plan de traitement du patient orthopédique, afin d'améliorer la qualité des soins auprès du patient, puis afin de bien évaluer et bien traiter des symptômes dus au TCC léger puis au(x) traumatisme(s) orthopédique(s), dont des symptômes touchant à la sphère psychosociale (symptômes anxiodépressifs), difficultés adaptatives et impression d'être isolé (Vikane et al., 2016), puis la douleur en aigu.

Douleur et délai de retour au travail. Une autre étude effectuée de ce même laboratoire a investigué l'impact du TCC léger sur la douleur chez des patients ayant subi un

monotraumatisme orthopédique (Jodoin et al., 2017-a). Les résultats de l'étude proposent que le TCC léger concomitant de la fracture intensifie la douleur rapportée et retarderait le retour au travail à trois mois post-accident (en moyenne) chez les patients, en comparaison à un groupe de patients orthopédiques avec monotraumatisme seul (sans TCC léger concomitant de la fracture) appariés selon l'âge, le sexe, le type de blessure et le temps écoulé depuis l'accident (Jodoin et al., 2017-a; Jodoin et al., 2017-b).

Développement de l'OH chez les polytraumatisés (TCC modéré-sévère et fractures).

De nombreuses études menées auprès d'animaux et d'humains suggèrent les populations polytraumatisées (ayant subi de graves traumatismes), avec TCC modéré à sévère concomitant de plusieurs fractures seraient davantage à risque de développer de l'OH que les patients n'ayant subi qu'un traumatisme isolé (Foruria et al., 2014; Dizdar et al., 2013). Certaines études étudiant le développement de l'OH chez les polytraumatisés avec TCC modéré à sévère ont associés des complications graves (p. ex., dystonie neurovégétative, infections systémiques, etc.) à un plus haut risque de développer de l'OH (Hendricks et al., 2007).

Mécanismes pathophysiologiques similaires du TCC léger et du traumatisme orthopédique : une combinaison favorisant le développement de l'OH. S'appuyant sur l'hypothèse que l'OH serait le résultat de réponses immunitaires anormalement prolongées, le TCC léger et le multitraumatisme orthopédique (présence simultanée de deux fractures ou plus) pourraient être deux facteurs influençant le développement de l'OH. En fait, le TCC et le traumatisme orthopédique (fracture) sont deux types de traumatismes qui possèdent des mécanismes pathophysiologiques similaires, impliquant notamment un dysfonctionnement de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique (BHE) qui permettrait l'invasion de cytokines (molécules du système immunitaire) pro-inflammatoires périphériques dans le système nerveux central (Toffoli et al., 2008; Huang et al., 2018; Evans et al., 2012). Il est possible que ces

mécanismes pathophysiologiques pourraient se retrouver chez les patients orthopédiques avec multitraumatisme orthopédique et TCC léger concomitant. L'interaction entre l'expression des marqueurs d'inflammation et la perméabilité de la barrière hématoencéphalique a été objectivée chez les patients multitraumatisés (ayant subi plus d'une lésion orthopédique [fracture]) et un TCC concomitant (Huang et al., 2018). De plus, de récentes études ont démontré que le TCC léger facilite, similairement aux TCC modérés et sévères, l'invasion de substances pro-inflammatoires provenant d'une blessure périphérique vers le SNC, due à une défaillance au niveau de la barrière hémato-encéphalique (Rowe et al., 2016).

Ainsi, dans le cas d'un patient présentant un multitraumatisme orthopédique (plusieurs fractures) avec un TCC léger concomitant, il est possible que la réponse inflammatoire accentuée due à plusieurs traumatismes orthopédiques et celle due au TCC léger puissent agir en synergie (se combiner en quelque sorte) et ainsi, augmenter l'incidence de l'OH.

Peu d'études ont étudié systématiquement l'influence de certains facteurs associés à une réponse inflammatoire accrue, dont le TCC léger concomitant, le multitraumatisme orthopédique. Il serait pertinent d'étudier ces différents facteurs afin de raffiner le portrait clinique des patients à risque de développer l'OH, une complication coûteuse tant pour le patient (impliquant plus souvent qu'autrement des symptômes physiques et psychologiques non-négligeables) que pour la société (coûts engendrés par un suivi médical prolongé et des interventions chirurgicales additionnelles), dans le but de mieux les dépister. Un dépistage précoce permettrait l'implémentation d'interventions préventives ciblées ainsi qu'un ajustement individualisé du plan de traitement et de la trajectoire de soins.

Objectifs et hypothèses

La présente étude (essai doctoral) s'insère dans un plus vaste projet de recherche étudiant

la population orthopédique ayant été diagnostiquée en aiguë avec un TCC léger concomitant d'un monotraumatisme orthopédique (une fracture) ou d'un multitraumatisme orthopédique (plus d'une fracture). Ce projet d'étude vise à approfondir les connaissances sur les facteurs de risque associés à l'OH puis à ses mécanismes physiopathologiques sous-jacents. Pour ce faire, une étude rétrospective comparative incluant les facteurs présence du TCC léger (sans TCC léger ou avec TCC léger) et le multitraumatisme orthopédique (une fracture ou plus d'une fracture) sur l'incidence d'OH a été réalisée.

L'objectif primaire de ce projet d'essai doctoral est d'évaluer rétrospectivement le TCC léger concomitant et le multitraumatisme orthopédique comme facteurs liés au développement d'OH chez une population orthopédique. Les objectifs spécifiques de l'étude étaient les suivants : 1) Étudier la relation entre le TCC léger concomitant et le développement d'OH chez les patients orthopédiques, 2) Étudier la relation entre le multitraumatisme orthopédique et le développement d'OH chez les patients orthopédiques et 3) Étudier l'interaction entre le TCC léger concomitant et le multitraumatisme orthopédique sur le développement d'OH chez les patients orthopédiques.

L'objectif secondaire de cette étude était le suivant : 1) Documenter la relation entre une série de facteurs de risque (démographiques et cliniques) de l'OH (âge, sexe, emplacement de la fracture [au site d'une articulation ou non], traitement orthopédique [chirurgical ou non]) et le développement d'OH.

Ainsi, en lien avec les trois objectifs spécifiques de l'étude, les hypothèses étaient les suivantes :

1) La présence d'un TCC léger concomitant est significativement liée à un risque plus élevé de développer de l'OH chez les patients orthopédiques; 2) La présence d'un multitraumatisme orthopédique (plus d'une fracture) est significativement liée à un risque plus élevé de développer de l'OH chez les patients orthopédiques; et 3) La présence simultanée d'un TCC léger concomitant

et d'un multitraumatisme orthopédique est significativement liée à un risque plus élevé de développer de l'OH chez les patients orthopédiques.

1. Méthodologie

Participants

Les participants de l'étude (N = 121 participants; 58 femmes; 54,06 ans) ont été divisés en quatre groupes: 1) le groupe TCCL+FMI (avec TCC léger concomitant du monotraumatisme orthopédique; N = 33 participants; 18 femmes; âge moyen = 58,42 ans); 2) le groupe TCCL+MO (avec TCC léger concomitant du multitraumatisme orthopédique; N=28 participants; 13 femmes; âge moyen = 50,32 ans); 3) le groupe sansTCCL+FMI (sans TCC léger concomitant du monotraumatisme; N = 29 participants; 14 femmes; âge moyen = 57,31 ans) et 4) le groupe sansTCCL+MO (sans TCC léger concomitant du multitraumatisme orthopédique N = 31 participants; 13 femmes; âge moyen = 49,74 ans).

La présente étude est une étude rétrospective de dossiers. Les participants des deux premiers groupes composés de patients orthopédiques (une ou plusieurs fractures) avec TCC léger concomitant ont été recrutés à partir d'une base de données d'un projet antérieur mené par l'urgence de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal entre 2017 et 2018. Cette base de données a répertorié 1067 patients âgés de 18 ans et plus, admis durant cette période à l'urgence de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal et ayant reçu un diagnostic de TCC léger. À titre informatif, l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal reçoit près de 60 000 visites à l'urgence, 200 000 visites en consultations externes et hospitalise près de 22 000 patients (dont 3000 en traumatologie) annuellement (Fondation de l'Hôpital du Sacré-Cœur, 2022). Les patients qui ont également été

diagnostiqués avec une(des) fracture(s) et un TCC léger concomitant et qui ont reçu un suivi radiologique à au moins 45 jours post-accident (N = 61) ont été retenus afin de constituer les groupes 1) TCCL+FMI et 2) TCCL+MO en fonction de la présence d'un multitraumatisme orthopédique (monotraumatisme orthopédique [une fracture] ou multitraumatisme orthopédique [plus d'une fracture]). Soixante-et-un patients répondaient à ces derniers critères et ont été retenus dans l'échantillon. Les critères d'exclusion étaient donc : 1) Ne pas avoir de fracture concomitante au TCC léger et 2) Ne pas avoir obtenu de suivi à au moins 45 jours post-fracture (délai moyen nécessaire pour détecter les premiers signes d'OH) (Cipriano et al., 2009).

Les deux autres groupes de participants de l'étude sans TCC léger concomitant ayant une ou plusieurs fractures (N = 60 participants), soient les groupes 3) sansTCCL+FMI et 4) sansTCCL+MO, ont ensuite été constitués à partir d'une autre base de données de 1031 patients orthopédiques sans TCC concomitant de 18 ans et plus issue d'un projet antérieur mené également à l'Urgence de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal 2017 et 2018. Les patients de cette base de données avaient tous à leur dossier informatisé au moins une radiographie de leur(s) fracture(s) à partir de 45 jours post-accident disponible(s), rendant possible l'investigation des signes de l'OH par les deux médecins (orthopédiste et médecin résident en orthopédie) de l'équipe de recherche. En cas de disponibilité de plus d'une radiographie prise pour une même fracture au moins 45 jours post-traumatisme, la radiographie prise se rapprochant le plus du délai de trois mois post-traumatisme était sélectionnée puisque les examens médicaux sont fréquents à trois mois post-traumatisme et que la détection d'OH est généralement meilleure à ce moment (Cipriano et al., 2009). Les participants ont donc été sélectionnés de façon à être appariés aux patients des deux premiers groupes avec traumatisme(s) orthopédique(s) et TCC léger concomitant en fonction des facteurs connus comme pouvant influencer l'incidence d'OH (cf. Mesures).

Procédure

Consultation des examens radiologiques et sélection des participants avec TCC léger et suivi radiologique. Les données des 1067 patients diagnostiqués en aigu avec un TCC léger, antérieurement recrutés dans le cadre d'une étude sur les traumatismes crâniens à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, ont été sondées à partir de la base de données recueillie par l'urgence et administrée par le Dr Jean-Marc Chauny. Parmi tous les patients avec TCC léger figurant dans la base de données, seuls les 61 patients rencontrant les critères d'éligibilité à ce projet décrits plus haut ont été retenus dans les groupes avec TCC léger concomitant à la(les) fracture(s).

Cueillette de données. La chercheuse principale (évaluateur-expert) a recueilli les données pertinentes et disponibles pouvant possiblement influencer l'incidence d'OH (âge, sexe, nombre de fractures, os fracturé[s], emplacement de la fracture [située ou non au site d'une articulation], recours à un traitement post-fracture de type chirurgical ou non, délai entre l'accident et la prise de la radiographie) à l'étude disponibles à partir des numéros de dossier des patients préalablement sélectionnés dans la base de données de l'étude antérieure via le système *PACS (Picture Archiving and Communication System*; Strickland et Allison, 1995) et les dossiers physiques de patients. Malgré l'intérêt théorique de considérer la mesure de facteurs pouvant possiblement influencer l'OH, notamment l'inflammation et de la douleur, chez les patients de l'échantillon, des limites pratiques imposées par le *design* de la présente étude (étude rétrospective de dossiers) ont amené l'équipe de recherche à ne pas inclure ces mesures dans la cueillette de données (cf. à la section des limites).

Appariement avec cohorte orthopédique sans TCC concomitant. La sélection des soixante participants des deux groupes avec fracture(s) sans TCC léger s'est faite selon un processus d'appariement pondéré en fonction de critères d'appariement prioritaires décrits plus

bas (cf. Mesures). La cueillette des données pertinentes de ce groupe a été réalisée via la base de données d'un projet antérieur mené au laboratoire entre 2017 et 2018 (Jodoin et al., 2019).

Évaluation pour diagnostic d'OH par les médecins (orthopédiste et résidents en orthopédie). La présence d'OH sur les radiographies des 121 patients retenus dans l'échantillon ci-haut décrit a été investiguée séparément par quatre médecins: une chercheure orthopédiste et trois médecins résident en orthopédie de l'équipe de recherche. La chercheure orthopédiste (évaluateur 1) a pu émettre un diagnostic pour les participants parmi les 121 investigués pour lesquels des traces d'ossification hétérotopique ont été constatées sur radiographie de suivi (45 à 150 jours post-accident) en utilisant la classification de Toom et al. (2005). En raison d'un roulement de personnel et d'un manque de ressources en temps de COVID-19, les trois médecins résidents ont chacun investigués une partie des 121 radiographies (médecin résident 1^{er} = radiographies des participants 1 à 30; médecin résident 2^e = radiographies des participants 31 à 75, médecin résident 3^e = radiographies des participants 76 à 121) pour lesquelles des traces d'ossification hétérotopique ont été constatées sur radiographie de suivi (45 à 150 jours post-accident). La classification de Toom est une méthode de classification de l'OH choisie pour sa précision, sa fiabilité intra et inter-évaluateurs ainsi que son inclusion de critères issus de deux classifications de l'OH reconnues (Della Valle et Brooker) (Toom et al., 2005). Cette classification permet d'évaluer la présence, mais également le niveau de développement de l'OH tout en considérant les facteurs pouvant influencer son incidence (p. ex., type de fracture) (Toom et al., 2005). La fiabilité inter-juges a été vérifiée pour les trois paires d'évaluateurs et a atteint un niveau faible (coefficient kappa situé entre 0.21 à 0.40) (Landis et Koch, 1977). Dans les cas de désaccord entre les évaluateurs pour les radiographies des patients 1 à 75, le médecin résident 3^e a pu émettre un diagnostic final après avoir investigués les radiographies analysées par la chercheure orthopédiste et un des deux autres médecins résidents. Dans les cas de désaccord entre les

évaluateurs pour les radiographies des patients 76 à 121, la chercheuse orthopédiste et le médecin résident 3^e ont révisé ensemble les radiographies afin de s'entendre sur le diagnostic (présence ou non de traces d'OH).

Considérations éthiques. Tous les sujets répertoriés dans la base de données ont préalablement été exposés à la nature, aux risques, aux bénéfices anticipés liés à leur participation et à la possibilité que leurs données servent dans le cadre de projets ultérieurs avant de donner leur consentement. Les informations personnelles, dont l'identité des sujets, ont été entrées sous forme codifiée dans la base de données dont seul le chercheur principal, l'évaluateur-expert, a eu accès. L'évaluateur-expert a signé une entente de confidentialité et de non-divulgence lors de son embauche dans l'équipe de recherche.

Mesures

Les données suivantes des participants des groupes avec TCC léger concomitant ont été recueillies par l'évaluateur-expert par l'entremise du système informatisé *PACS* (Strickland et Allison, 1995) et via les dossiers physiques : 1) les données démographiques (âge, sexe), 2) le type de fracture, 3) l'emplacement de la fracture (situé au site d'une articulation ou non), 4) le type de traitement post-fracture (chirurgical ou non chirurgical) et 5) le nombre de fractures. Une cohorte de participants orthopédiques (avec un monotraumatisme orthopédique ou un multitraumatisme orthopédique) sans TCC léger concomitant, appariés selon les facteurs pouvant influencer l'incidence d'OH, a été formée pour tester les trois premières hypothèses de l'étude. Les données pertinentes pour ces deux groupes sans TCC léger concomitant ont été recueillies via une base de données du projet antérieur mené par l'urgence de l'Hôpital-du-Sacré-Cœur de Montréal entre 2017 et 2018 (Jodoin et al., 2019). Les critères suivants ont été appliqués selon une approche d'appariement un-pour-un (p. ex., un participant avec 5 fractures et un TCC léger concomitant a

été apparié avec un participant avec 5 fractures sans TCC léger concomitant) : 1) l'âge (± 5 ans), 2) le sexe; 3) le type d'os fracturé (au moins une fracture en commun dans le cas des multitraumatismes orthopédiques) et 4) le nombre de fracture(s). La présence d'OH sur radiographie à au moins 45 jours post-fracture a été évaluée et recueillie par la chercheuse orthopédiste et les médecins résidents de l'équipe qui étaient tous aveugles au diagnostic de TCC léger chez les patients orthopédiques de l'échantillon.

Analyses statistiques

Des analyses descriptives ont été effectuées afin de caractériser et de comparer les différents groupes de l'étude. Les résultats des analyses descriptives sont exprimés sous forme d'effectifs, de moyennes, d'écart-types (SD) et de pourcentages.

Étant donné la nature exploratoire du modèle statistique de la présente étude, une régression logistique a été réalisée pour évaluer le lien possible entre les variables indépendantes de l'étude (présence d'un TCC léger et présence d'un multitraumatisme orthopédique) et le développement de l'OH, ainsi que le lien possible entre d'autres facteurs connus comme pouvant influencer l'incidence d'OH qui n'avaient pas été utilisés pour appairer les groupes de l'étude (emplacement de la fracture [située au site d'une articulation ou non], traitement post-fracture [de type chirurgical ou non chirurgical], délai entre l'accident et la radiographie de suivi).

Des tests chi-carré de Pearson ont également été réalisés pour comparer l'incidence d'OH entre les groupes à l'étude en fonction d'une des variables indépendantes à l'étude, soit la présence d'un TCC léger et d'un multitraumatisme orthopédique (présence simultanée de plusieurs fractures).

Un test de régression logistique a ensuite été réalisé pour vérifier s'il y avait une interaction entre les facteurs suivants : le TCC léger et le multitraumatisme orthopédique.

Des tests a posteriori ont également été effectués dans le cadre des analyses. Considérant une tendance dégagée entre le risque de développer de l'OH et le recours à un traitement post-fracture de type chirurgical, un test de chi-carré additionnel a été réalisé à titre d'analyse exploratoire afin d'évaluer s'il y avait un lien entre la présence d'un multitraumatisme orthopédique et le recours à un traitement post-fracture de type chirurgical. Deux analyses de régressions additionnelles ont également été réalisées à titre d'analyses exploratoires afin d'évaluer le lien entre le nombre de fractures simultanées et le développement de l'OH et s'il y avait une interaction entre le nombre de fractures simultanées et la présence d'un TCC léger concomitant chez les participants de l'échantillon. Ces deux dernières analyses de régression visaient à vérifier si les résultats obtenus avec la variable indépendante binaire « présence d'un multitraumatisme orthopédique » étaient similaires aux résultats obtenus avec la variable « nombre de fractures ».

Les tests statistiques ont été effectués avec un seuil de signification fixé à 0,05. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel R Studio Team (2015).

Résultats

Caractéristiques démographiques de l'échantillon

Un total de 121 patients (Femmes = 58; âge moyen = 54,06) ont été retenus dans l'échantillon final de l'étude. Parmi cet échantillon, 61 patients ont été retenus à partir d'une cohorte d'étude de 1067 personnes ayant reçu un diagnostic de TCC léger entre 2017 et 2018 à l'urgence de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal. Ces 61 patients avaient à la fois un TCC léger diagnostiqué en phase aiguë en plus d'une ou de plusieurs fractures et il devait avoir bénéficié d'un suivi radiographique entre deux et quatre mois après les blessures. Les participants non-retenus (au nombre de 1004) n'ont pas pu être inclus dans l'étude pour la plupart puisqu'il était impossible d'accéder à une ou plusieurs radiographies de suivi de leurs fractures durant la période où se

développe l'OH, soit entre deux et quatre mois post-traumatisme. Les 61 participants avec TCC léger concomitant d'une (de plusieurs) fracture(s) ont ensuite été subdivisés en deux groupes en fonction du nombre de fracture(s) subi(es): 1) le groupe TCCL+FMI (patients ayant un TCC léger concomitant d'une fracture isolée d'un membre) et 2) le groupe TCCL+MO (patients ayant un TCC léger concomitant de plusieurs fractures). Le groupe TCCL+FMI était formé de 33 patients âgés entre 21 et 95 ans (Femmes = 18 ; âge moyen= 58, 42 ans) et le groupe TCCL+MO était formé de 28 patients âgés entre 22 et 87 ans (Femmes = 13 ; âge moyen = 50,32 ans) (cf. au tableau à l'annexe 2).

Ensuite, 60 autres patients avec une ou plusieurs fracture(s), mais n'ayant pas subi de TCCL, ont été sélectionnés à partir d'une base de données de 1031 patients recrutés aux fins d'un projet antérieur mené à Sacré-Cœur entre 2017 et 2018 (Jodoin et al., 2019). Ces patients ont été appariés en fonction de facteurs de risque connus d'OH (âge, sexe) ou de sévérité de la fracture (nombre de fractures, os fracturé) avec les 61 patients ayant subi un TCC léger concomitant afin de former deux groupes selon la présence d'une ou de plusieurs fractures : 3) sansTCCL+FMI, lequel était composé de 29 patients (femmes = 14; âge moyen = 57,31 ans) âgés entre 18 et 92 ans, puis 4) sansTCCL+MO, lequel était composé de 31 patients (femmes = 13; âge moyen = 49,74 ans).

Analyses primaires

Une analyse de régression logistique a été réalisée afin d'évaluer les liens possibles entre plusieurs facteurs connus comme pouvant influencer le développement d'OH (incluant les variables indépendantes de l'étude [c.-à-d., la présence d'un TCC léger et la présence d'un multitraumatisme orthopédique]). Ces analyses suggèrent qu'en considérant l'effet possible des autres facteurs récoltés dans le cadre de l'étude, le TCC léger concomitant n'était pas un prédicteur

de l'OH ($Z = 0,56$, $p = 0,58$). Cependant, le multitraumatisme orthopédique était significativement lié au développement d'OH ($Z = 2,11$, $p = 0,04$). Cette régression suggérait également que l'emplacement de la fracture (située près d'une articulation ou non) ($X^2 = 1,52$, $p = 0,22$), le traitement post-fracture (de type chirurgical ou non chirurgical) ($Z = 1,18$, $p = 0,07$), qui n'avaient pas été contrôlées dans le processus d'appariement, n'étaient pas significativement liés au développement de l'OH (cf. au tableau à l'annexe 1). Par ailleurs, le délai entre l'accident et la radiographie de suivi de la fracture ($t = 0,80$; $p = 0,43$) ne différait pas significativement entre les groupes (cf. au tableau à l'annexe 1). En moyenne, les radiographies ont été analysées à 102 jours post-accident pour les participants ayant développé de l'OH et à 96 jours post-accident pour le groupe n'ayant pas développé d'OH.

Afin de répondre à la première hypothèse de l'étude (1^{er} objectif spécifique), un test de khi-carré a été réalisé afin d'étudier le lien entre le fait d'avoir subi un TCC léger concomitant et le risque de développer de l'OH. Contrairement à la première hypothèse de l'étude, les patients ayant un TCC léger concomitant d'une ou de plusieurs fractures ne présentaient pas un risque significativement plus grand de développer de l'OH comparativement aux patients orthopédiques n'ayant pas subi de TCC léger concomitant ($X^2 = 0,08$, $p = 0,77$). En effet, 44,3% (27/60) des patients orthopédiques avec un TCC léger concomitant d'une ou de plusieurs fractures ont développé de l'OH, comparativement à 41,7% (25/61) des patients orthopédiques sans TCC léger concomitant d'une ou de plusieurs fractures (cf. au tableau à l'annexe 3).

En lien avec la seconde hypothèse (2^e objectif spécifique) de l'étude, une analyse de khi-carré a été réalisée afin d'étudier le lien entre le fait de subir un multitraumatisme orthopédique (présence simultanée de plus d'une fracture) et le risque de développer de l'OH. Tel qu'anticipé, les patients présentant un multitraumatisme orthopédique (plus d'une fracture) ont développé significativement plus d'OH que les patients présentant un monotraumatisme orthopédique (une

seule fracture) ($X^2 = 4,30$, $p = 0,04$). Plus spécifiquement, 52,5% (31/59) patients orthopédiques présentant un multitraumatisme orthopédique ont développé de l'OH, comparativement à 33,9% (31/62) présentant un monotraumatisme orthopédique (une seule fracture) (cf. au tableau à l'annexe 4). Ce résultat suggère que la présence d'un multitraumatisme orthopédique est liée à un risque significativement plus élevé de présenter de l'OH chez les patients orthopédiques de l'échantillon.

Afin de répondre à la troisième hypothèse (3^e objectif spécifique) de l'étude, une analyse de régression a été réalisée afin de savoir si le TCC léger combiné au multitraumatisme orthopédique était lié à un risque plus élevé de développer de l'OH. Contrairement à ce que nous avions anticipé, l'interaction du TCCL et du multitraumatisme ne serait pas significativement lié au risque de développer de l'OH au sein de notre échantillon ($Z = 1,29$; $p = 0,20$).

Analyses secondaires (post-hoc)

Des analyses additionnelles post-hoc ont été réalisées dans le cadre de la présente étude. Considérant la tendance dégagée à la régression logistique initiale entre le risque de développer de l'OH et le recours à un traitement post-fracture de type chirurgical, une analyse de khi-carré a été réalisée afin d'évaluer s'il y avait un lien entre la présence d'un multitraumatisme orthopédique et le recours à un traitement post-fracture de type chirurgical. Les résultats suggèrent qu'il n'y avait pas de lien significatif entre la présence d'un multitraumatisme orthopédique et le recours à un traitement post-fracture de type chirurgical ($X^2 = 0,32$; $p = 0,57$) (cf. au tableau à l'annexe 5). Également, d'autres analyses de régression ont été conduites afin d'évaluer le lien entre le nombre de fractures simultanées et le développement de l'OH. Les résultats montrent un lien significatif entre le nombre de fractures simultanées et le développement de l'OH chez les participants de l'échantillon ($Z = 1,99$; $p = 0,04$) et qu'il n'y aurait pas d'interaction entre le nombre de fractures

simultanées et la présence d'un TCC léger concomitant ($Z = 1,17$; $p = 0,24$). Ce résultat précise que parmi le groupe multitraumatisme orthopédique, les patients ayant subi de plus nombreuses fractures sont ceux les plus susceptibles d'avoir développé de l'OH.

Discussion

Rappel de l'objectif primaire et des hypothèses

L'objectif primaire de ce projet d'essai doctoral est d'évaluer rétrospectivement le TCC léger concomitant et le multitraumatisme orthopédique comme facteurs liés au développement d'OH chez une population orthopédique. Les objectifs spécifiques de l'étude étaient les suivants :

1) Étudier la relation entre la présence d'un TCC léger concomitant et le développement d'OH chez les patients orthopédiques, 2) Étudier la relation entre un multitraumatisme orthopédique et le développement d'OH chez les patients orthopédiques et 3) Étudier l'interaction entre le TCC léger concomitant et le multitraumatisme orthopédique sur l'incidence d'OH chez les patients orthopédiques.

Ainsi, en lien avec les trois objectifs spécifiques de l'étude, les hypothèses étaient les suivantes : 1) La présence d'un TCC léger concomitant est significativement liée à un risque plus élevé de développer de l'OH chez les patients orthopédiques; 2) La présence d'un multitraumatisme orthopédique (plus d'une fracture) est significativement liée à un risque plus élevé de développer de l'OH chez les patients orthopédiques; et 3) La présence simultanée d'un TCC léger concomitant et d'un multitraumatisme orthopédique est significativement liée à un risque plus élevé de développer de l'OH chez les patients orthopédiques.

Il est important de noter qu'une fois subdivisés en quatre groupes principaux, la taille des groupes était restreinte, ce qui a pu limiter la démonstration de nos hypothèses.

Synthèse des résultats

Les résultats de la présente étude suggèrent, en accord avec la seconde hypothèse, que le fait de subir un multitraumatisme orthopédique (présence simultanée de plus d'une fracture) serait lié à un risque significativement élevé de développer de l'OH chez une population orthopédique avec ou sans TCC léger. Parmi les patients ayant subi un multitraumatisme orthopédique, ceux présentant le plus de fractures étaient plus à risque d'avoir développé de l'OH aux examens de suivi. Toutefois, en désaccord avec la première hypothèse émise dans le cadre de l'étude, les résultats suggèrent que la présence d'un TCC léger concomitant ne serait pas significativement lié à un plus grand risque de développer de l'OH chez les participants de l'échantillon. Enfin, la présence simultanée d'un TCC léger et du multitraumatisme orthopédique ne seraient pas significativement liée à un plus grand risque de développer de l'OH chez les patients orthopédiques de l'échantillon.

Secondairement, des analyses additionnelles ont été réalisées afin d'étudier le lien entre le recours à un traitement post-fracture(s) de type chirurgical et le risque de développer de l'OH. Bien qu'une tendance statistique se soit dégagée de l'analyse khi-carré, le traitement post- fracture(s) de type chirurgical ne semble pas significativement associée à un plus grand risque de développement de l'OH.

Considérant sa faible taille d'échantillon, la présente étude a tenté de contrôler, par un processus strict d'appariement des sujets entre les groupes et par le biais d'une analyse de régression logistique, les effets confondants qu'auraient pu introduire divers facteurs prédisposant au développement d'OH incluant le sexe, l'âge, l'emplacement de la fracture (articulaire ou non), le recours à un traitement post-fracture de type chirurgical, puis le délai entre l'accident et la prise de radiographie de suivi.

Liens entre les résultats et la littérature

Résumé de la littérature actuelle. Développement de l'OH chez les populations orthopédiques avec TCC concomitant. Il existe plusieurs complications possibles à la suite d'un traumatisme orthopédique (fracture isolée d'un membre). Une complication post-fracture fréquente est l'OH, laquelle réfère à la formation anormale d'un os dans un tissu mou. L'OH est une complication sérieuse impliquant un fardeau financier et personnel considérable, lequel implique plus souvent qu'autrement d'importantes douleurs, un suivi médical prolongé ainsi que des interventions chirurgicales additionnelles (Nauth et al., 2012, Winkler S et al., 2015). Bien que les mécanismes pathophysiologiques à l'origine de l'OH ne soient toujours pas pleinement compris, la littérature propose l'hypothèse selon laquelle l'OH découlerait d'une interaction entre les réponses amplifiées des systèmes nerveux et immunitaire présentes à la suite d'un traumatisme (p. ex., crânien ou orthopédique) (Forsberg et al., 2014). Les traumatismes craniocérébraux ou crâniens (TCC) modérés/sévères sont connus comme facteurs de risque d'OH chez les patients orthopédiques (PO) polytraumatisés. De récentes études se sont intéressées au développement d'OH chez une population orthopédique ayant un avec un traumatisme crânien léger (TCCL) concomitant d'un monotraumatisme orthopédique (fracture isolée d'un membre [FIM]), ajoutant le TCC léger (TCCL) comme facteur de risque au développement d'OH. Cependant, il n'y a pas d'études à notre connaissance à ce jour ayant étudié le TCC léger (TCCL) concomitant et le multitraumatisme orthopédique (MO; présence simultanée de plus d'une fracture) comme facteurs liés au développement de l'OH chez une population orthopédique.

Apport de la présente étude à la littérature. La présente étude propose des résultats soutenant l'importance d'étudier davantage les facteurs de risque associés à des complications orthopédiques (dont l'OH) chez les patients orthopédiques ayant subi un TCC léger concomitant,

soit une population à risque et peu étudiée à ce jour. De plus, les résultats de la présente étude identifient un risque augmenté de développer de l'OH en fonction du nombre de fractures subies chez la population étudiée. Finalement, ces résultats soulignent l'importance d'offrir un suivi médical plus étroit pour les patients à risque de développer cette complication, notamment les patients ayant subi un multitraumatisme orthopédique.

Au plan mécanistique, les nombreuses semaines nécessaires au développement de l'OH offrent une rare fenêtre d'opportunité de caractériser les changements pathophysiologiques précédant le développement de l'OH chez les patients orthopédiques (dont chez les multitraumatisés). Une fois connue, cette pathophysiologie pourrait permettre d'établir un traitement préventif de l'OH administrée prioritairement chez ces patients multitraumatisés à haut risque de développer de l'OH.

Multitraumatisme orthopédique : facteur de risque au développement de l'OH chez la population orthopédique avec ou sans TCC concomitant léger. Les résultats de la présente étude suggèrent que nonobstant la présence d'un TCC léger ou le recours à un traitement post-fracture de type chirurgical, le facteur isolé du multitraumatisme orthopédique (présence simultanée de plus d'une fracture) influencerait le risque de développer de l'OH. Plus spécifiquement, la présente étude montre que 55,9% (33/59) des patients ayant un multitraumatisme orthopédique (plus d'une fracture) avec ou sans TCC léger dans l'échantillon ont développé de l'OH, comparativement à 33,9% (31/62) des patients ayant un monotraumatisme orthopédique (une fracture seule) avec ou sans TCC léger (cf. au tableau à l'annexe 4). Bien que conjecturelles, certaines hypothèses pourraient expliquer au moins en partie cette surreprésentation des patients ayant développé de l'OH parmi les multitraumatisés orthopédiques. D'abord, d'un point de vue probabilistique, le simple fait d'avoir subi plus d'une fracture augmente le risque de

développer une ou plusieurs complications orthopédiques aux différents os fracturés nuisant au rétablissement du patient. Les résultats aux analyses supplémentaires réalisées ont montré des liens significatifs entre la présence du multitraumatisme orthopédique et le développement de l'OH, puis entre le nombre de fractures simultanées et le développement de l'OH. Ensuite, des études animales ont montré que la présence de plusieurs fractures augmente la quantité systémique et périphérique d'inflammation (Horst et al., 2020). Il est plausible que le fait d'avoir subi plusieurs fractures simultanément chez un patient orthopédique occasionne un effet additif des réponses inflammatoires propres à chaque fracture, accentuant la réponse immunitaire faisant partie intégrante du processus pathophysiologique invoqué du développement de l'OH. Alternativement, il est également possible que la probabilité accrue de développer de l'OH chez les patients ayant un multitraumatisme orthopédique (plusieurs fractures), comparativement aux patients ayant un monotraumatisme orthopédique, puisse être liée à un taux d'accidents à haute vitesse plus élevé chez les multitraumatisés comparativement aux monotraumatisés. À cet effet, il a été montré que subir plusieurs fractures simultanément chez un patient orthopédique (dont chez les polytraumatisés) soit lié à un mécanisme d'accident impliquant une plus grande force mécanique (p. ex., un accident impliquant un motorisé), impliquant des blessures plus sévères (p. ex., un plus grand déplacement des os fracturés), puis nécessitant ultimement un recours à un traitement post-fracture de type chirurgical plutôt que non chirurgical (conservateur) (Gross et al., 2012). Or, il est fort bien établi que le traitement chirurgical à lui seul accentue la réponse inflammatoire s'ajoutant à la réponse inflammatoire naturelle post-fracture, laquelle peut influencer le rétablissement du patient (Baird et Kang, 2019; Rouleau et al., 2009). Partiellement en accord avec cette proposition, les résultats de la présente étude montraient une tendance à ce que le traitement chirurgical, tant chez les monotraumatisés que chez les multitraumatisés orthopédiques, soit liée à une surreprésentation de cas d'OH comparativement aux patients orthopédiques n'ayant pas subi de

chirurgie post-fracture (cf. au tableau à l'annexe 1). Des études futures impliquant un plus grand échantillon s'attarder à la contribution d'une possible accentuation de la réponse inflammatoire chez les patients orthopédiques multitraumatisés ayant été soumis à une chirurgie sur le risque de développement de l'OH (Eisenstein et al., 2018; Nauth et al., 2012). Finalement, les résultats de l'étude semblent montrer qu'une des variables indépendantes de l'étude, soit le multitraumatisme orthopédique, semble significativement associée au développement de l'OH chez les patients orthopédiques avec ou sans TCC léger concomitant.

TCC léger concomitant d'une ou de plusieurs fractures : facteur lié à des risques de complications à étudier davantage. Contrairement aux études menées auprès de patients polytraumatisés ayant subi un TCC modéré à sévère puis auprès des patients ayant subi un TCC léger concomitant d'un monotraumatisme orthopédique, les résultats de la présente étude ne montrent pas de lien entre le fait d'avoir subi un TCC léger concomitant d'une ou de plusieurs fractures et le développement de l'OH. En effet, alors que 44,26% (27/61) des patients ayant un TCC léger concomitant d'une ou de plusieurs fractures ont développé de l'OH, une proportion équivalente de patients orthopédiques n'ayant pas subi de TCC léger concomitant (25/60; 41,67%) présentait de l'OH.

Il est possible que les résultats divergents entre ceux de la présente étude et ceux d'études précédentes menées auprès de la population orthopédique avec TCC léger concomitant (p. ex., Jodoin et al., 2019) s'expliquent, du moins en partie, par des enjeux liés au sous-diagnostic du TCC léger en milieu hospitalier (Jodoin et al., 2016). Dans une première étude observationnelle réalisée au laboratoire du Dr. De Beaumont étudiant la concomitance entre le TCC léger et la fracture isolée d'un membre (FIM), le taux d'incidence du TCC léger concomitant d'une FIM diagnostiqué dans le cadre d'un

suiwi (diagnostic rétrospectif) a été comparé au taux d'incidence de TCC léger concomitant diagnostiqué à l'urgence et indiqué dans les dossiers des patients (diagnostic prospectif) des patients orthopédiques de l'échantillon (Jodoin et al., 2016). Les résultats de l'étude de Jodoin et al. (2016) suggèrent que le taux d'incidence de TCC léger concomitant d'une FIM diagnostiqué rétrospectivement était de 23,5%, alors que l'incidence de TCC léger concomitant d'une FIM diagnostiqué prospectivement était plutôt de 8,8% ($X^2 = 78,47$; $p < 0,0001$). Ainsi, les résultats de cette étude suggèrent que plusieurs TCC léger concomitant d'une fracture chez la population orthopédique ne seraient pas détectés en aiguë à l'urgence (diagnostic prospectif). Les difficultés à diagnostiquer systématiquement en aigu le TCC léger à l'urgence seraient en grande partie liées au fait que peu de patients ayant subi un TCC léger consultent à l'urgence (Buck, 2011 ; Jodoin et al., 2019). D'autre part, le tableau symptomatique des patients ayant subi un TCC léger peut varier et être difficile à identifier (Ryu et al., 2009), comparativement à une blessure physique visible à l'œil nu par exemple. Également, le diagnostic du TCC léger à l'urgence repose actuellement sur l'usage de l'Échelle de Glasgow (Coma Glasgow Scale; CGS) et ou d'un scan, deux outils davantage utilisés auprès des patients ayant subi un TCC modéré ou sévère qui ont des symptômes plus apparents et des lésions cérébrales (Albicini et McKinley, 2016; Dhawan et al., 2006). À cet effet, une étude de McCrea et al. (2017) suggère que chez des patients consultant à l'urgence en aigu, la majorité des patients TCC léger (50% à 90%) ne seraient pas être diagnostiqués (McCrea et al., 2017).

Dans le cadre de la présente étude (essai doctoral), les diagnostics de patients ayant un TCC léger concomitant d'une ou de plusieurs fractures avaient tous été rendus prospectivement par urgentologue en aigu (entre 2017 et 2018) à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal. Ainsi, il est possible que de nombreux cas de patients orthopédiques (avec une ou plusieurs fractures) considérés « sans TCC léger » dans la présente étude pourraient avoir subi un TCC léger non-

diagnostiqué en aigu, se retrouvant du coup parmi le groupe de patients n'ayant pas subi de TCC léger concomitant à la/les fracture(s). Cependant, étant donnée le design de la présente étude (étude rétrospective de revue de dossiers), il était impossible de valider rétrospectivement, soit plusieurs années suivant l'accident, la présence ou non de symptômes s'apparentant au TCC léger chez les patients orthopédiques de l'échantillon. En contrepartie, des preuves tangibles de plusieurs fractures sont trouvées aux radiographies, ce qui a pu contribuer à la robustesse des trouvailles concernant le lien entre le multitraumatisme orthopédique et le risque augmenté de développer de l'OH.

Par ailleurs, il est possible de supposer que les patients orthopédiques ayant un TCC léger concomitant n'ayant pas développé d'OH au sein de l'échantillon ont pu cependant développer d'autres complications orthopédiques également associées au TCC léger qui n'ont pas pu être mesurées dans le cadre de la présente étude. Parmi ces complications figurent au premier chef le développement de la douleur chronique, laquelle partage, tel que précédemment mentionné, des mécanismes pathophysiologiques semblables à ceux possiblement associés au développement de l'OH. Ainsi, des études prospectives futures de plus grande envergure pourraient explorer plus minutieusement les liens entre le développement de complications orthopédiques (p. ex., OH et évolution de la douleur aiguë à chroniques). Par ailleurs, des études longitudinales futures pourraient également étudier et comparer les mécanismes pathophysiologiques semblables associés au développement de ces complications orthopédiques (p. ex., OH et à l'évolution de la douleur aiguë à chronique) chez la population orthopédique avec TCC léger concomitant. Notamment, ces études pourraient mesurer plus spécifiquement et comparer la réponse inflammatoire ainsi que l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) à la suite d'un TCC (léger, modéré ou sévère) seul, d'un traumatisme (monotraumatisme ou multitraumatisme) seul, puis à la suite d'un TCC concomitant d'un traumatisme orthopédique.

Limites de l'étude

La présente étude comporte des limites. Premièrement, l'échantillon, bien que suffisant pour effectuer les tests statistiques réalisés, est restreint (121 participants divisés en quatre groupes), constitué de patients orthopédiques avec ou sans TCC léger concomitant. Ainsi, une fois subdivisés en quatre groupes principaux, la taille des groupes était restreinte, ce qui a pu limiter la démonstration de nos hypothèses. Le temps limité donné pour réaliser ce projet d'essai doctoral ne permettait pas de recueillir les données d'une plus grande cohorte de patients orthopédiques. Par exemple, la population d'intérêt a été restreinte à une population orthopédique âgée en moyenne de 54,06 ans avec TCC léger recrutée à Sacré-Cœur entre 2017 et 2018, ce qui limite en grande partie la généralisation des résultats. Par ailleurs, l'échantillon n'incluait pas de patients orthopédiques avec un TCC modéré ou sévère. Il n'a donc pas été possible d'investiguer plus en profondeur le TCC léger à titre de facteur de risque au développement de l'OH au sein de la population orthopédique en caractérisant la sévérité du TCC. Il n'a pas été possible dans le cadre de la présente étude de classer des données supplémentaires (comorbidités et antécédents médicaux) disponibles via les dossiers des patients dans des catégories significatives et de sélectionner des facteurs précis additionnels (p. ex., un trouble musculosquelettique, cardiovasculaire ou endocrinien spécifique, habitudes de vie [la consommation hebdomadaire de tabac], la prise pré-post chirurgie d'opiacés, l'évolution de la douleur au cours du suivi, etc.) pouvant possiblement influencer le processus de guérison post-fracture et le développement d'une complication orthopédique telle que l'OH. Également, pour certaines variables disponibles via dossiers physiques, les données n'étaient pas systématiquement disponibles (p. ex., consommation de tabac) pour tous les patients. Il n'était donc pas possible de déterminer si les patients n'ayant pas cette donnée de disponible se distinguaient des autres patients de façon significative, ce qui

représentait un risque de biais de sélection. De même, l'équipe de recherche a constaté que les données disponibles via dossiers physiques ne permettaient pas d'obtenir des mesures valides de l'évaluation, de l'évolution et du traitement de l'inflammation et de la douleur chez les patients. Par exemple, le fait d'avoir accès à une prescription de médicaments anti-douleurs dans un dossier médical ne permet pas de savoir si le patient qui a consulté en orthopédie a pris à chaque jour ses médicaments prescrits avec la mention « au besoin », puis les informations sur le niveau et le type de douleur rapportés par le patient n'étaient pas présentes ou suffisantes via les dossiers physiques pour établir une mesure précise et objective. Considérant le nombre de patients (N=121) et les besoins de l'essai, il a été jugé stratégique de stratifier en quatre groupes les participants en catégories binaires basées sur les variables principales de l'étude, à savoir s'ils avaient subi un TCC léger concomitant ou non (variable indépendante), s'ils avaient subi plusieurs fractures simultanément ou une fracture isolée d'un membre (variable indépendante) et s'ils avaient développé ou non de l'OH (variable dépendante). Également, il a été jugé plus stratégique d'inclure dans les analyses un nombre plus restreint de prédicteurs connus dans la littérature comme pouvant influencer l'OH (c.-à-d., TCC léger concomitant, multitraumatisme orthopédique, âge, sexe, emplacement de la fracture, os fracturé, délai entre la prise de la radiographie, chirurgie), de manière à ne pas réduire la puissance statistique de l'étude. Une étude prospective de plus grande envergure permettant de recruter davantage de patients orthopédiques avec et sans TCC concomitant de façon consécutive et aléatoire permettrait d'éliminer les potentiels biais de sélection relatifs au processus d'appariement serré mis en place dans le contexte de cette étude préliminaire.

Une autre critique de la présente étude est qu'il s'agit d'une étude rétrospective utilisant les données de deux cohortes de patients orthopédiques recrutés dans le cadre de projets de recherche antérieurs menés sur le site restreint de l'Hôpital-du-Sacré-Cœur de Montréal, ce qui nuit

également à la généralisation des résultats de l'étude à l'ensemble de population clinique étudiée. Le fait de mener une étude rétrospective de dossiers n'aura pas permis à l'équipe de recherche de recueillir systématiquement des variables possiblement liées à un risque de complications post-fracture, dont fait partie le développement d'OH, directement auprès du patient et de façon à suivre activement son évolution post-accident.

Également, les médecins (évaluateurs) membres de notre équipe de recherche qui analysaient les radiographies pour diagnostiquer la présence d'OH n'étaient pas aveugles aux objectifs du projet. Cependant, ces derniers ont analysé chacune des radiographies des patients de l'échantillon sans avoir connaissance de l'appartenance des patients aux différents groupes de l'étude. Également, notamment dû au contexte pandémique, le rôle du second évaluateur a été partagé entre trois médecins résidents différents, ce qui a pu contribuer à obtenir un niveau d'accord inter-juges faible. Il a cependant été possible d'atténuer les impacts de cette limite méthodologique, tel que mentionné précédemment dans la section *Méthodologie*, en rapportant la fiabilité inter-juges entre les pairs d'observateurs puis en s'assurant d'avoir un accord final pour les radiographies dans lesquels des désaccords sur le diagnostic d'OH étaient observés. Il est cependant important de noter qu'étant donné cette limite, les résultats rapportés dans le cadre de la présente étude doivent être interprétés avec précaution. Une étude future effectuée sur une période plus longue pourrait inclure l'analyse de radiographies par deux médecins et évaluateurs-experts, encore une fois formés pour diagnostiquer l'OH selon la classification Toom (2005), aveugles aux objectifs de l'étude.

Conclusion

La présente étude avait pour objectif d'étudier rétrospectivement le traumatisme crâniocérébral

léger et le multitraumatisme orthopédique comme facteurs liés au développement d'ossification hétérotopique. Les résultats suggèrent que le multitraumatisme orthopédique représente un facteur de risque d'OH important à considérer dans la prise en charge d'un patient orthopédique. Il serait pertinent d'étudier davantage les facteurs de risque au développement d'OH afin de préciser le profil des patients à risque de développer l'OH par le biais d'études prospectives incluant des facteurs qui n'ont pu être obtenus dans le cadre de la présente étude (p. ex., habitudes de vie [consommation quotidienne de tabac], consommation quotidienne prés et post-chirurgie d'anti-inflammatoires, conditions psychiatriques, implication dans le cadre de traitements et consultations externes [exercices prescrits en physiothérapie, ostéopathie]). Également, les facteurs de risque et mécanismes physiopathologiques de l'OH, retrouvés chez la population orthopédique avec ou sans multitraumatisme orthopédique et avec ou sans TCC léger concomitant, mériteraient d'être davantage étudiés. Le fait de cibler plus rapidement et plus efficacement les patients polytraumatisés orthopédiques à risque de développer cette complication permettrait d'influencer le mode de prise en charge (suivi plus étroit) des cliniciens vis-à-vis ces patients, puis d'éventuellement mettre sur pied des interventions spécialisées et préventives pour les patients orthopédiques ayant ou non un TCC concomitant. Ainsi, d'ultérieures projets de recherches menés en prospectif pourraient évaluer l'effet spécifique de facteurs de prise en charge, dont ceux liés à l'observance des consignes données par les professionnels consultés (quantité prise sur une base quotidienne d'anti-inflammatoires, d'opiacés et d'opioïdes prescrits, accomplissement et durée des exercices de physiothérapie prescrits, etc.), sur le développement de l'OH chez la population orthopédique monotraumatisée, polytraumatisée, avec ou sans TCC (d'intensité légère à sévère) concomitant. Considérant les effets non-négligeables que peuvent entraîner le traumatisme orthopédique et crânien, dont la présence de symptômes psychologiques (symptômes anxieux, dépressifs, difficultés adaptatives, impression d'être isolé) et physiques (douleur en aigu, risque de

chronicisation de la douleur, altérations fonctionnelles multiples), il serait pertinent dans le cadre d'études futures d'étudier davantage l'impact combiné de différents traitements, soient d'un suivi psychosocial et du recours à des outils non invasifs (p. ex., la SMTr et l'exercice physique) sur le développement de complications comme l'OH chez le patient polytraumatisé affligé de cette condition.

Références bibliographiques

- Albicini, M. et McKinlay, A. (2014). Mild Traumatic Brain Injury: A Review of Terminology, Symptomatology, Clinical Considerations and Future Directions. Retrieved from <http://www.intechopen.com/books/traumatic-brain-injury/mild-traumatic-brain-injury-a-review-of-terminology-symptomatology-clinical-considerations-and-future>
- Albrecht, E., Taffe, P., Yersin, B., Schoettker, P., Decosterd, I. et Hugli, O. (2013). Undertreatment of acute pain (oligoanalgesia) and medical practice variation in prehospital analgesia of adult trauma patients: a 10 yr retrospective study. *British Journal of Anaesthesia*, 110(1), 96-106. doi:10.1093/bja/aes355
- Baba, H., Ji, R. R., Kohno, T., Moore, K. A., Ataka, T., Wakai, A., . . . Woolf, C. J. (2003). Removal of GABAergic inhibition facilitates polysynaptic A fiber-mediated excitatory transmission to the superficial spinal dorsal horn. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 24(3), 818-830.
- Baird, E.O. et and Kang, Q.K. (2019). Prophylaxis of heterotopic ossification: an updated review. *Journal of orthopaedic research*, 4(1), 1-4.
- Benyamin, R., Trescot, A. M., Datta, S., Buenaventura, R., Adlaka, R., Sehgal, N., . . . Vallejo, R. (2008). Opioid complications and side effects. *Pain Physician*, 11(2 Suppl), S105-120.
- Blennow, K., Hardy, J. et Zetterberg, H. (2012). The neuropathology and neurobiology of traumatic brain injury. *Neuron*, 76(5), 886-899. doi:10.1016/j.neuron.2012.11.021
- Bowman S.H., Barfield W.R., Slone H.S., Shealy G.J. et Walton Z.J. (2016). The clinical implications of heterotopic ossification in patients treated with radial head replacement for trauma: A case series and review of the literature. *Journal of Orthopaedic Trauma*, 13(4), 272-277. doi: 10.1016/j.jor.2016.06.011
- Cairns, B. E., Arendt-Nielsen, L. et Sacerdote, P. (2015). Perspectives in Pain Research 2014: Neuroinflammation and glial cell activation: The cause of transition from acute to chronic pain? *Scandinavian Journal of Pain*, 6(1), 3-6. doi: 10.1016/j.sjpain.2014.10.002.
- Cassidy, J. D., Carroll, L. J., Peloso, P. M., Borg, J., von Holst, H., Holm, L., . . . Injury (2004). Incidence, risk factors and prevention of mild traumatic brain injury: results of the WHO

- Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 43, 28-60.
- Chaudhary, M. A., Schoenfeld, A. J., Harlow, A. F., Ranjit, A., Scully, R., Chowdhury, R., . . . Haider, A. H. (2017). Incidence and Predictors of Opioid Prescription at Discharge After Traumatic Injury. *JAMA Surgery*, 152(10), 930-936. doi:10.1001/jamasurg.2017.1685
- Cicero, T. J., Ellis, M. S., Surratt, H. L. et Kurtz, S. P. (2014). The changing face of heroin use in the United States: a retrospective analysis of the past 50 years. *JAMA Psychiatry*, 71(7), 821- 826. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.366
- Cipriano, C.A., Pill, S.G. et Keenan, M.A. (2009). Heterotopic ossification following traumatic brain injury and spinal cord injury. *Journal of American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 17(11), 689-97.
- Claes, L., Recknagel, S. et Ignatius, A. (2012). Fracture healing under healthy and inflammatory conditions. *Natural Review Rheumatology*, 8(3), 133-143. doi:10.1038
- Davis, E.L., Davis, A.R., Gugala, Z. et Olmsted-Davis, E.A. (2017). Is heterotopic ossification getting nervous?: The role of the peripheral nervous system in heterotopic ossification. *Bone*, 3282(17), 30242-30249. doi: 10.1016/j.bone.2017.07.016
- Dhawan, P., Rose, A., Krassioukov, A. et Miller, W. C. (2006). Early interventions for mild traumatic brain injury: Reflections on experience. *British Columbia Medical Journal*, 48(9), 442-446.
- D'Heurle, A., Archdeacon, M.T., Hiratzka, S., Casstevens, C., Finnan, R. et McCoy, B. (2016). Do Surrogates of Injury Severity Influence the Occurrence of Heterotopic Ossification in Fractures of the Acetabulum?. *Journal of Orthopaedic Trauma*, 30(4), 213-6. doi: 10.1097/BOT.0000000000000490
- Dizdar, D., Tiftik, T., Kara, M., Tunc, H., Ersoz, M. et Akkus, S. (2013). Risk factors for developing heterotopic ossification in patients with traumatic brain injury. *Brain Injury*, 27(7-8), 807- 811. doi:10.3109/02699052.2013.775490
- Evans, K.N., Forsberg, J.A., Potter, B.K., Hawksworth, J.S., Brown, T.S., Andersen, R., Dunne, J.R., Tadaki, D. et Elster, E.A. (2012). Inflammatory cytokine and chemokine expression is associated with heterotopic ossification in high-energy penetrating war injuries. *Journal*

- of Orthopaedic Trauma*, 26(11), 204-213.
- Fondation de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (2022). Son portrait en bref : un Hôpital de proximité, mais de grandes spécialités. Fondation de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal. <https://fondationhscm.org/son-portrait-en-bref>
- Forsberg, J.A., Potter, B.K., Polfer, E.M., Safford, S.D. et Elster, E.A. (2014). Do inflammatory markers portend heterotopic ossification and wound failure in combat wounds?. *Clinical orthopaedic and related research*, 472(9), 2845-2854.
- Foruria, A. M., Lawrence, T. M., Augustin, S., Morrey, B. F. et Sanchez-Sotelo, J. (2014). Heterotopic ossification after surgery for distal humeral fractures. *Bone Joint Journal*, 96(12), 1681-1687. doi:10.1302/0301-620X.96B12.34091
- Friesgaard, K. D., Gromov, K., Knudsen, L. F., Brix, M., Troelsen, A. et Nikolajsen, L. (2016). Persistent pain is common 1 year after ankle and wrist fracture surgery: a register-based questionnaire study. *British Journal of Anaesthesia*, 116(5), 655-661. doi:10.1093/bja/aew069
- Giza, C. C. et Hovda, D. A. (2001). The Neurometabolic Cascade of Concussion. *Journal of Athletic Training*, 36(3), 228-235.
- Grandhi, R., Tavakoli, S., Ortega, C. et Simmonds, M. J. (2017). A Review of Chronic Pain and Cognitive, Mood, and Motor Dysfunction Following Mild Traumatic Brain Injury: Complex, Comorbid, and/or Overlapping Conditions? *Brain Sciences*, 7(12). doi:10.3390/brainsci7120160
- Gross, T., Schuepp, M., Attenberger, C., Pargger, H. et Amsler, F. (2012). Outcome in polytraumatized patients with and without brain injury. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 56(9), 1163-1174. doi:10.1111/j.1399-6576.2012.02724.x
- Hallett, M. (2007). Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron*, 55(2), 187-199. doi:10.1016/j.neuron.2007.06.026
- Hanson, B., Neidenbach, P., de Boer, P. et Stengel, D. (2009). Functional outcomes after nonoperative management of fractures of the proximal humerus. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, 18(4), 612-621. doi:10.1016/j.jse.2009.03.024

- Hendricks, H. T., Geurts, A.C., van Ginneken, B.C. et Heeren et Vos, A.J. (2007) Brain injury severity and autonomic dysregulation accurately predict heterotopic ossification in patients with traumatic brain injury *Clinical Rehabilitation*, 21, 545-553. <https://doi.org/10.1177/0269215507075260>
- Horst, K., Greven, J., Lüken, H., Zhi, O. Pfeifer, R., Simon, T. P., Relja, B., Marzi, I., Pape, H. C. et Hildebrand, F. Trauma Severity and Its Impact on Local Inflammation in Extremity Injury-Insights From a Combined Trauma Model in Pigs. *Frontiers in Immunology*, 10(3028). doi: 10.3389/fimmu.2019.03028
- Huang, H., Cheng, W. X., Hu, Y. P., Chen, J. H., Zheng, Z. T. et Zhang, P. (2018). Relationship between heterotopic ossification and traumatic brain injury: Why severe traumatic brain injury increases the risk of heterotopic ossification. *Journal of Orthopaedic Translation*, 12, 16-25. doi:10.1016/j.jot.2017.10.002
- Irvine, K. A. et Clark, J. D. (2018). Chronic Pain After Traumatic Brain Injury: Pathophysiology and Pain Mechanisms. *Pain Medecine*, 19(7), 1315-1333. doi:10.1093/pm/pnx153
- Jackson, L. C. et Pacchiana, P. D. (2004). Common complications of fracture repair. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 19(3), 168-179. doi:10.1053/j.ctsap.2004.09.008
- Ji, R. R., Nackley, A., Huh, Y., Terrando, N., et Maixner, W. (2018). Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain. *Anesthesiology*, 129(2). doi: 10.1097/ALN.0000000000002130
- Jodoin, M., Rouleau, D.M., Charlebois-Plante, C., Benoit, B., Leduc, S., Laflamme, G.Y., Gosselin, N., Larson-Dupuis, C. et De Beaumont, L. (2016). Incidence rate of mild traumatic brain injury among patients who have suffered from an isolated limb fracture: Upper limb fracture patients are more at risk. *Injury*, 47(8), 1835-40.
- Jodoin, M., Rouleau, D.M., Gosselin, N., Benoit, B., Leduc, S., Laflamme, G.Y., Larson-Dupuis, C. et De Beaumont, L. (2017-a) Comorbid mild traumatic brain injury increases pain symptoms in patients suffering from an isolated limb fracture. *Injury*, 48(9), 1927-1931.
- Jodoin, M., Rouleau, D.M., Larson-Dupuis, C., Benoit, B., Leduc, S., Laflamme, G.Y., Gosselin, N., Sabir, M. et De Beaumont, L. (2017-b). The effects of concomitant mild traumatic brain injury on return to work among patients suffering from an isolated limb fracture: a

- cohort study. *Brain Injury*, 31(12), 1683-1688.
- Jodoin, M., Rouleau, D.M., Therrien, E., Chauny, J.M., Sandman, E., Larson-Dupuis, C., Leduc, Gosselin, N. et De Beaumont, L. (2019). Investigating the incidence and magnitude of heterotopic ossification with and without joints involvement in patients with a limb fracture and mild traumatic brain injury. *Bone Reports*, 11(100222). doi: 10.1016/j.bonr.2019.100222.
- Kaplan, F. S., Glaser, D. L., Hebela, N. et Shore, E. M. (2004). Heterotopic ossification. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 12(2), 116-125.
- Kiraly, M. et Kiraly, S. J. (2007). Traumatic brain injury and delayed sequelae: a review-- traumatic brain injury and mild traumatic brain injury (concussion) are precursors to later-onset brain disorders, including early-onset dementia. *The Scientific World Journal*, 7, 1768-1776. doi:10.1100/tsw.2007.269
- Landis, J. R. et Koch G. G. (1977). The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics*, 33(1), 159-174.
- Langlois, J. A., Rutland-Brown, W. et Wald, M. M. (2006). The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 21(5), 375- 378.
- Lavigne, G., Khoury, S., Chauny, J. M. et Desautels, A. (2015). Pain and sleep in postconcussion/mild traumatic brain injury. *Pain*, 156, S75-85. doi:10.1097/j.pain.000000000000111
- Lyman, M., Lloyd, D. G., Ji, X., Vizcaychipi, M. P. et Ma, D. (2014). Neuroinflammation: the role and consequences. *Neuroscience Research*, 79, 1-12. doi:10.1016/j.neures.2013.10.004
- Loggia, M. L., Chonde, D. B., Akeju, O., Arabasz, G., Catana, C., Edwards, R. R., . . . Hooker, J. M. (2015). Evidence for brain glial activation in chronic pain patients. *Brain*, 138(3), 604- 615. doi:10.1093/brain/awu377
- Loi, F., Córdova, L. A., Pajarinen, J., Lin, T., Yao, Z. et Goodman, S. B. (2016). Inflammation, Fracture and Bone Repair. *Bone*, 86, 119-130. doi: 10.1016/j.bone.2016.02.020

- Lozano, D., Gonzales-Portillo, G. S., Acosta, S., de la Pena, I., Tajiri, N., Kaneko, Y., et Borlongan, C. V. (2015). Neuroinflammatory responses to traumatic brain injury: etiology, clinical consequences, and therapeutic opportunities. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *11*, 97-106. doi:10.2147/NDT.S65815
- MacFarlane, M. P. et Glenn, T. C. (2015). Neurochemical cascade of concussion. *Brain Injury*, *29*(2), 139-153. doi:10.3109/02699052.2014.965208
- Majuta, L. A., Longo, G., Fealk, M. N., McCaffrey, G. et Mantyh, P. W. (2015). Orthopedic surgery and bone fracture pain are both significantly attenuated by sustained blockade of nerve growth factor. *Pain*, *156*(1), 157-165. doi:10.1016/j.pain.0000000000000017
- Mamaril, M. E., Childs, S. G. et Sortman, S. (2007). Care of the orthopaedic trauma patient. *Journal of Perianesthesia Nursing*, *22*(3), 184-194. doi:10.1016/j.jopan.2007.03.008
- Meyers, C., Lisiecki, J., Miller, S., Levin, A., Fayad, L., Ding, C., . . . James, A. W. (2019). Heterotopic Ossification: A Comprehensive Review. *Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, *3*(4), e10172. doi:10.1002/jbm4.10172
- Maruyama, M., Rhee, C., Utsunomiya, T., Zhang, N., Ueno, M., Yao, Z. et Goodman, S. B. (2020). Modulation of the Inflammatory Response and Bone Healing. *Frontiers in Endocrinologie*, *11*(386). doi: 10.3389/fendo.2020.00386
- McCrea, M. A., Nelson, L. D. et Guskiewicz, K. (2017). Diagnosis and Management of Acute Concussion. *Physical Medecine and Rehabilitation Clinics of North America*, *28*(2), 271-286. doi:10.1016/j.pmr.2016.12.005
- McKee, M. D., Pedersen, E. M., Jones, C., Stephen, D. J., Kreder, H. J., Schemitsch, E. H., . . . Potter, J. (2006). Deficits following nonoperative treatment of displaced midshaft clavicular fractures. *Journal of Bone and Joint Surgery*, *88*(1), 35-40. doi:10.2106/JBJS.D.02795
- Menon, D. Schwab, K., Wright, D. W. et Maas, A. I. (2010). Position statement: definition of traumatic brain injury. *archives of Physical Medecine and Rehabilitation*, *91*(11), 1637-40. doi: 10.1016/j.apmr.2010.05.017.
- Mitchell, S. A., Majuta, L. A. et Mantyh, P. W. (2018). New Insights in Understanding and Treating Bone Fracture Pain. *Current Osteoporosis Report*, *16*(4). doi: 10.1007/s11914-

- Moisset, X., de Andrade, D. C. et Bouhassira, D. (2015). From pulses to pain relief: an update on the mechanisms of rTMS-induced analgesic effects. *European Journal of Pain*. doi:10.1002/ejp.811
- Morrison, I., Perini, I. et Dunham, J. (2013). Facets and mechanisms of adaptive pain behavior: predictive regulation and action. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 755. doi: 10.3389/fnhum.2013.00755
- Nampiaparampil, D. E. (2008). Prevalence of chronic pain after traumatic brain injury: a systematic review. *Journal of the American Medical Association*, 300(6), 711-719. doi:10.1001/jama.300.6.711
- Nauth, A., Giles, E., Potter, B.K., Nesti, L.J., O'Brien P., Bosse, F.M.J., Anglen, J.O., Mehta, S., Ahn, J., Miclau, T. et Schemitsch, E.H. (2012). Heterotopic ossification in orthopaedic Trauma. *Journal of Orthopaedic Trauma*, 26(12), 684-688.
- Nordhaug, L. H., Linde, M., Follestad, T., Skandsen, O. N., Bjarko, V. V., Skandsen, T. et Vik, A. (2019). Change in Headache Suffering and Predictors of Headache after Mild Traumatic Brain Injury: A Population-Based, Controlled, Longitudinal Study with Twelve-Month Follow-Up. *Journal of Neurotrauma*, 36(23), 3244-3252. doi:10.1089/neu.2018.6328
- O'Neil, M. E., Carlson, K., Storzbach, D. Brenner, L., Freeman, M., Quiñones, A., Motu'apuaka, M., Ensley, M. et Kansagara, D. (2013). *Complications of Mild Traumatic Brain Injury in Veterans and Military Personnel: A Systematic Review [Internet]*. Department of Veterans Affairs.
- Oostinga, D., Steverink, J. G., van Wijck, A. J. M. et Verlaan, J. J. (2020). An understanding of bone pain: A narrative review. *Bone*, 134, 115272. doi:10.1016/j.bone.2020.115272
- Platts-Mills, T. F., Flannigan, S. A., Bortsov, A. V., Smith, S., Domeier, R. M., Swor, R. A., . . . McLean, S. A. (2016). Persistent Pain Among Older Adults Discharged Home From the Emergency Department After Motor Vehicle Crash: A Prospective Cohort Study. *Annals of Emergency Medicine*, 67(2), 166-176. doi:10.1016/j.annemergmed.2015.05.003
- Pollak, A. N. et Watkins-Castillo, S. I. (2013). The Burden of Musculoskeletal Diseases in the

- United States, BMUS, *Bone and Joint Burden*, 322(7294), 1079–1080.
- Pozzato, I., Meares, S., Kifley, A., Craig, A., Gillett, M., Van Vu, K., . . . , Gopinath, B. (2020) Challenges in the acute identification of mild traumatic brain injuries: results from an emergency department surveillance study. *BMJ Open*. 2020; 10(2). doi: 10.1136/bmjopen-2019-034494
- Rosengren, B. E., Karlsson, M., Petersson, I. et Englund, M. (2015). The 21st-century landscape of adult fractures: cohort study of a complete adult regional population. *Journal of Bone Miner Research*, 30(3), 535-542. doi:10.1002/jbmr.2370
- Rowe, R. K., Ellis, G. I., Harrison, J. L., Bachstetter, A. D., Corder, G. F., Van Eldik, L. J., . . . Lifshitz, J. (2016). Diffuse traumatic brain injury induces prolonged immune dysregulation and potentiates hyperalgesia following a peripheral immune challenge. *Molecular Pain*, 12. doi:10.1177/1744806916647055
- RStudio Team. (2015). *RStudio: Integrated Development Environment for R*. Boston, MA. Retrieved from <http://www.rstudio.com/>
- Rouleau, D. M., Feldman, D. E. et Parent, S. (2009). Delay to orthopedic consultation for isolated limb injury: cross-sectional survey in a level 1 trauma centre. *Canadian Family Physician*, 55(10), 1006-1007 e1001-1005.
- Ryu, W. H., Feinstein, A., Colantonio, A., Streiner, D. L. et Dawson, D. R. (2009). Early identification and incidence of mild TBI in Ontario. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 36(4), 429-435. doi:10.1017/s0317167100007745
- Sakellariou, V.I., Grigoriou, E., Mavrogenis, A.F., Soucacos, P.N. et Papagelopoulos, P.J. (2012). Heterotopic ossification following traumatic brain injury and spinal cord injury: insight into the etiology and pathophysiology. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, 12(4), 230-240.
- Schinkel, C., Gaertner, A., Zaspel, J., Zedler, S., Faist, E. et Schuermann, M. (2006). Inflammatory mediators are altered in the acute phase of posttraumatic complex regional pain syndrome. *Clinical Journal of Pain*, 22(3), 235-239. doi:10.1097/01.ajp.0000169669.70523.f0
- Sluka, K. A., O'Donnell, J. M., Danielson, J. et Rasmussen, L. A. (2013). Regular

- physical activity prevents development of chronic pain and activation of central neurons. *Journal of Applied Physiology* (1985), *114*(6), 725-733.
doi:10.1152/jappphysiol.01317.2012
- Stewart, S. K. (2019). Fracture Non-Union: A Review of Clinical Challenges and Future Research Needs. *Malaysian Orthopaedic Journal*, *13*(2), 1-10.
doi:10.5704/MOJ.1907.001
- Strickland, N. H., Allison D. J. (1995). Default display arrangements of images on PACS monitors. *British Journal of Radiology*. *68*(807):252–260
- Sullivan, M.P., Torres, S.J., Mehta, S. et Ahn, J. (2013). Heterotopic ossification after central nervous system trauma: A current review. *Bone et Joint Research*, *2*(3) 51-57.
- Teasdale, G. et Jennett, B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, *2*(7872), 81-84.

- Thefenne, L., de Brier, G., Leclerc, T., Jourdan, C., Nicolas, C., Truffaut, S., Lapeyre, E., Genet, F. (2017). Two new risk factors for heterotopic ossification development after severe burns. *PLOS One*, 12(8), e0182303. doi: 10.1371/journal.pone.0182303
- Toffoli, A.M., Gautschi, O.P., Frey, S.P., Filgueira, L., Zellweger, R. (2008). From brain to bone: evidence for the release of osteogenic humoral factors after traumatic brain injury, *Brain injury* 22(7-8), 511-518.
- Toom, A., Fisher, K., Martson, A., Rips, L. et Haviko, T. (2005). Inter-observer reliability in the assessment of heterotopic ossification: proposal of a combined classification. *International Orthopaedics*, 29(3), 156-159.
- Truchon, C., Guérin, F., Ulysse, M.-A. et Martin, G. (2018). Traumatisme craniocérébral léger : mise à jour des connaissances en préparation à la révision des orientations ministérielles pour le traumatisme craniocérébral léger (2005-2010). Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). <https://numerique.banq.qc.ca/patrimoine/details/52327/3427233>
- Vanden Bossche, L., et Vanderstraeten, G. (2005). Heterotopic ossification: a review. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 37(3), 129-136. doi:10.1080/16501970510027628
- Vikane, E., Hellstrom, T., Roe, C., Bautz-Holter, E., Assmus, J. et Skouen, J. S. (2016). Predictors for Return to Work in Subjects with Mild Traumatic Brain Injury. *Behavioural Neurology*, 8026414. doi:10.1155/2016/8026414
- Wassermann, E. M. (1998). Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 108(1), 1-16.
- Winkler, S., Wagner, F., M. Weber, M., Matussek, J., Craiovan, B. Heers, G., Springorum, H.R., Grifka, J. et Renkawitz, T. (2015) Current therapeutic strategies of heterotopic ossification: a survey amongst orthopaedic and trauma departments in Germany, *Musculoskeletal disorders*, 16, 313.
- Witcher, K. G., Eiferman, D. S. et Godbout, J. P. (2015). Priming the inflammatory pump of the CNS after traumatic brain injury. *Trends in Neuroscience*, 38(10), 609-620.

doi:10.1016/j.tins.2015.08.002

Wofford, K. L., Loane, D. J. et Cullen, D. K. (2019). Acute drivers of neuroinflammation in traumatic brain injury. *Neural Regeneration Research*, 14(9), 1481-1489.

doi:10.4103/1673- 5374.255958

Ydreborg, K., Engstrand, C., Steinvall, I. et Larsson, E. L. (2015). Hand function, experienced pain, and disability after distal radius fracture. *The American Journal of Occupational Therapy*, 69(1), 6901290030. doi:10.5014/ajot.2015.013102

Zhang, J. M., et An, J. (2007). Cytokines, inflammation, and pain. *International Anesthesiology Clinics*, 45(2), 27- 37. doi:10.1097/AIA.0b013e318034194e

Zeilig, G., Enosh, S., Rubin-Asher, D., Lehr, B. et Defrin, R. (2012). The nature and course of sensory changes following spinal cord injury: predictive properties and implications on the mechanism of central pain. *Brain*, *135*, 418-430. doi:10.1093/brain/awr270

Zheng, R., Lee, K., Qi, K., Wang, Z., Xu, Z., Wu, X. et Mao, Y. (2022). Neuroinflammation Following Traumatic Brain Injury: Take It Seriously or Not. *Frontiers in Immunology*, *13*, 855701. doi: 10.3389/fimmu.2022.855701

Annexe 1

Tableau 1

Caractéristiques de l'échantillon total de l'étude

	Total	Groupe avec OH	Groupe sans OH	p-value
Nombre (sujets)	121	69	52	
Sexe (femmes)	58	38	20	0,06
Hommes (sujets)	63	31	32	
Âge moyen [années (ÉT)]	54,06 (19,15)	54,90 (20,04)	54,27 (18,09)	0,16
Âge moyen des femmes [années (ÉT)]	56,74 (22,52)	57,21 (21,83)	55,85 (24,34)	
Âge moyen des hommes [années (ÉT)]	51,59 (15,18)	49,84 (17,09)	53,28 (13,14)	
Délai entre l'accident et la radiographie [jours]	99	102	96	0,68
Emplacement de la fracture (sujets avec fracture près d'une articulation)	86	46	40	0,43
Type de traitement (chirurgical)	98	52	46	0,07
Multitraumatisme orthopédique (sujets)	59	28	31	0,04*
TCC léger concomitant (sujets)	61	34	27	0,40

*Note. * p<0,05*

Annexe 2

Tableau 2

Caractéristiques des groupes de l'échantillon par groupes

	Groupe 1) TCCL+FMI		Groupe 2) TCCL+MO		Groupe 3) sansTCCL+FMI		Groupe 4) sansTCCL+MO	
	Sans OH	Avec OH	Sans OH	Avec OH	Sans OH	Avec OH	Sans OH	Avec OH
Nombre (sujets)	23	10	11	17	18	11	17	14
Femmes (sujets)	16	2	6	7	8	6	8	5
Hommes (sujets)	7	8	5	10	10	5	9	9
Âge moyen [années (ÉT)]	57,96	59,50	51,64	49,47	61,11	54,55	51,29	47,86
Âge moyen des femmes [années (ÉT)]	61,19	65,50	48,67	54,29	61,00	64,50	51,88	43,8
Âge moyen des hommes [années (ÉT)]	50,57	58,00	55,2	46,1	45,80	65,80	50,78	50,11
Emplacement de la fracture (% des sujets avec fracture près d'une articulation)	17/25 (68%)	8/25 (32%)	8/23 (34,78%)	15/23 (65,2%)	11/27 (40,74%)	16/27 (59,26%)	10/21 (47,62%)	11/21 (52,38%)
Type de traitement (% des sujets ayant eu une chirurgie)	14/23 (60,87%)	9/23 (39,13%)	8/23 (34,78%)	15/23 (65,2%)	16/26 (61,54%)	10/26 (38,46%)	14/26 (61,54%)	12/26 (46,15%)

*Note. * $p < 0,05$*

Annexe 3

Tableau 3

Développement de l'OH en fonction de la présence du TCC léger concomitant

	Total	Groupe sans OH	Groupe avec OH	X ²	p-value
Sans TCC léger	60	35	25	0,08	0,77
Avec TCC léger	61	34	27		

*Note. * p<0,05*

Annexe 4

Tableau 4

Développement de l'OH en fonction de la présence du multitraumatisme orthopédique

	Total	Groupe sans OH	Groupe avec OH	χ^2	p-value
Monotraumatisme orthopédique (FMI)	62	41	21	4,30	0,04*
Multitraumatisme orthopédique (MO)	59	28	31		

*Note. * $p < 0,05$*

Annexe 5

Tableau 5

Recours à un traitement post-fracture de type chirurgical en fonction de la présence d'un multitraumatisme orthopédique

	Total	Traitement non-chirurgical (conservateur)	Traitement chirurgical	X ²	p-value
Monotraumatisme orthopédique (FMI)	59	10	49	0,32	0,57
Multitraumatisme orthopédique (MO)	62	13	49		

*Note. * p<0,05*

