



HAL
open science

Infections associées aux fractures au CHRU de Besançon ; facteurs de risque d'infection polymicrobienne et de récurrence

Léa Devoos

► **To cite this version:**

Léa Devoos. Infections associées aux fractures au CHRU de Besançon ; facteurs de risque d'infection polymicrobienne et de récurrence. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04782198

HAL Id: dumas-04782198

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04782198v1>

Submitted on 15 Nov 2024

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

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



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

ANNEE 2024 - N° 24 – 076

*Infections associées aux fractures au CHRU de Besançon : Facteurs de risque d'infection
polymicrobienne et de récurrence*

THÈSE

présentée et soutenue publiquement

le **1^{er} juillet 2024** à 14h00

pour obtenir le Diplôme d'Etat de

DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Léa DEVOOS

Né(e) le 02/09/1996 à Thonon-Les-Bains (74)

La composition du jury est la suivante :

Président : Catherine CHIROUZE - Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Directeur de la thèse : Noémie TISSOT - Praticien Hospitalier

Juges : Xavier BERTRAND - Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Kevin BOUILLER - Maître de conférence des Universités - Praticien Hospitalier

Isabelle PATRY - Praticien Hospitalier

DIRECTEUR

PROFESSEUR THIERRY MOULIN

DIRECTEUR ADJOINT

PROFESSEUR XAVIER BERTRAND

DOYEN PHARMACIE

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE **MME CAROLE COINTEAU**

DEPARTEMENT MEDECINE

DOCTEUR MALIKA BOUHADDI (MCU-PH)

DIRECTRICE DES ÉTUDES

PROFESSEUR JEAN-PAUL FEUGEAS

ASSESEUR 1ER CYCLE

PROFESSEUR MARIE-FRANCE SERONDE

ASSESEUR 2EME CYCLE

PROFESSEUR CATHERINE CHIROUZE

ASSESEUR 3EME CYCLE

PROFESSEUR BENOIT DE BILLY

COORDINATEUR CHIRURGIE

PROFESSEUR BENOIT DINET

COORDINATEUR MEDECINE GENERALE

DEPARTEMENT PHARMACIE

PROFESSEUR XAVIER BERTRAND

DOYEN PHARMACIE

PROFESSEUR LHASSANE ISMAILI

DIRECTEUR DES ETUDES

PROFESSEUR SAMUEL LIMAT

COORDINATEURS 3E CYCLE

PROFESSEUR VIRGINIE NERICH

DEPARTEMENT MAÏEUTIQUE

MARILIA GIRAULT (SAGE-FEMME)

COORDINATRICE PEDAGOGIQUE

DEPARTEMENT ODONTOLOGIE

PROFESSEUR EDOUARD EUVRARD {PAST}

COORDINATEURS PEDAGOGIQUES

DR SOPHIE PECHOUX {MAST}

DR JEAN-PIERRE SALOMON (MCU-PH)
(Université. LORRAINE)

DEPARTEMENT SCIENCES DES METIERS DE LA REEDUCATION : ORTHOPHONIE

PROFESSEUR ELOI MAGNIN

COORDINATEURS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT SCIENCES DES METIERS DE LA REEDUCATION : KINESITHERAPIE

ALEXANDRE KUBICKI {MONTBELIARD} {MCF}

COORDINATEURS PEDAGOGIQUES

YOSHIMASA SAGAWA {MCF}

DEPARTEMENT SCIENCES DES METIERS DE LA REEDUCATION : ERGOTHERAPIE/PSYCHOMOTRICITE

JULIE LAPREVOTTE {MAST}

COORDINATRICES PEDAGOGIQUES

CLEMENCE VALLIER {MAST}

DEPARTEMENT SCIENCES INFIRMIERES

ALINE CHASSAGNE (MCF)	COORDINATEURS PEDAGOGIQUES
JEAN MAILLET-CONTOZ (MAST)	
CHRISTINE MEYER (SOINS INFIRMIERS IFSI)	
DR ANTOINE THIERY-VUILLEMIN (MCU-PH)	
PROFESSEUR FABRICE VUILLIER	COORDINATEUR PEDAGOGIQUE IPA

DEPARTEMENT DE PEDAGOGIE

PROFESSEUR CLEMENT PRATI	RESPONSABLE
PROFESSEUR SEBASTIEN PILI-FLOURY	CENTRE DE SIMULATION
PROFESSEUR BENOIT DINET	
FRANK VERHOEVEN (MEDECINE)	
MARILIA GIRAULT (MAÏEUTIQUE)	
MARC PUDLO (PHARMACIE)	
YOSHIMATA SAGAWA (REEDUCATION)	
LAURENCE GANDON (INFIRMIER)	

RELATIONS HUMAINES DE L'UFR

PROFESSEUR SYLVIE NEZELOF	ASSESEUR
---------------------------	----------

COMMISSION SCIENTIFIQUE DE L'UFR

PROFESSEUR VIRGINIE WESTEEL	ASSESEUR RECHERCHE - PRESIDENTE
PROFESSEUR FREDERIC AUBER	VICE-PRESIDENT

CHARGES DE MISSIONS

FORMATION CONTINUE

MME SYLVIE DEVAUX (MCF)	COORDINATEURS
-------------------------	---------------

HISTOIRE DE LA MEDECINE

PROFESSEUR LAURENT TATU	COORDINATEURS
DOCTEUR PHILIPPE MERCET	COORDINATEURS

RELATIONS INTERNATIONALES

DOCTEUR OLEG BLAGOSKLONOV (MCU-PH)	
	COORDINATEUR

ALUMNI-USB

PROFESSEUR GILLES CAPELLIER (EMERITE)	
PROFESSEUR GABRIEL CAMELOT (EMERITE)	PRESIDENT HONORAIRE

MÉDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

- PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	Olivier	ADOTEVI	IMMUNOLOGIE
M.	Frédéric	AUBER	CHIRURGIE INFANTILE
M.	François	AUBIN	DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE
M.	Jamal	BAMOULID	IMMUNOLOGIE
Me	Cindy	BARNIG	PNEUMOLOGIE
Me	Djamila	BENNABI	PSYCHIATRIE ADULTES
M.	Guillaume	BESCH	ANESTHESIE REANIMATION
M.	Frédéric	BIBEAU	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
Me	Alessandra	BIONDI	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M.	Christophe	BORG	CANCÉROLOGIE
M.	Hatem	BOULAHDOUR	BIOPHYSIQUE ET MÉDECINE NUCLÉAIRE
Me	Catherine	CHIROUZE	MALADIES INFECTIEUSES
M.	Romain	CHOPARD	CARDIOLOGIE
M.	Sidney	CHOCRON	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
Me	Cécile	COURIVAUD	NÉPHROLOGIE
M.	Siamak	DAVANI	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
M.	Benoît	DE BILLY	CHIRURGIE INFANTILE
M.	Eric	DECONINCK	HÉMATOLOGIE
M.	Eric	DELABROUSSE	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M.	Thibaut	DESMETTRE	MÉDECINE D'URGENCE
M.	Vincent	DI MARTINO	HÉPATOLOGIE
M.	Didier	DUCLOUX	NÉPHROLOGIE
M.	Jean- Paul	FEUGEAS	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
M.	Patrick	GARBUIO	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
Me	Anne-Sophie	GAUTHIER	OPHTALMOLOGIE
M.	Emmanuel	HAFFEN	PSYCHIATRIE D'ADULTES
M.	Georges	HERBEIN	VIROLOGIE
M.	Bruno	HEYD	CHIRURGIE GÉNÉRALE
M.	Didier	HOCQUET	HYGIÈNE HOSPITALIÈRE
Me	Katy	JEANNOT	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE
M.	François	KLEINCLAUSS	UROLOGIE
M.	Paul	KUENTZ	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
M.	Zaher	LAKKIS	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
M.	Daniel	LEPAGE	ANATOMIE
M.	Quentin	LEPILLER	VIROLOGIE
M.	Eloi	MAGNIN	NEUROLOGIE
Me	Nadine	MAGY-BERTRAND	MÉDECINE INTERNE
M.	Frédéric	MAUNY	BIostatistiques, INFORMATIQUE MÉDICALE
M.	Nicolas	MENEVEAU	CARDIOLOGIE
M.	Christophe	MEYER	CHIRURGIE MAXILLO FACIALE ET STOMATOLOGIE
M.	Fabrice	MICHEL	MÉDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
Me	Laurence	MILLON	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

M.	Nicolas	MOTTET	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
M.	Thierry	MOULIN	NEUROLOGIE
Me	Sylvie	NEZELOF	PÉDOPSYCHIATRIE
M.	Laurent	OBERT	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
M.	Andréas	PERROTTI	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
M.	Sébastien	PILI-FLOURY	ANESTHÉSIOLOGIE RÉANIMATION
M.	Gaël	PITON	MEDECINE INTENSIVE REANIMATION
M.	Clément	PRATI	RHUMATOLOGIE
M.	Jean-Luc	PRETET	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Rajeev	RAMANAH	GYNÉCOLOGIE - OBSTÉTRIQUE
M.	Simon	RINCKENBACH	CHIRURGIE VASCULAIRE
M.	Christophe	ROUX	BIOLOGIE ET MÉDECINE DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
Me	Lucie	SALOMON DU MONT	CHIRURGIE VASCULAIRE
M.	Emmanuel	SAMAIN	ANESTHÉSIOLOGIE RÉANIMATION
M.	François	SCHIELE	CARDIOLOGIE
Me	Marie-France	SERONDE	CARDIOLOGIE
M.	Laurent	TATU	ANATOMIE
M.	Laurent	TAVERNIER	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
M.	Thierry	THEVENOT	HÉPATOLOGIE
M.	Laurent	THINES	NEUROCHIRURGIE
M.	Gérard	THIRIEZ	PÉDIATRIE
M.	Pierre	TIBERGHIE	IMMUNOLOGIE
M.	Eric	TOUSSIROT	THÉRAPEUTIQUE
M.	Pierre	VANDEL	PSYCHIATRIE d'ADULTES
M.	Fabrice	VUILLIER	ANATOMIE
Me	Lauriane	VULLIEZ COADY	PEDO-PSYCHIATRIE
Me	Lucine	VUITTON	GASTRO-ENTEROLOGIE
Me	Virginie	WESTEEL-KAULEK	PNEUMOLOGIE

PROFESSEURS EMÉRITES

M.	Régis	AUBRY	ÉPISTEMOLOGIE-SOINS PALLIATIFS
M.	Jean-Luc	BRESSON	BIOLOGIE ET MÉDECINE DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
M.	Gilles	CAPELLIER	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION
M.	Jean-Luc	CHOPARD	MEDECINE LEGALE
M.	Alain	CZORNY	NEUROCHIRURGIE
M.	Bernard	DELBOSC	OPHTALMOLOGIE
M.	Gilles	DUMOULIN	PHYSIOLOGIE
M.	Dominique	FELLMANN	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
M.	Georges	MANTION	CHIRURGIE GÉNÉRALE
Me	Christiane	MOUGIN	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Bernard	PARRATTE	ANATOMIE
M.	Patrick	PLESIAT	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
M.	Christophe	ROUX	BIOLOGIE ET MÉDECINE DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
M.	Daniel	SECHTER	PSYCHIATRIE D'ADULTES
Me	Dominique	VUITTON	IMMUNOLOGIE
M.	Daniel	WENDLING	RHUMATOLOGIE

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS
- PRATICIENS HOSPITALIERS**

Me	Clotilde	AMIOT	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
Me	Anne-Pauline	BELLANGER	PARASITOLOGIE
M.	Matthieu	BEREAU	THERAPEUTIQUE
Me	Oxana	BLAGOSKLONOV	BIOLOGIE ET MÉDECINE DÉVELOPPEMENT ET DE REPRODUCTION
Me	Sophie	BOROT	ENDOCRINOLOGIE, DIABÈTE ET MALADIES MÉTABOLIQUES
Me	Malika	BOUHADDI	PHYSIOLOGIE
M.	Kévin	BOUILLER	MALADIES INFECTIEUSES
M.	Paul	CALAME	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M.	Yann	CHAUSSY	CHIRURGIE INFANTILE
M.	Alain	COAQUETTE	VIROLOGIE
Me	Elsa	CURTIT	CANCÉROLOGIE
M.	Etienne	DAGUINDAU	HEMATOLOGIE
M.	Maxime	DESMARETS	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMISE DE LA SANTE ET PREVENTION
Me	Julie	GIUSTINANNI	PSYCHIATRIE ADULTE-ADDICTOLOGIE
M.	François	LOISEL	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
Me	Tania	MARX	MÉDECINE D'URGENCE
Me	Elisabeth	MEDEIROS	NEUROLOGIE
M.	Patrice	MURET	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
Me	Charlée	NARDIN	DERMATOLOGIE
M.	Fabien	PELLETIER	DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE
Me	Isabelle	PLUVY	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTIVE, ESTHETIQUE
Me	Anais	POTRON	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE
M.	Zoher	SELMANI	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Antoine	THIERY-VUILLEMIN	CANCÉROLOGIE
M.	Frank	VERHOEVEN	RHUMATOLOGIE
Me	Delphine	WEIL-VERHOEVEN	HEPATOLOGIE
M.	Hadrien	WINISZEWSKI	MÉDECINE INTENSIVE-RÉANIMATION

ENSEIGNANTS ASSOCIÉS

M.	Rémi	BARDET	MÉDECINE GÉNÉRALE (PROFESSEUR)
M.	Francis	BERTHIER	ANESTHESIE-REANIMATION (PROFESSEUR)
Me	Anne-Lise	BOLOT	MÉDECINE GÉNÉRALE (MCF)
M.	Benoît	DINET	MÉDECINE GÉNÉRALE (PROFESSEUR)
Me	Catherine	GAY	GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE (PROFESSEUR)
M	Abdo	KHOURY	MÉDECINE D'URGENCE (PROFESSEUR)
Me	Aurore	LEBEAU-JEUNET	MEDECINE GENERALE (MCF)
M.	Thierry	LEPETZ	MÉDECINE GÉNÉRALE (MCF)
M.	José-Philippe	MORENO	MÉDECINE GÉNÉRALE (PROFESSEUR)
M.	Jean-Michel	PERROT	MÉDECINE GÉNÉRALE (PROFESSEUR)
M.	Thomas	RODRIGUEZ	MÉDECINE GÉNÉRALE (MCF)
Me	Esther	SZWARC	SANTE AU TRAVAIL (MCF)
Me	Anne-Lise	TREMEAU	MÉDECINE GÉNÉRALE (MCF)

PHARMACIE

PROFESSEURS

M.	Xavier	BERTRAND	MICROBIOLOGIE - INFECTIOLOGIE
Me	Céline	DEMOUGEOT	PHARMACOLOGIE
Me	Francine	GARNACHE-OTTOU	HÉMATOLOGIE
Me	Corine	GIRARD	PHARMACOGNOSIE
M.	Yann	GODET	IMMUNOLOGIE
M.	Frédéric	GRENOUILLET	PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE
M.	Yves	GUILLAUME	CHIMIE ANALYTIQUE
M.	Lhassane	ISMAILI	CHIMIE ORGANIQUE
M.	Samuel	LIMAT	PHARMACIE CLINIQUE
M.	Frédéric	LIRUSSI	PHARMACOLOGIE - TOXICOLOGIE
M.	Dominique	MEILLET	PARASITOLOGIE - MYCOLOGIE
Me	Virginie	NERICH	PHARMACIE CLINIQUE
M.	Yann	PELLEQUER	PHARMACIE GALÉNIQUE
M.	Bernard	REFOUVELET	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
M.	Philippe	SAAS	IMMUNOLOGIE
Me	Marie-Christine	WORONOFF-LEMSI	PHARMACIE CLINIQUE

PROFESSEUR EMÉRITE

Me	Laurence	NICOD	BIOLOGIE CELLULAIRE
----	----------	--------------	---------------------

MAITRES DE CONFÉRENCES

Me	Aurélie	BAGUET	BIOCHIMIE
M.	Arnaud	BEDUNEAU	PHARMACIE GALÉNIQUE
M.	Laurent	BERMONT	BIOCHIMIE
M.	Oleg	BLAGOSKLONOV	BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
Me	Céline	BOUVIER-SLEKOVEC	HYGIENE PREVENTION RISQUES INFECTIEUX
M.	Eric	CAVALLI	CHIMIE PHYSIQUE ET MINÉRALE
Me	Anne-Laure	CLAIRET	SCIENCES DU MEDICAMENT
M.	Jean-Patrick	DASPET	BIOPHYSIQUE
Me	Sylvie	DEVAUX	PHYSIOLOGIE
Me	Jeanne	GALAINE	SCIENCES BIOLOGIQUES, FONDAMENTALES ET CLINIQUES
Me	Marie	KROEMER	SCIENCES DU MEDICAMENT ET AUTRES PRODUITS DE SANTE
Me	Isabelle	LASCOMBE	BIOCHIMIE / ISIFC
Me	Carole	MIGUET ALFONSI	TOXICOLOGIE
M.	Johnny	MORETTO	PHYSIOLOGIE
M.	Brice	MOULARI	PHARMACIE GALÉNIQUE
M.	Frédéric	MUYARD	PHARMACOGNOSIE
M.	Marc	PUDLO	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
M.	Florian	RENOSI	SCIENCES BIOLOGIQUES, FONDAMENTALES ET CLINIQUES
M.	Gwenaél	ROLIN	SCIENCES BIOLOGIQUES, FONDAMENTALES (ODONTOLOGIE)
Me	Nathalie	RUDE	BIOMATHÉMATIQUES ET BIostatISTIQUES
M.	François	SENEJOUX	PHARMACOGNOSIE
Me	Perle	TOTOSON	PHARMACOLOGIE

ENSEIGNANTS ASSOCIÉS

M.	Lionel	PAZART	SANTÉ PUBLIQUE (PROFESSEUR)
----	--------	---------------	-----------------------------

ODONTOLOGIE

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M.	Gwenaël	ROLIN	SCIENCES BIOLOGIQUES, FONDAMENTALES (ODONTOLOGIE)
M.	Jean-Pierre	SALOMON	DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHÈSES, FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATÉRIAUX (DÉLÉGATION DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE)

ENSEIGNANTS ASSOCIÉS

Me	Hélène	BIGEARD	ODONTOLOGIE (MCF)
M.	Edouard	EUVRARD	CHIRURGIE ORALE – ODONTOLOGIE (PROFESSEUR)
Me	Sophie	PECHOUX	ODONTOLOGIE (MCF)
Me	Sylvie	ROMAGNA	ODONTOLOGIE (PROFESSEUR)

PROFESSIONS DE SANTE

Me	Aline	CHASSAGNE	SCIENCES INFIRMIERES (MCF)
M.	Jean	MAILLET-CONTOZ	SCIENCES INFIRMIERES (MAST)
M.	Alain	DEVEVEY	SCIENCES LANGAGE- ORTHOPHONIE (MCF)
M.	Alexandre	KUBICKI	SCIENCES REEDUCATION - KINESITHERAPIE (MCF)
M.	Yoshimasa	SAGAWA JUNIOR	SCIENCES REEDUCATION - KINESITHERAPIE (MCF)
Me	Emilie	CERUTTI	KINESITHERAPIE (MAST)
M.	Charles-Henry	MAXENCE	KINESITHERAPIE (MAST)
Me	Marine	BRIKA	KINESITHERAPIE
M.	Clément	GRIESSINGER	KINESITHERAPIE
Me	Mélanie	MICHELIN-VAUTIER	KINESITHERAPIE
Me	Marie-Carole	PLAY	KINESITHERAPIE
M.	Jérôme	PLONGERON	KINESITHERAPIE
M.	Maxime	WERNER	KINESITHERAPIE
Me	Anne-Sophie	RIOU	ORTHOPHONIE (MAST)
Me	Carine	PETIT	ORTHOPHONIE (MAST)
Me	Laurence	DEFORET	ORTHOPHONIE (MAST)
Me	Julie	LAPREVOTTE	ERGOTHERAPIE (MAST)
Me	Margaux	GUIMARD	ERGOTHERAPIE
Me	Clemence	VALLIER	PSYCHOMOTRICITE (MAST)
Me	Mélanie	DIEMER	PSYCHOMOTRICITE
Me	Lola	VUILLAUME	PSYCHOMOTRICITE
M.	Pierrick	BOYER	PSYCHOMOTRICITE

AUTRES ENSEIGNANTS

Me	Vanessa	MARTIN	PROFESSEUR AGREGEE ANGLAIS
Me	Anna	MKRTCHIAN	PROFESSEUR AGREGEE ANGLAIS
M.	Charles Dale	SANTANA	PROFESSEUR AGREGE ANGLAIS
M.			PROFESSEUR AGREGE ANGLAIS

Dédicaces

A mon président de jury, Madame Catherine CHIROUZE, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier,

Service de maladies infectieuses et tropicales, Centre Hospitalo-Universitaire de Besançon.

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et d'évaluer mon travail. Je vous remercie pour votre confiance et votre accompagnement depuis le début de mon internat. Vos conseils m'ont été précieux, pour le développement de mes compétences mais également dans l'élaboration de mon projet professionnel. Je suis ravie d'avoir pu évoluer dans ce service au cours des dernières années, où la bienveillance et l'écoute sont les maîtres mots.

Je vous témoigne un grand respect et ma profonde reconnaissance.

A Monsieur Xavier BERTRAND, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Service d'hygiène hospitalière, Centre Hospitalo-Universitaire de Besançon.

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci de m'avoir accueillie dans votre service pour un semestre, qui fut très enrichissant pour moi. Nos spécialités étant très liées, j'en tire de grands enseignements pour ma pratique future.

A Madame Isabelle PATRY, Praticien Hospitalier

Service de microbiologie médicale, Centre Hospitalo-Universitaire de Besançon.

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Vous m'avez été d'une grande aide dans l'élaboration de ce travail, lors du recueil de données. Je garde un très bon souvenir de mon stage en microbiologie, durant lequel j'ai beaucoup appris, notamment sur les infections ostéoarticulaires. Merci pour votre gentillesse lors de mon semestre au laboratoire, c'est depuis toujours un plaisir de travailler ensemble pour nos patients communs.

A Monsieur Kevin BOUILLER, Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier

Service de maladies infectieuses et tropicales, Centre Hospitalo-Universitaire de Besançon

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury, mais surtout, je te remercie d'avoir participé à l'élaboration de ce travail. Tes remarques avisées m'ont beaucoup aidée dans l'avancée de ce projet, depuis sa mise en place, jusqu'aux relectures de dernière minute. Merci d'avoir pris part à ma formation en tant qu'interne, au travers de conseils constructifs et toujours bienveillants.

A ma directrice de thèse, Madame Noémie TISSOT, Praticien Hospitalier

**Service de maladies infectieuses et tropicales, Centre Hospitalo-Universitaire de
Besançon**

Je te remercie d'avoir accepté de m'accompagner dans ce travail de thèse. Merci pour ta patience et ton écoute, tout au long de ce projet. Dans cet exercice nouveau, d'écriture de la thèse pour moi, et la direction du travail pour toi, nous avons su trouver une bonne entente, tu as su respecter mes idées et surtout me rassurer. Je suis très reconnaissante d'avoir pu apprendre à tes côtés, tout au long de mon internat et ce dès ma première semaine au CHU, que je garde en souvenir.

Remerciements

A mes parents, pour votre amour et votre soutien inconditionnels depuis toujours. Je vous remercie pour les supers souvenirs que vous nous avez créés à l'hôtel, pour chaque minute de votre temps libre, si précieux. Merci de m'avoir transmis votre ambition et donné le goût du travail, sans lesquels je ne serais pas là aujourd'hui. Je me sais chanceuse d'avoir des parents comme vous !

A mes frères, pour la complicité que l'on partage depuis toujours, pour avoir veillé sur moi et le faire encore aujourd'hui depuis l'autre bout du monde !

Jérémie, pour ta gentillesse et ton calme. Tu fais de moi la plus heureuse des futures tatas !
Grégoire, pour ton originalité, ta créativité, mais surtout pour tous ces moments de vie en colocation. Merci de m'avoir guidée pour un bon nombre de choses, dont le choix de ce métier.

A Franziska et Rita, à défaut d'avoir eu des sœurs, je suis aujourd'hui chanceuse d'avoir de supers belles-sœurs. Vous avez chacune ce petit grain de folie, nécessaire dans cette famille !
Rita, les années passées à Poitiers ont fait de toi, une vraie amie, je dirais même une sista !

Aux Devoos et aux Girard-Soppet, pour tous les bons moments passés ensemble. Merci de m'avoir tous soutenue dans mes études et d'en avoir accepté les contraintes.

A Émilie, pour tous les souvenirs que l'on partage, depuis plus de dix ans maintenant. Je suis fière de nos parcours et de cette belle amitié.

A Théo et Anaïs, vous qui êtes devenus bien plus que des copains ! C'est un grand bonheur de vous avoir accompagnés dans les grands moments de vos vies et de voir grandir Émile et Susu ! Je garde en tête chaque moment passé à Royan en votre compagnie et espère qu'ils seront encore nombreux parce que c'est vrai que c'est l'Amérique à vélo !

A mes copains de Poitiers,

Auguste, Pierre, Adrien, Thibault, Charly, Robz, Rits, Auxane, Tex, Clément, Marc et Alex, mais surtout, mes Gonz du Turfu, Diane, Sarah, Eléonore, Celia et Chloé, pour tous les moments studieux qui font que nous en sommes là aujourd'hui. Mais surtout, pour tout le reste, de Chez Alphonse, aux semaines de vacances partagées, en passant par les différentes éditions du Festival de Confolens.

Aux filles du 119, puis du Chasnot, un grand grand merci de m'avoir si vite fait une place dans la coloc et dans vos vies ! C'était un immense plaisir de vivre sous le même toit que vous. Vous êtes toutes de supers médecins et de supers copines, pour longtemps encore je l'espère !

A Mélanie, tout le monde n'a pas la chance d'avoir dans sa vie une copine urgentiste savoyarde-marseillaise à la personnalité haute en couleurs ! Tu as illuminé mes années bisontines, dès le premier jour d'internat. Désormais, tu m'es indispensable !

Aux copains de Besançon, Adrien C., Yoann, Céline, Thomas, Maude, Maël, Charles mais aussi Héloïse et Clément sans qui mes années bisontines n'auraient pas été si agréables !

A mes cointernes infectiologues, Yacine, Louis, Cédric, Léa, Samantha, Valentine et Thomas, pour votre gentillesse et votre fun ! Et à Adrien, le plus infectiologue des biologistes, pour les

semestres partagés, dans la bonne humeur ou presque, et pour ton aide lors de mes différents projets.

A l'équipe de maladies infectieuses, dynamique et bienveillante. Ces années à vos côtés ont été très enrichissantes, tant humainement que médicalement.

Mais surtout à toi Quentin, pour ton amitié devenue amour, pour ton soutien et ta patience, depuis des années. Merci pour ta présence, d'abord en vivant à une rue l'un de l'autre, puis à des centaines, parfois des milliers de kilomètres et maintenant sous le même toit. Je mesure ma chance de partager ma vie avec un être si attentionné, drôle et surtout brillant (jusqu'aux oreilles). Je ne te remercierai jamais assez pour ton aide et tes mots justes, tout au long de ce travail (les dimanches soirs souvent). Je te dois beaucoup.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité, dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me sont confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

Sommaire

Liste des abréviations.....	3
Partie 1 : Rationnel et objectifs de l'étude	5
1. <i>Épidémiologie et facteurs de risque des infections associées aux fractures.....</i>	<i>5</i>
2. <i>Définition, mécanismes et classifications des infections associées aux fractures</i>	<i>6</i>
A) Définition des infections associées aux fractures.....	6
B) Classification des fractures.....	10
C) Mécanismes à l'origine des infections associées aux fractures.....	11
D) Classification des infections associées aux fractures	11
3. <i>Recommandations de prise en charge des infections associées aux fractures</i>	<i>13</i>
4. <i>Épidémiologie microbiologique des infections associées aux fractures.....</i>	<i>16</i>
5. <i>Facteurs de risque de récurrence d'infections associées aux fractures</i>	<i>17</i>
6. <i>Objectifs de l'étude.....</i>	<i>18</i>
Partie 2 : Article	19
Partie 3 : Conclusion	44
Bibliographie.....	47

Liste des abréviations

FRI : Fracture-related infection

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies - 10

CRP : C-réactive protéine

PNN : Polynucléaire neutrophile

BGN : Bacille Gram négatif

DAIR : Debridement, Antibiotic and Implant Retention

qSOFA : Quick Sequential Organ Failure Assessment

IV : Intra-Veineux

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

BLSE : Bêta-lactamase de spectre étendu

OR: Odds-Ratio

IC : Intervalle de confiance

GNB : Gram-Negative Bacilli

MRSA : Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

BJI : Bone and joint infection

DFO : Diabetic foot osteomyelitis

CCI : Charlson Comorbidity Index

BMI : Body Mass Index

IQR : Interquartile range

SD : standard deviation.

CoNS : Coagulase-Negative Staphylococci

PCR : Polymerase Chain Reaction

Partie 1 : Rationnel et objectifs de l'étude

1. Épidémiologie et facteurs de risque des infections associées aux fractures

Depuis plusieurs années, on note une augmentation des actes d'ostéosynthèse, notamment en lien avec l'amélioration des techniques chirurgicales mais aussi avec le vieillissement de la population. Cependant, peu de données épidémiologiques françaises publiées sont disponibles (1,2). Erivan *et al.* publie en 2023 une étude sur l'épidémiologie française des actes de traumatologie entre 2013 et 2021. Dans ce papier, les actes de traumatologie les plus fréquemment réalisés sont les ostéosyntheses, au nombre de 276 989 par an en moyenne. Leur incidence augmente d'environ 0.674% par an jusqu'en 2019, puis baisse en 2020 (- 6,871 %), lors de la pandémie COVID-19 et subit un regain en 2021 (+ 6,761 %). Les actes d'ostéosynthèse sont généralement à foyer ouvert (55%), et le recours à une fixation externe reste plutôt marginal (2% des ostéosyntheses) (2). Les sites anatomiques préférentiellement concernés par l'ostéosynthèse sont le fémur proximal (26%), le poignet (18%), la main (13%), la cheville (13%) et la jambe (6%). Cette étude n'analyse cependant pas les données démographiques, les antécédents des patients, la cause ni le mécanisme à l'origine de la fracture.

Une complication majeure et redoutée des fractures est la survenue d'infections (en anglais Fracture-Related Infections – FRI), difficiles à prendre en charge tant sur le plan médical que chirurgical. Les FRI engendrent généralement un important préjudice fonctionnel pour les patients, un allongement de la durée du séjour hospitalier, et des surcoûts secondaires (reprise chirurgicale, antibiothérapie, ...) (3,4). Ce ressenti est conforté par une étude belge de Iliaens *et al.* qui note : des dépenses de santé multipliées par 8, un allongement du séjour hospitalier (45 jours vs. 4 jours), et une multiplicité des actes chirurgicaux (8 vs. 1) (5).

On peut supposer que l'incidence des FRI a augmenté au cours des dernières décennies de la même manière que l'incidence des actes d'ostéosynthèse, cependant, peu d'études se sont intéressées à ce sujet. Dans une récente étude allemande, Walter et *al.* décrit l'épidémiologie des FRI entre 2008 et 2018. Selon les données de la classification internationale des maladies (CIM-10), la prévalence des FRI est estimée à 10,7/100 000 habitants en 2018 dans ce pays, soit une augmentation de 28% en 10 ans. L'augmentation d'incidence des FRI est plus marquée dans les sous-groupes de patients âgés de plus de 70 ans (6).

Dans d'autres études s'intéressant à l'incidence des FRI, on observe que les chiffres d'incidence sont variables (de 3.6 à 64%) selon le site anatomique concerné et les pays (7–10). Dans une revue systématique portant sur 3701 patients atteints de FRI publiée par Bezstarosti et *al.*, les localisations anatomiques les plus fréquemment infectées sont le tibia (64 %) et le fémur (16 %), suivies par la cheville dans 3,3 % des cas (11). Si l'on s'interroge sur les facteurs de risque de FRI, plusieurs études sont disponibles. Dans une récente méta-analyse, incluant 42 articles, Niebuhr et *al.* met en lumière les principaux facteurs de risque de FRI au niveau tibial qui sont le sexe masculin, le tabagisme, le caractère ouvert de la fracture, une classification de Gustilo-Anderson > 2, un traumatisme de haute énergie, une fixation externe primaire, et un temps de chirurgie allongé (12). Ces mêmes critères sont retrouvés dans d'autres études, auxquels s'ajoutent aussi l'obésité, le diabète (7), ou le traitement initial de la fracture par fixateur externe temporaire (10).

2. Définition, mécanismes et classifications des infections associées aux fractures

A) Définition des infections associées aux fractures

Une des difficultés à définir comme entité nosologique les FRI réside dans le fait que ces infections sont très diverses. Metsemakers et *al.* publie en 2018 avec un groupe international

d'experts, un consensus qui propose une définition et des critères diagnostiques pour les FRI (13). Cette définition est précisée en 2020 dans une publication de McNally *et al.* (14).

Les auteurs des deux publications s'accordent sur deux types de critères diagnostiques : des critères dits suggestifs (éléments pouvant faire suggérer une infection et nécessitant des investigations complémentaires) et confirmatifs (présence certaine d'une infection si un critère de confirmation est rempli).

Sur la base de ces critères, une FRI est considérée comme possible et nécessitera des investigations complémentaires en cas de :

- Douleur, rougeur, œdème, chaleur locale, fièvre > 38.2°C, arthrite de l'articulation adjacente au matériel implanté,
- Ostéolyse, retard de consolidation, ostéocondensation autre que le cal osseux, instabilité du matériel implanté,
- Élévation de la CRP, des leucocytes,
- Identification sur un prélèvement peropératoire profond d'un agent pathogène.

Une FRI sera considérée comme certaine si l'un des critères suivants est rempli :

- Présence d'une fistule, d'une désunion de cicatrice avec exposition de l'os, du matériel d'ostéosynthèse, ou de pus au site de la fracture,
- Évacuation spontanée de pus par la cicatrice ou présence de pus lors de la reprise chirurgicale,
- Mise en évidence sur au moins deux prélèvements profonds per opératoires distincts (tissus profonds / implants) d'un même agent pathogène,
- Mise en évidence de microorganismes à l'examen direct des prélèvements peropératoires,

- Présence de plus de 5 polynucléaires/champs visualisés à un grossissement x 400 sur un prélèvement peropérateur réalisé plus de 8 semaines après l'implantation du matériel.

Ces différents critères sont repris dans l'algorithme en figure 1.

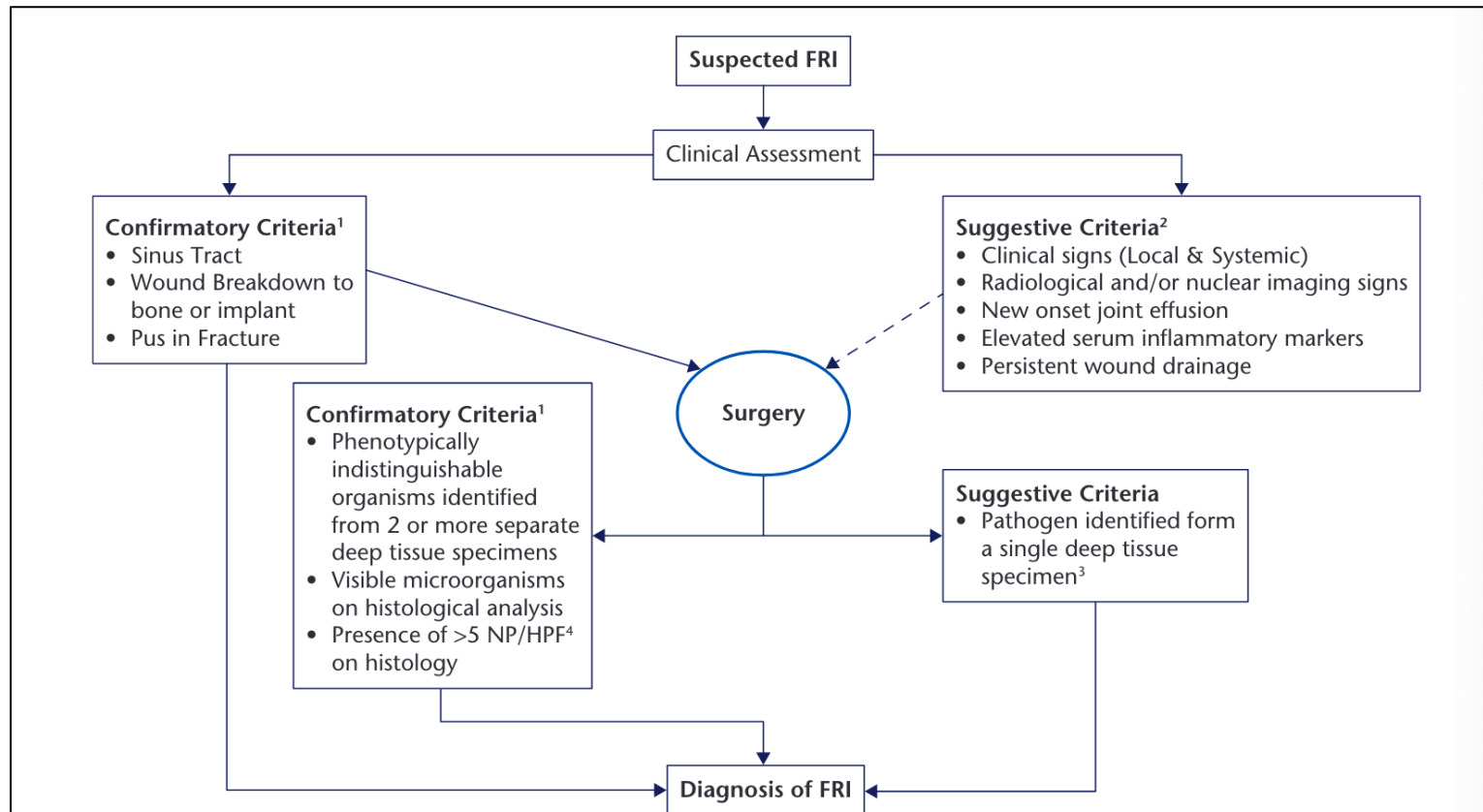


Fig. 1 The diagnostic algorithm for a suspected fracture-related infection (FRI), using the updated definition criteria of the FRI Consensus Group.²⁸

Note. NP/HPF, neutrophils per high-power field (x 400 magnification).

1. Any of these criteria will diagnose the presence of an infection independently. For instance, the presence of a draining sinus communicating with the fracture does not need microbiological culture for confirmation of infection.
2. Suggestive criteria should prompt the surgeon to consider further investigations which may lead to identifying possible confirmatory criteria.
3. A single positive culture from sonication fluid at >50 colony-forming units per ml, particularly from a virulent organism, such as *Staph. aureus*, is highly suggestive of infection and may be taken as confirmatory on an intention-to-treat basis.
4. >5NP/HPF is regarded as confirmatory of infection in cases more than 8 weeks after fracture.

Figure 1 : Algorithme d'aide au diagnostic en cas de suspicion de FRI, selon McNally et al. (14)

B) Classification des fractures

On classe usuellement les fractures selon leur caractère ouvert ou fermé. Concernant les fractures ouvertes, il existe plusieurs classifications selon la taille de l'effraction cutanée. L'une des premières publiée est celle de Cauchoix, reprise et modifiée par Gustilo et Anderson (15). Il est important de noter que ces classifications ont à l'origine été mises en place pour la prise en charge des fractures de jambe. Secondairement, leur utilisation s'est généralisée aux fractures des différents sites anatomiques. La classification de Gustilo et Anderson se base sur la taille de la plaie, la comminution osseuse et le degré de contamination de la plaie. Elle est d'un grand intérêt dans l'établissement d'un risque prédictif infectieux, qui augmente avec le caractère délabrant de la plaie. (12,15)

Tableau 1 : Classification modifiée des fractures ouvertes selon Gustilo et Anderson (16,17)

Gustilo Fracture Type	Characteristics
Type I	Puncture wound <1 cm Minimal contamination Minimal soft tissue damage
Type II	Laceration >1 cm but <10 cm Moderate soft tissue damage Adequate bone coverage Minimal comminution
Type IIIA	Laceration >10 cm Extensive soft tissue damage Adequate bone coverage, segmental/ severely comminuted fractures, or heavily contaminated wounds
Type IIIB	As a Gustilo Type IIIA injury, but with periosteal stripping and bone exposure
Type IIIC	Any open fracture with vascular injury requiring repair

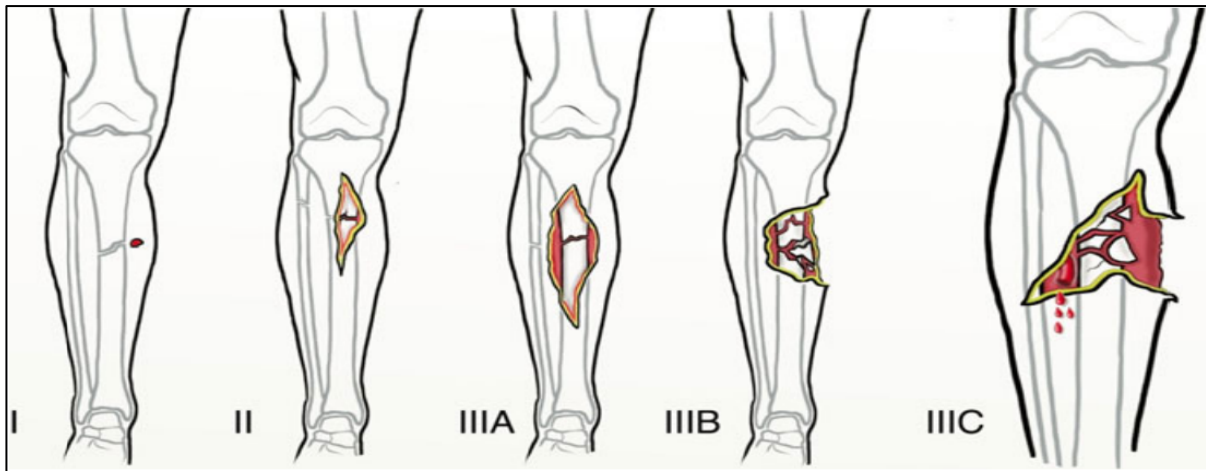


Figure 2 : Illustration de la classification modifiée de Gustilo et Anderson. (6)

C) Mécanismes à l'origine des infections associées aux fractures

Une FRI peut résulter de plusieurs mécanismes. Ceux-ci sont décrits dans une publication de Trampuz *et al.* en 2006 (18) :

- Peropératoire lorsque l'infection résulte de l'inoculation de microorganismes lors de la chirurgie première ou dans les suites immédiates.
- De contiguïté lorsque l'infection fait suite à une plaie contaminée, lors d'une fracture ouverte. Il peut également s'agir d'une infection causée par une lésion des tissus mous adjacent à un matériel d'ostéosynthèse.
- Hématogène lorsque que l'infection fait suite à une bactériémie dont la porte d'entrée est distante.

Il est cependant parfois difficile d'établir le mécanisme à l'origine de l'infection notamment lorsque celle-ci survient très à distance de la prise en charge initiale, sans bactériémie associée.

D) Classification des infections associées aux fractures

Actuellement, les données sont rares pour une classification spécifique des FRI. Selon les recommandations Mestemakers *et al.* au sein du groupe international d'experts concernant le traitement des FRI (19), il apparaît que la classification à privilégier est celle de Willenegger et

Roth. Cette classification sépare en trois catégories les FRI selon le délai d'apparition des symptômes (20). L'infection peut alors être définie comme :

- Précoce, si apparition des symptômes dans les 2 semaines suivant la fixation de la fracture,
- Retardée, si apparition des symptômes entre 2 et 10 semaines suivant la fixation de la fracture,
- Tardive, si apparition des symptômes plus de 10 semaines après la fixation de la fracture.

Certains auteurs se sont intéressés aux données microbiologiques des infections associées aux fractures et aux microorganismes identifiés selon le délai de survenue de l'infection par rapport à la fixation de la fracture. Les infections dites précoces sont généralement dues à des pathogènes virulents tels que *Staphylococcus aureus* ou des bacilles à Gram négatifs (BGN). Le biofilm, lorsqu'il est présent, est sous forme immature (21). Les infections retardées sont marquées par des agents pathogènes moins virulents ou par une antibiothérapie antérieure ayant rendue plus silencieuse l'infection (22). Les infections tardives sont dues à des agents pathogènes divers et sont caractérisées par la présence d'un biofilm et une atteinte plus importante de l'os avec nécrose et ostéolyse (18,23). Le délai de survenue des FRI par rapport à la fixation de la fracture ne semble pas suffisant pour guider le traitement médico-chirurgical. Cependant, il n'existe pas à ce jour de classification plus complète incluant les autres facteurs pouvant modifier la conduite à tenir et permettant d'identifier les cas complexes (site anatomique, mécanisme de FRI, consolidation de la fracture, comorbidités du patient, pathogènes responsables de la FRI) (19).

3. Recommandations de prise en charge des infections associées aux fractures

Les infections sur matériel d'ostéosynthèse sont des infections difficiles à traiter, nécessitant de prendre en compte la stabilité de la fracture, la possible perte de substance osseuse, les atteintes vasculaires et des tissus mous adjacents. Le traitement associe une prise en charge chirurgicale et une antibiothérapie. De ce fait, la décision thérapeutique doit résulter d'une discussion multidisciplinaire, médico-chirurgicale, entre chirurgiens orthopédistes, plasticiens, médecins infectiologues et microbiologistes (19).

D'un point de vue chirurgical, le correct débridement des tissus infectés est indispensable, ayant pour but la réduction de l'inoculum bactérien et la prévention de l'évolution vers la chronicité de l'infection en éradiquant le biofilm (19,24). Deux stratégies chirurgicales sont à considérer selon la stabilité de la fracture. La technique de DAIR (Debridement, Antimicrobial therapy, Implant Retention) qui consiste à parer, laver les tissus infectés, maintenir le matériel implanté en place et instaurer une antibiothérapie. Il s'agit du traitement chirurgical privilégié lorsque l'implantation du matériel est récente et que la stabilité de la fracture ne permet ni retrait, ni changement du matériel. La seconde stratégie consiste à parer, laver les tissus infectés, retirer le matériel infecté, puis selon ce que le stade de consolidation permet, implanter ou non un nouveau matériel et instaurer une antibiothérapie.

A l'exception des situations de sepsis ($qSOFA \geq 2$) (25), l'antibiothérapie probabiliste n'est débutée qu'après réalisation des prélèvements peropératoires et poursuivie jusqu'aux résultats des cultures microbiologiques (24). L'antibiothérapie probabiliste recommandée doit être de large spectre, comprenant une molécule active sur les BGN et un lipopeptide ou glycopeptide, de manière à cibler les Cocci gram positif. Celle-ci doit également être adaptée à l'épidémiologie microbienne locale et aux antécédents du patient (antibiothérapies antérieures, antécédents de colonisation bactérienne, allergies, hospitalisations récentes) (19). Elle est à débiter par voie intraveineuse (IV) puis adaptée aux résultats microbiologiques et si possible

relayée par voie orale. Au CHRU de Besançon, plusieurs schémas d'antibiothérapie probabiliste sont utilisés. Il s'agit toujours de l'association d'une bêta-lactamine à large spectre parmi céphalosporines de 3^e génération, pipéracilline-tazobactam, ou un carbapénème (sauf ertapénème) associée à un antibiotique efficace sur les Cocci gram positifs parmi clindamycine, lipopeptide, glycopeptide, ou linezolide. L'antibiothérapie probabiliste post opératoire la plus largement prescrite est l'association pipéracilline-tazobactam et daptomycine, par extension des pratiques usuelles dans les infections de prothèse articulaire. Pour le relai oral, par analogie avec ce qui est pratiqué dans les infections sur prothèses articulaires et dans la mesure du possible, l'association fluoroquinolones et rifampicine est privilégiée en cas d'infection à staphylocoque, et une monothérapie par fluoroquinolone en cas d'infection à BGN.

Il n'existe pas de recommandation concernant la durée d'antibiothérapie des FRI avec rétention ou changement de matériel. Depypere *et al.* propose, par extension aux données de la littérature concernant les infections de prothèse articulaire, une durée de 12 semaines lors de la rétention ou le changement d'implant. Cette même publication suggère une durée d'antibiothérapie de 6 semaines en cas de retrait total du matériel d'ostéosynthèse (24).

Procedure/strategy	Antimicrobial therapy	Total duration
Removal & osteomyelitis treatment		6 weeks
Retention & eradication		12 weeks
One stage exchange & eradication		12 weeks
Two stage exchange & eradication (short interval)		12 weeks
Two stage exchange & eradication (long interval) without antibiotic free interval		12 weeks
Two stage exchange & eradication (long interval) with antibiotic free interval		1–2 weeks after implantation*
Debridement & suppression until fracture healing		1–2 weeks after removal of implant

○ Debridement, irrigation and acquisition of multiple tissue samples.

→ IV-antibiotics are continued until culture and sensitivity results are available and then, if there are appropriate oral agents available, the patient can be switched to oral antibiotic therapy (in general IV 1–2 weeks).

→ Oral antibiotics without biofilm activity (approx. 4 weeks, to complete 6 weeks of total antibiotic course).

→ Oral antibiotics with biofilm activity.

→ Antibiotic free interval (≥2 weeks).

↑↓ Ex- and implantation of fixation device.

↕ One stage exchange of the fixation device.

* When the cultures are negative, the antibiotic therapy can be stopped.
When positive continue to the guidelines for the one stage exchange (i.e. 12 weeks of antibiotics).

Figure 3 : Durée d'antibiothérapie selon la stratégie de traitement, selon Depypere et al. (24)

4. *Épidémiologie microbiologique des infections associées aux fractures*

Plusieurs études se sont intéressées à la documentation microbiologique des FRI. Titécat *et al* décrit, dans une étude rétrospective réalisée au CHRU de Lille, l'épidémiologie bactérienne des infections ostéoarticulaires au sens large (avec ou sans matériel prothétique). Sur 5006 souches identifiées, les staphylocoques à coagulase négative étaient les principaux agents pathogènes mis en évidence (n = 1926, 38.4%), suivi de *S. aureus* (n = 950 ; 19.1%) et des entérobactérales (n = 615, 12.3%). Dans cette même étude, on note l'émergence de staphylocoques à coagulase négative résistants à la vancomycine (0.5%), à la teicoplanine (13.9%) et au linezolid (1.9%). La présence d'entérobactérales productrices de bêta-lactamase de spectre étendu (BLSE) restait anecdotique (26). Dans la cohorte de M. Depypere *et al.* portant sur 194 cas de FRI, les staphylocoques à coagulase négative étaient les principaux agents pathogènes mis en évidence (43.8%), suivi par *S. aureus* (31.4%) (27). Cette étude mettait également en évidence une majorité d'infection mono microbienne (71.1%).

Certains auteurs se sont intéressés à la documentation microbiologique en fonction du délai de survenue de l'infection par rapport à l'implantation du matériel. C'est le cas de Kuehl *et al.* qui montrait en 2018 une différence significative entre les FRI précoces et tardives, avec notamment une prévalence plus élevée d'entérobactérales dans les infections précoces (13/49, 26.5%) et de staphylocoques à coagulase négative dans les infections tardives (36/92, 39.1%) (28). Ces mêmes données sont corroborées par Depypere *et al.* avec une prédominance d'infections poly microbiennes précoces impliquant majoritairement des bacilles à Gram négatifs (n = 32; 65.3%) (27). En revanche, cette différence n'était pas retrouvée dans l'étude menée par Baertl *et al.* qui ne montrait pas de différence significative dans la documentation microbiologique selon le délai de survenue de l'infection (29). Des résultats similaires sont décrits dans la cohorte de 433 cas d'infections associées aux fractures et traitées par DAIR de Corrigan *et al.*, il n'y a pas de différence significative dans l'épidémiologie microbienne, malgré

une prévalence des infections poly microbiennes plus élevée dans les infections précoces et retardées (respectivement 59% et 56%, contre 26% dans les infections tardives) (30). D'autres équipes comme celle de Fang *et al.*, notamment, suggèrent que l'épidémiologie microbienne des FRI peut varier selon plusieurs facteurs, tels que le site d'implantation du matériel ou les circonstances de survenue de la fracture (31). En effet, l'implantation du matériel proche du périnée semble être un facteur associé au développement d'infection à bacilles à Gram négatifs. Les fractures ouvertes, elles, seraient plus souvent poly microbiennes et associées à une prévalence plus élevée de bactéries environnementales telles que *Clostridioides spp* et *Aeromonas spp*. Ces données sont confirmées par Oliveira *et al.* qui montre dans une cohorte 664 patients atteints de FRI, une différence significative dans la prévalence des infections polymicrobiennes entre les patients présentant initialement une fracture ouverte ou fermée. Les prévalences étaient respectivement de 5.8% (109/1887) et 1% (90/9143), $p < 0.001$ (32). Les infections polymicrobiennes sont prépondérantes dans les différentes études et ne sont pas toujours ciblées par les antibiothérapies probabilistes post-opératoires (29). A ce jour, les données solides dans la littérature restent rares sur le sujet, notamment sur le risque de récurrence lorsque le spectre de l'antibiothérapie probabiliste ne couvre pas les pathogènes identifiés n'a pas été étudié.

5. Facteurs de risque de récurrence d'infections associées aux fractures

Le traitement des FRI est malheureusement soumis à un important risque d'échec, défini dans les études par la nécessité d'une reprise chirurgicale en lien avec des signes infectieux ou d'une amputation. Ce risque varie entre 23.5% et 39% selon les séries (33–36). Plusieurs études se sont intéressées aux facteurs de risque d'échec thérapeutique des FRI. Dans une cohorte de 102 patients atteints de FRI, Lu *et al.* met en évidence un échec de traitement dans 23.5% des cas (24/102). Les principaux facteurs associés à l'échec thérapeutique étaient l'obésité (odds-ratio

OR 2.522; IC 95%, 0.259–4.816 ; p = 0.006), une fracture classée Gustilo et Anderson IIIc (OR, 4.683; IC 95%, 2.037–9.784 ; p = 0.004), et la rétention du matériel d’ostéosynthèse (OR, 2.818; IC 95%, 1.588–7.928 ; p = 0.041) (7). Dans une cohorte de 451 patients atteints de FRI dont 35% présentaient un échec thérapeutique, les fractures classées Gustilo et Anderson IIIb et IIIc étaient également décrites comme facteurs associés à la récurrence, avec des OR respectivement mesurés à 1.9 (IC 95%, 1.1–31.8 ; p = 0.02) et 2.5 (IC 95%, 1.3–4.8 ; p = 0.01). Dans cette même étude, Horton *et al.* mettait en évidence le caractère polymicrobien de l’infection comme facteur de risque d’échec thérapeutique avec un odds-ratio à 1.6 (IC 95%, 1.1–2.4; p = 0.02) (35). Il semble alors important de dépister les facteurs de risque d’échec thérapeutique des FRI afin de pouvoir en prévenir la survenue.

6. Objectifs de l’étude

Ce travail a comme objectifs principaux de :

- Déterminer les facteurs associés à la survenue d’une FRI poly microbienne,
- Déterminer les facteurs associés à la survenue d’une récurrence de FRI.

Partie 2 : Article

Fracture-related infections: risk factors for polymicrobial infection and recurrence

Léa Devoos¹, Isabelle Patry², Pauline Sergent³, Grégoire Leclerc³, Catherine Chirouze^{1,4}, Kevin Bouiller^{1,4}, Noémie Tissot¹.

¹ Department of Infectious Disease, University Hospital of Besançon, F-25000 Besançon, France.

² Department of Bacteriology, University Hospital of Besançon, F-25000 Besançon, France.

³ Department of Orthopedic, Trauma, Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Clinic, University Hospital Besançon - Medical School CIC IT, 808 - Bd Fleming, 25033, Besançon, France.

⁴ UMR-CNRS 6249 Chrono-Environnement, Université Bourgogne Franche-Comté, F-25000, Besançon, France.

Corresponding author: Léa Devoos

Abstract: *Purpose:* Fracture-related infections (FRI) are common, highly heterogeneous complications that are difficult to treat, particularly polymicrobial FRI for which data is limited. The objectives of this study were to evaluate the factors associated with polymicrobial FRI and to analyze the risk factors associated with FRI recurrence.

Methods: We retrospectively included adults diagnosed with a primary documented FRI and treated at the University Hospital of Besançon, France, between January 2016 and May 2022. Recurrence was defined by a positive culture on intraoperative specimens in the case of repeated surgery, or the appearance of a fistula at the original site.

Results: A total of 173 patients were included in the analysis. The main pathogens involved were *Staphylococcus aureus* (56%), Enterobacterales (29%) and anaerobes (28%). Forty-nine percent of FRI cases were polymicrobial, difficult to treat, with a risk of ineffective empirical antibiotic treatment. In multivariable analysis, factors associated with polymicrobial FRI were a site of infection other than the limbs (back and cephalic extremity) (OR 11.8; 95% CI [1.32; 105.1], p=0.002), a post-traumatic mechanism of infection (OR 3.51; 95% CI [1.55; 7.95], p=0.003) and an early FRI, occurring within 2 weeks of fracture fixation (OR 6.15; 95% CI [2.06; 18.3], p=0.001).

FRI recurrence concerned 27% of patients. A Gustilo-Anderson II or III open fracture was the only risk factor of recurrence in a multivariable analysis (OR 3.75; 95% CI [1.58; 8.94], p=0.003). Implant removal as treatment for FRI has been shown to be a protective factor against recurrence (OR 0.17; 95% CI [0.05; 0.51], p=0.002). The ineffective empirical antibiotic treatment was not associated with a FRI recurrence.

Conclusion: The risk of polymicrobial infection must be considered when FRI occurs in an early delay or in a site other than limbs. Although they were difficult to treat, polymicrobial FRI were not associated with FRI recurrence. Clinicians must be vigilant for recurrence if FRI occurs after an Gustilo-Anderson II or III open fracture, and the removal of infected material should always be discussed.

Keywords: Fracture-related infection. Polymicrobial. Empirical antibiotic treatment. Recurrence.

Declarations :

Funding: No funding was received to assist with the preparation of this manuscript

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare that are relevant to the content of this article.

Availability of data: The datasets generated during and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Author's contributions: All authors contributed to the study conception and design. Data collection and analysis were performed by Léa Devoos, Noémie Tissot, Kevin Bouiller and Isabelle Patry. The first draft of the manuscript was written by Léa Devoos, Noémie Tissot and Kevin Bouiller. All authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Ethics approval: This retrospective chart review study involving human participants was in accordance with the ethical standards of the institutional and national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Consent to participate: Informed consent was waived due to the noninterventional nature of the study in adequacy with the French national ethical guidelines.

Consent for publication: “Not Applicable”

Introduction

Nearly 250,000 osteosynthesis procedure are performed each year in France (1). Fracture-related infections (FRI), which occur in 2.3% to 11.1% of cases, are a feared complication of fracture fixation, and mainly affect the tibia and femur (2,3). The impact on morbidity and mortality, length of hospital stay, and socio-economic costs is well documented (4–7). In 2018, and reviewed in 2020, two expert groups, Metsemakers *et al* and McNally *et al*, attempted to establish a standard definition of FRI in order to improve its management (8,9). These infections are highly heterogeneous, and it is difficult to determine an optimal uniform medical and surgical treatment. These recommendations (13, 14) take into account two main factors in the management of FRI: the type of fracture, commonly defined by the Gustilo and Anderson classification (15), and the time elapsed between the fixation of the fracture and the appearance of the first symptoms of infection (Willenegger and Roth classification (19)). This classification is based on the observation that the microbial epidemiology of FRI evolves over time. Some studies have suggested that early FRI are associated with more virulent pathogens and more polymicrobial infections than late FRI (28, 29). However, the data differ on this point (31). In addition, the cause, site, and severity of the initial fracture are also factors that have been suggested to be associated with the microbial epidemiology of FRI, but data are limited (32, 33). FRI are characterized by a high risk of treatment failure, requiring repeat surgery. Several risk factors for treatment failure have been identified, notably obesity, open fractures classified as IIIb or IIIc, by Gustilo and Anderson, and polymicrobial FRI (10–13). Attempts to better understand the microbial epidemiology and risk factors for treatment failure of FRI may help to improve their management (30, 36). In this context, we sought to define the factors associated with the occurrence of polymicrobial infection and to identify the factors associated with the risk of recurrence of FRI.

Materials and methods

The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Ethics Committee of the University Hospital of Besançon.

Study population

We reviewed records from the institution's bacteriology laboratory databases in order to identify all osteoarticular deep tissue samples obtained during surgery between January 2016 and May 2022. Culture-negative specimens, superficial swabs or sinus tract cultures were excluded at baseline. After analysis of patient medical records, only patients over 18 years-old, with a primary fracture-related infection (FRI), as defined by Metsemakers *et al* and McNally *et al* (9,14), diagnosed during the study period were included. Patients with an osteosynthesis implant for an indication other than a fracture (diabetic foot osteomyelitis, correction of hallux valgus deformity) were excluded. Among patients with an FRI, we excluded patients with superficial soft tissue FRI only, or if the infection occurred after implant removal, or concomitant infection of a prosthetic joint adjacent to the osteosynthesis device. Patients with a positive deep tissue sample in culture at fracture fixation, without any clinical or biological evidence of infection occurrence were excluded. Patients with missing data of interest were also excluded.

Data collection

For each patient, demographic data (sex, age, Charlson Comorbidity Index (CCI), Body mass index (BMI)), initial fracture data (cause of trauma, severity of the fracture according to Gustilo and Anderson classification, site and type of implant), FRI characteristics (time since implantation, clinical and biological characteristics), medical and surgical management (type of surgery, empirical postoperative antibiotic treatment, oral antibiotic treatment), and

outcomes (recurrence of FRI, fracture consolidation) were extracted from the patient's medical record. Susceptibility to routinely tested antibiotics was recorded for each isolated pathogen. For polymicrobial infections, all pathogens were recorded separately. These data were transcribed onto a standardized anonymous case report form.

Laboratory analysis

Samples were cultured according to the same protocol. Samples were cultured at 35°C on 1) sheep's blood agars for 72 hours in an aerobic atmosphere of 5% CO₂ and in an anaerobic atmosphere, 2) chocolate agar for 14 days in an aerobic atmosphere of 5% CO₂ and 3) in Shaedler broth for 14 days in an anaerobic atmosphere.

Definitions

Open and closed fractures were distinguished. Open fractures were classified according to the modified Gustilo and Anderson classification (15). The time between fracture fixation and symptoms of infection is commonly used to classify FRI. According to Willenegger and Roth's classification (16), FRI were differentiated as early (< 2 weeks), delayed (2 – 10 weeks), and late-onset (> 10 weeks). The mechanisms at the origin of FRI were distinguished as septic pseudarthrosis (diagnosis left to the surgeon's discretion), post-traumatic (secondary to the trauma itself), by contiguity (inoculation following a newly formed wound adjacent to the fracture site), by perioperative inoculation (closed fracture, no other mechanism of infection) or haematogenous (associated bloodstream infection with another known origin or distant to perioperative period). Microorganisms were considered to be causative pathogens if phenotypically indistinguishable isolates were found in at least two different selected samples. In case of highly virulent pathogens (e.g. *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, β -hemolytic streptococci), the diagnosis of FRI was retained even if only one sample was positive in culture.

By contrast, single isolates of negative coagulase staphylococci, *C. acnes* or *Corynebacterium* species, in the absence of clinical features of infection, were considered contaminants. FRI was considered polymicrobial if two or more different pathogens were isolated on deep tissue specimens. Empirical antibiotic treatment was considered ineffective if resistance was detected in the antibiogram. The diagnosis of recurrent infection was based on either a clinical criterion (appearance of a fistula at the original site), or a microbiological criterion (positive culture for the same pathogen in at least two separate intraoperative specimens in the case of repeated surgery). Fracture healing was considered if surgeon-assessed consolidation was achieved during the study period. The follow up time started from the date of fracture fixation, until the last consultation, whatever it was, notified to the University Hospital of Besançon.

Statistical analysis

Categorical variables were expressed as numbers and percentages. Continuous parameters were presented as means \pm standard deviation (SD) or median (interquartile range). Variables were examined by univariate analysis using the Chi-square or Fisher's exact test, as appropriate. Continuous variables were analyzed by Student's t-test or the Mann-Whitney U test. All statistical tests were two tailed and p-value < 0.05 was considered statistically significant. Factors independently associated with the outcome variable were determined using a multivariable logistic regression analysis.

Multivariable model was built using a backward elimination process of independent variables with a p-value of less than 0.20 in univariable analysis. Statistical analyses were performed using SPSS 28.0 (IBM, Armonk, NY, USA).

Results

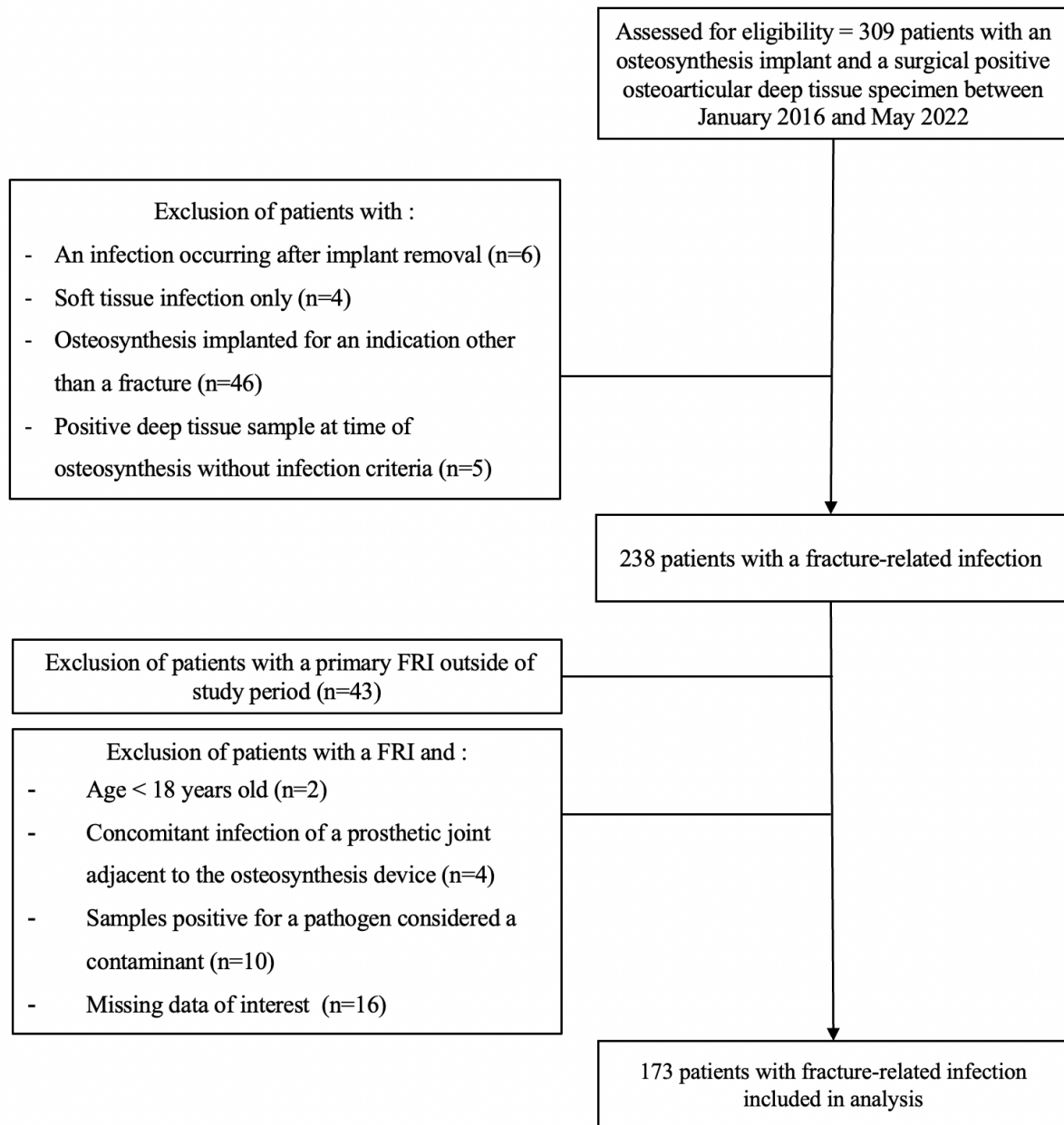


Figure 1 : Flow chart, Besançon University Hospital (January 2016 ; May 2022).

Characteristics of the FRI cohorts

Three hundred and nine patients were screened for eligibility. Finally, 173 patients with primary FRI were included in the study (Figure 1). Patient characteristics and initial fracture data are reported in Table 1. Overall, 124 (72%) of the patients were male and 49 (28%) were female.

The median age was 55 years (IQR 38; 69). Patients had a median Charlson Comorbidity Index of 0 (range 0-9). Thirty-one patients were smokers (18%) and obesity was observed in 20% of the cohort (33/173). The main fracture site involved was the lower limb (n = 117, 68%), followed by the upper limb (n = 48, 28%). The most common cause of the initial fracture was motor crush injury (n = 88, 51%), followed by trip and fall (n = 58, 34%). In total, 74 (43%) infections were associated with an open fracture.

Table 1: Baseline characteristics of the study population (n = 173)

Characteristics	Total population
Demographic data	
Sex (male)	124 (72)
Age, median (IQR), years	55 (38 ; 69)
Charlson comorbidity index, median (IQR)	0 (0 ; 2)
Smoking	31 (18)
Obesity*	33 (20)
Initial fracture characteristics	
Site	
Lower limb	117 (68)
Upper limb	48 (28)
Others**	8 (4.6)
Fracture mechanism	
Motor crush	88 (51)
Fall from height (high energy)	18 (10)
Trip and fall (low energy)	58 (34)
Gunshot trauma	3 (1.7)
Unknown	6 (3.5)
Closed fracture	99 (57)
Open fracture	74 (43)
Gustilo-Anderson I	12 (6.9)
Gustilo-Anderson II	35 (20)
Gustilo-Anderson IIIa	6 (3.5)
Gustilo-Anderson IIIb	9 (5.2)
Gustilo-Anderson IIIc	12 (6.9)

Data are no. (%) of episodes, unless otherwise indicated. IQR: interquartile range.

* Obesity is defined by Body mass index > 30kg/m²

** Others: Other sites with fracture fixation implants: skull, jawbone, spin

Perioperative inoculation (n=101, 58%) was the most common mechanism at the origin of FRI (Table 2). Eighty-eight (51%) FRI were monomicrobial infections. *Staphylococcus aureus* was the most frequently detected pathogen (56%), followed by Enterobacterales (29%) and anaerobes (28%) (excluding *Clostridioides* spp.). Associated bloodstream infections were observed in 23 patients (16%). Surgical treatment consisted in DAIR (debridement, antimicrobial therapy, and implant retention) (30%), implant removal (36%) or implant exchange (28.9 %). The most commonly used empirical postoperative antibiotic regimen was piperacillin-tazobactam and daptomycin (n = 80, 47%), followed by a 3rd generation cephalosporin and clindamycin (n = 39, 23%). Eighteen patients (10.4%) were treated with another combination of a β -lactam active against Gram-negative bacilli (GNB) and an anti-staphylococcal molecule. Nine patients (5.2%) with a known *Staphylococcus aureus* bloodstream infection were treated with an anti-staphylococcal β -lactam alone. Five patients (2.9%) were empirically treated with amoxicillin-clavulanate alone. Regarding documented oral antibiotic therapy, 51/128 (40%) patients with a FRI documented with staphylococci spp. received Rifampicin and a fluoroquinolone. Among 55 patients with a FRI documented with GNB, 41 (75%) received a fluoroquinolone.

The median duration of follow-up was 2.19 years (IQR 1.24 ; 4.08). Recurrence occurred in 46 patients (27%), with a median time from first infection treatment to recurrence of 14.9 weeks (IQR 1.89 ; 34.2). At the last follow-up visit, 142 of the 173 fractures were healed.

Table 2: FRI characteristics (n = 173)

Characteristics	No. Of patients (%)
Fracture related infection	
Time since injury, weeks, median (IQR)	6.29 (2.29; 29.6)
Infection mechanism	
Perioperative inoculation	101 (58)
Post traumatic	49 (28)
Septic pseudarthrosis	15 (8.7)
Hematogenous	3 (1.7)
Contiguity	5 (2.9)
Clinical features	
Fever	59 (34)
Abscess	38 (22)
Sinus tract	41 (24)
Purulent discharge	104 (60)
Non-union of the fracture	25 (14)
Biological features, median, (IQR)	
Leucocytes (G/L)	9.15 (7.56-11.9)
Neutrophils (G/L)	4.95 (4.44-5.92)
CRP (mg/L)	47.5 (8.35-132)
Microbiological documentation	
Bloodstream infection	23 (16)
Monomicrobial infection	88 (51)
Polymicrobial infection	85 (49)
No. of microorganisms isolated, median (IQR)	1 (1 ; 3)
<i>Staphylococcus aureus</i>	97 (56)
Coagulase negative staphylococci	40 (23)
Enterobacterales	50 (29)
Non fermenting bacilli	21 (12.1)
<i>Streptococcus</i> spp.	11 (6.4)
<i>Enterococcus</i> spp.	9 (5.2)
<i>Clostridioides</i> spp.	7 (4)
Other anaerobes	48 (28)
Fungi	4 (2.3)
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (0.6)
FRI management	
Surgical treatment	
DAIR	52 (30)
Implant replacement	50 (28.9)
Implant removal	60 (36)
Amputation	3 (1.7)
Flap coverage	8 (4.6)
Empirical post-operative antibiotic regimen	
Piperacillin-Tazobactam + Daptomycin	80 (47)
3 rd generation cephalosporin + Clindamycin	39 (23)
Others*	34 (20)
Total treatment duration, weeks, median (IQR)	12 (6 ; 12)
Recurrence of infection	46 (27)
Same pathogens involved	12 (27)
Time since first infection, weeks, median (IQR)	14.9 (1.89 ; 34.2)
Fracture healing	142 (86)

Data are no. (%) of episodes, unless otherwise indicated. IQR interquartile range.

DAIR debridement, antibiotic therapy, and implant retention.

* Others : Combination of a β -lactam active against GNB and an anti-staphylococcal molecule, or an anti-staphylococcal β -lactam in a known staphylococcal bloodstream infection or amoxicillin-clavulanate

Monomicrobial versus polymicrobial fracture-related infection

Most infections were monomicrobial (n = 88, 51%) (Table 3). The number of microorganisms isolated ranged from 1 to 6. Demographics data and comorbidities were not associated with the occurrence of a polymicrobial FRI. Injuries other than to a limb and post-traumatic infection were significantly associated with polymicrobial FRI in multivariable analysis (OR = 11.8 and OR = 3.51, respectively) (Table 4). External fixation as primary fracture treatment was significantly associated in multivariable analysis (OR 0.28, 95% IC [0.08; 0.98], p=0.047). There was a significant difference in the distribution of pathogen species isolated in early, delayed, or late infections (p < 0.001). Monomicrobial FRI were uncommon before 2 weeks but more frequent in delayed and late FRI (8% vs. 40% and 52%, respectively). These findings were confirmed by multivariable analysis (p=0.001).

S. aureus was the main pathogen involved in monomicrobial FRI (n=63; 71.5%), followed by CoNS (n=13; 14.8%) (Figure 2). In polymicrobial FRI, the distribution of pathogens was different, with 57.6% of Enterobacterales (n=49), 44.9% of anaerobes (excluding *Clostridioides* spp.) (n=44) and 40% of *S. aureus* (n=34). Of all patients, 5 were infected (5.15% of all *S. aureus*) with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), 9 (22.5% of all CoNS) with methicillin-resistant CoNS and 3 (6% of all Enterobacterales) with Enterobacterales producing extended spectrum β -lactamase (ESBL).

Table 3: Comparison of population and FRI characteristics between monomicrobial and polymicrobial infections, univariate analysis

Characteristics	Monomicrobial (n=88)	Polymicrobial (n=85)	p-value
Demographic data			
Sex (male)	62 (70)	62 (73)	0.72
Age (years), mean, (SD)	54.5 (19.4)	53.5 (19.6)	0.73
CCI, mean, (SD)	0.989 (1.39)	0.953 (1.69)	0.88
Smoking	15 (17)	16 (19)	0.73
Obesity *	16 (20)	17 (21)	0.85
Initial fracture characteristics			
Site			
Lower limb	64 (73)	53 (62)	0.14
Upper limb	23 (26)	25 (29)	0.63
Others **	1 (1.1)	7 (8.2)	0.032
Cause of the fracture			
Motor crush	40 (45)	48 (56)	0.15
Fall from height	13 (15)	5 (5.9)	0.056
Trip and fall	32 (36)	26 (31)	0.42
Gunshot trauma	1 (1.1)	2 (2.4)	0.62
Unknown	2 (2.3)	4 (4.7)	0.44
Fracture classification			<0.001
Closed and Gustilo-Anderson I fracture	67 (76)	44 (52)	-
Gustilo-Anderson II and III fracture	21 (24)	41 (48)	-
External fixation as primary management	12 (14)	5 (5.9)	0.087
Fracture related infection			
Time since injury			
<2 weeks: early FRI	7 (8)	27 (32)	-
2-10 weeks: delayed FRI	35 (40)	32 (38)	-
>10 weeks: late FRI	46 (52)	26 (31)	-
Infection mechanism			
Perioperative inoculation	59 (67)	42 (49)	0.019
Post traumatic	12 (14)	37 (44)	<0.001
Septic pseudarthrosis	12 (14)	3 (3.5)	0.018
Hematogenous	3 (3.4)	0 (0)	0.25
Contiguity	2 (2.3)	3 (3.5)	0.68

Data are no. (%) of episodes, unless otherwise indicated. SD, standard deviation.

* Obesity is defined by Body mass index > 30kg/m²

** Others : Other sites with fracture fixation implants: skull, jawbone, spine

Table 4: Factors associated with polymicrobial FRI, multivariable analysis

Characteristics	OR	95% CI OR	p-value
Site of fracture			
Others	11.8	(1.32 ; 105.1)	0.002
Gustilo-Anderson II and III open fracture	2.3	(0.31 ; 16.97)	0.41
External fixation as primary management	0.28	(0.08; 0.98)	0.047
Time since injury			
>10 weeks: late FRI	-	-	Reference
2-10 weeks: delayed FRI	1.81	(0.85 ; 3.85)	0.123
<2 weeks: early FRI	6.15	(2.06 ; 18.3)	0.001
Infection mechanism			
Post traumatic	3.51	(1.55 ; 7.95)	0.003

OR: Odds-ratio, CI : confidence interval

Others: Other sites with fracture fixation implants: skull, jawbone, spine

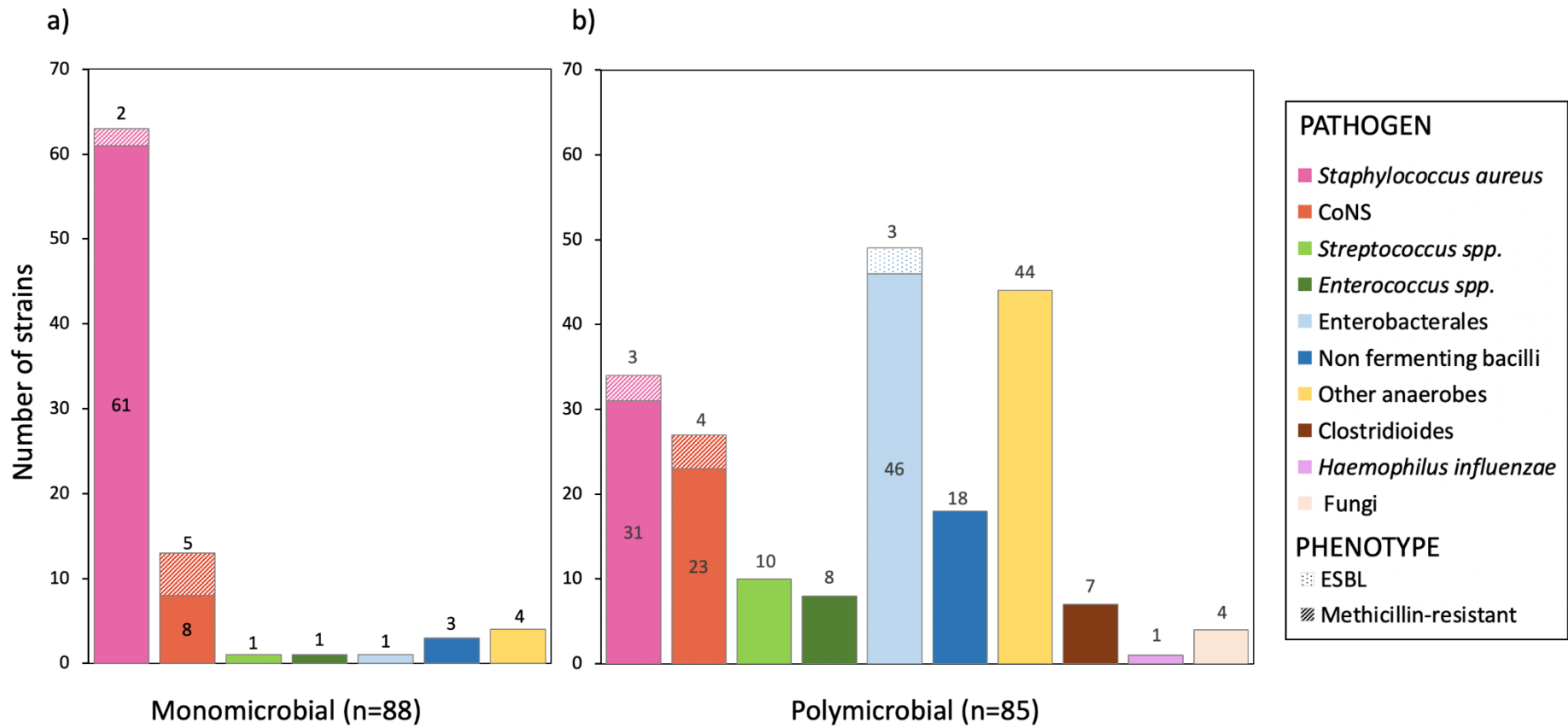


Figure 2 : Distribution of pathogens isolated in monomicrobial FRI (a) and polymicrobial FRI (b),

CoNS : Coagulase-negative staphylococci; spp : Subspecies; ESBL : extended spectrum β -lactamase

Empirical antibiotic treatment regimens

Of the 173 patients, 169 (97.7%) had only a bacterial FRI. Among these 169 patients with a bacterial infection, the combination of cefepime + metronidazole + daptomycin had the highest hypothetical susceptibility, with 97% confirmed susceptibility (Figure 3). This was followed by the combination of meropenem + linezolid and the combination of piperacillin/tazobactam + daptomycin with 96.4% and 95.3% of confirmed susceptibility, respectively. All FRI with resistance to these 3 antibiotic treatment regimens were polymicrobial. Resistance to the combination of cefepime + metronidazole + daptomycin was associated with non-fermenting bacilli (n=4), *Enterococcus faecium* (n=1). Resistance to the combination of meropenem + linezolid was associated with non-fermenting bacilli (n=6). Resistance to the combination of piperacillin/tazobactam and daptomycin was associated with ESBL Enterobacterales (n=3), non-fermenting bacilli (n=4), *Enterococcus faecium* (n=1). The combination of 3rd generation cephalosporin and clindamycin was predicted to be ineffective in 46/169 patients (27%). Among these 46 FRI, 5 were monomicrobial and 41 were polymicrobial. For monomicrobial FRI, the causative pathogens of resistance to this treatment regimen were non-fermenting bacilli (n=3), *Enterococcus faecalis* (n=1) and clindamycin-resistant *Staphylococcus lugdunensis* (n=1).

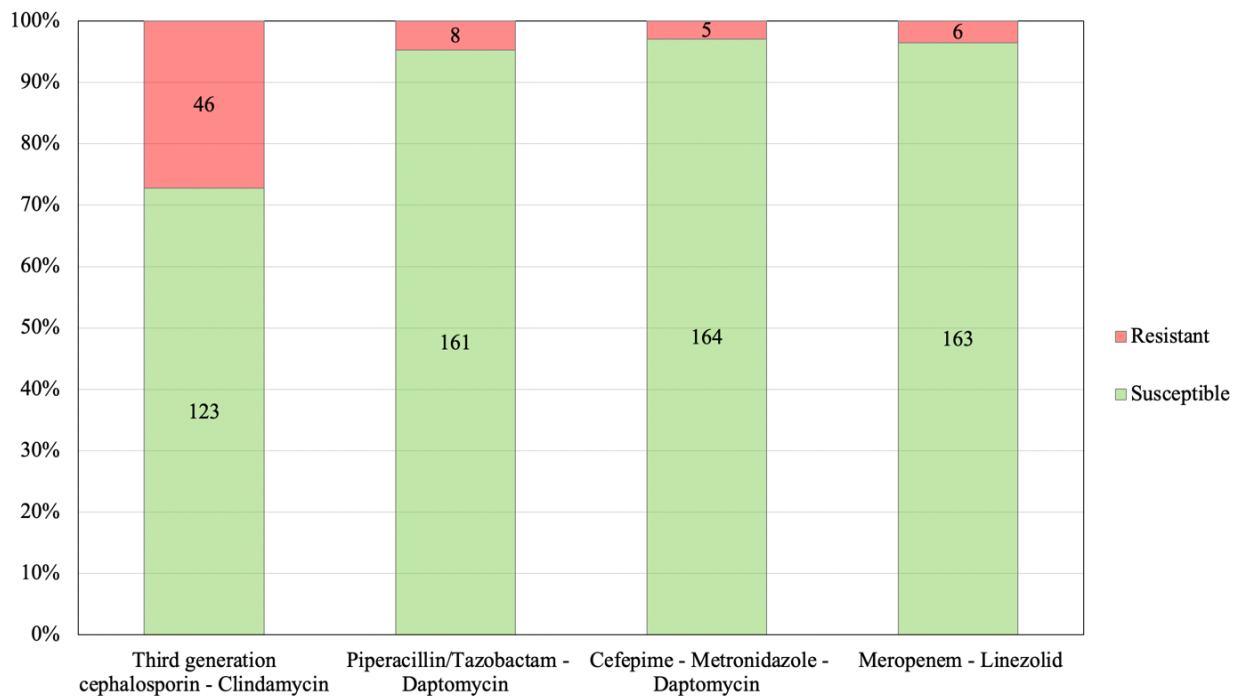


Figure 3 : Predicted efficacy of usual empirical antibiotic treatment regimens in patients with bacterial FRI (n=169).

Fracture-related infection recurrence

Forty-six patients in our cohort (27%) presented with a recurrence of FRI. Demographics data, comorbidities, site of infection and cause of the initial trauma were not associated with recurrence on univariate and multivariable analysis (Table 5). Open fracture classified as Gustilo-Anderson II and III were the only risk factor for recurrence (OR 3.75; 95% IC [1.58; 8.94], $p=0.003$), compared to closed fractures and Gustilo-Anderson I open fractures. Regarding FRI management, implant removal was significantly associated with FRI healing without recurrence (OR 0.17; 95% IC [0.05; 0.51], $p=0.002$). Polymicrobial FRI and ineffective empirical antibiotic treatment were not associated with FRI recurrence.

Table 5: Population characteristics and FRI presentation in FRI recurrence, univariate analysis

Characteristics	FRI recurrence (n=46)	No FRI recurrence (n=127)	p-value
Demographics			
Sex (male)	38 (83)	86 (68)	0.055
Age (years), mean, (SD)	54.5 (18.6)	53.8 (19.8)	0.83
CCI, mean, (SD)	1.13 (1.45)	0.913 (1.57)	0.4
Smoking	7 (15)	24 (19)	0.56
Obesity *	13 (28)	20 (17)	0.1
Initial fracture characteristics			
Site			
Lower limb	35 (76)	82 (65)	0.15
Upper limb	10 (22)	38 (30)	0.29
Others **	1 (2.2)	7 (5.5)	0.68
Fracture mechanism			
Motor crush	27 (59)	61 (48)	0.22
Trip and fall	13 (28)	45 (35)	0.38
Gunshot trauma	1 (0.8)	2 (4.3)	0.17
Closed and Gustilo-Anderson I fracture	17 (37)	94 (74)	<0.001
Gustilo-Anderson II and III open fracture	29 (63)	33 (26)	<0.001
External fixation as primary management	7 (15)	10 (7.9)	0.16
Fracture related infection			
Time since injury			
<2 weeks: early FRI	16 (35)	18 (14)	<0.001
2-10 weeks: delayed FRI	19 (41)	48 (38)	-
>10 weeks: late FRI	11 (24)	61 (48)	-
Infection mechanism			
Perioperative inoculation	14 (30)	87 (69)	<0.001
Post traumatic	26 (57)	23 (18)	<0.001
Microbiological results			
Bloodstream infection	6 (15)	17 (17)	0.81
Polymicrobial infection	31 (67)	54 (43)	<0.001
Enterobacterales	21 (46)	29 (23)	<0.01
Non fermenting bacilli	10 (21.7)	11 (8.7)	0.020
Anaerobes	19 (41.3)	30 (23.6)	0.023
Fracture related infection treatment			
Surgery			
DAIR	23 (50)	29 (23)	<0.001
Implant removal	5 (11)	58 (46)	<0.001
Empirical post-operative antibiotic treatment			
3 rd generation cephalosporin + Clindamycin	5 (11)	34 (27)	0.028
Piperacillin-Tazobactam + Daptomycin	26 (58)	55 (44)	0.11
Ineffective empirical antibiotic treatment	11 (22)	26 (19)	0.66

* Obesity is defined by Body mass index > 30kg/m²

** Others : Other sites with fracture fixation implants: skull, jawbone, spine

Table 6: Factors associated with FRI recurrence, multivariable analysis.

Characteristics	OR	95% CI OR	p-value
Gustilo-Anderson II and III open fracture	3.75	(1.58 ; 8.94)	0.003
Anaerobes	2.19	(0.88 ; 5.47)	0.092
Implant removal	0.17	(0.05 ; 0.51)	0.002

Discussion

In this study, we investigated factors associated with polymicrobial FRI and FRI recurrence in a cohort of 173 patients. Polymicrobial FRI occurred in almost half of cases. Factors associated with polymicrobial FRI were a site of infection other than the limbs, a post-traumatic mechanism of infection and an early infection. Recurrence occurred in 27% of our patients and was significantly associated with a Gustilo-Anderson II or III open fracture and implant retention.

Patient demographics were similar to other studies, predominantly young men with few comorbidities. The most commonly affected bones were the tibia and femur, which is similar to other published studies and correlates with known risk factors for FRI (10,17–19). *S. aureus* was the most frequently isolated pathogen, in agreement with other published studies, mostly in monomicrobial FRI, but with a higher percentage than those previously described, ranging from 31% to 42.1% (10,20–25). The proportion of MRSA (5/97 strains) was low, consistent with local epidemiology (26). Anaerobes, including *Clostridioides* spp, followed by enterobacterales, were the next most common isolated pathogen and were found almost exclusively in polymicrobial infections. In our study, according to the methodology, there were no culture-negative FRI, unlike in other studies where the percentage varied from 4.1% to 19% (20–22,24,25).

Factors associated with the occurrence of polymicrobial infections:

The rate of polymicrobial infection was higher than the 29% to 36% reported in other studies (20,24,25,27). We hypothesized that this discrepancy was due to the large number of open fractures (43% versus 22.1 to 37.4% in other publications) (10,20,24,25). The use of a trauma center technical support for the management of open fractures and the number of high-energy injuries (motor crush and fall from height, 61%) may explain this high rate. However, the open fractures classified as Gustilo II and III were not associated with polymicrobial infections unlike results shown in Oliveira and *al.* (28).

The situation causing the fracture was not significantly associated with polymicrobial infection. However, the post-traumatic mechanism of FRI appeared to be associated with the occurrence of a polymicrobial infection. Similar results were found in a South African study, with a significant association between post-traumatic FRI and polymicrobial infections, mainly GNB (n=60, p=0.003) (29). The high proportion of GNB and anaerobes in polymicrobial FRI may be explained by the fact that our center is located in a rural area and receives a large proportion of patients with motor crush injuries due to agricultural accidents. In a publication by Wynn et *al.* (30), 44% of FRI caused by an agricultural accidents were documented with anaerobes.

External fixation as primary management was significantly associated with monomicrobial FRI in our study (p=0.047). Previous publications support these findings, but strong evidence are lacking (31,32).

Our data highlighted that early FRI are mostly polymicrobial, whereas late infections are more likely to be monomicrobial. This finding may be explained by the mechanism at the origin of the infection, which is preferentially post-traumatic in early infections. Some authors have reported similar results (21,22,24).

FRI of cephalic extremity and backbone were associated with polymicrobial infection, as reported in other study (33). Indeed, some of these fractures are in close proximity to the oral cavity (skull and jawbone) and its bacterial flora. However, at these locations, it is difficult to distinguish between the commensal bacteria colonizing the material and those involved in the infection.

Factors associated with FRI recurrences:

Finally, in our cohort, 27% experienced a FRI recurrence. This percentage is similar to those reported in other studies (20.6 - 35%) (11–13,34). Some authors considered treatment failure as an unplanned return to the operating room for irrigation and debridement based on clinical indications of infection after planned conclusion of the initial series of debridements for infection (13). In our study, we decided to also consider the appearance of a fistula at the original site of FRI without return to the operating room, to avoid underestimation of FRI recurrence.

We evidenced risk factors of FRI recurrence, namely open fracture, classified Gustilo-Anderson II and III. These observations have also been published by Lu and *al.* (34). The association between the presence of anaerobes (including *Clostridioides* spp.) and FRI recurrence was reported in some studies. Ibnoulkhatib and *al.* suggested that the identification of *Clostridium* in an FRI indicates a need for aggressive surgical treatment, sometimes with several reoperations. Indeed, when extending to the medullary cavity, these infections are difficult to treat, because of spores that might persist in poorly vascularized bone (35). Unfortunately, our effective of FRI documented with *Clostridioides* spp. was not important enough to be analyzed in multivariable analysis and further investigations are needed.

Polymicrobial FRI were not significantly associated with FRI recurrence. These findings are divergent with those reported by Horton and *al.* (13). This is probably due to the difference in definition used for FRI recurrences. Indeed, we considered fistula without return to the operating room, that more likely to be monomicrobial.

Concerning medical and surgical treatment, implant removal was protective for FRI recurrence, in our cohort. A study conducted by Kuehl and *al.* support this hypothesis (22).

Recommendations for FRI management insist on prescribing a large spectrum empirical antibiotic treatment, active on GNB and *staphylococci* spp. In this study, we described the treatment regimens routinely used on FRI, and their efficacy according to our local microbiological epidemiology. High prevalences of polymicrobial FRI and *S. aureus* make the use of an empirical antibiotic treatment composed with molecules active on GNB, anaerobes and *staphylococci* spp. essential. In our center, the preferred treatment regimen is the combination of piperacillin/tazobactam with daptomycin, which seems the best alternative, less expensive, less neurotoxic and less susceptible to induce antibiotic resistant infections than the combination cefepim with metronidazole and daptomycin (36,37). The presumed inefficiency of empirical antibiotic treatment (n=37) was not significantly associated with FRI recurrence, in our cohort. However, strong evidence in this subject is lacking and further investigations are needed.

Our study is one of the first cohorts interesting risk factors of polymicrobial FRI. It seems important to anticipate the occurrence of polymicrobial FRI, as they are difficult to treat. Moreover, we studied FRI occurring in all locations, in contrast with previous cohort focusing on limbs FRI and with a long duration of follow-up.

This study has several limitations. First, the study design was retrospective, information bias due to missing data or misclassification of data from medical files cannot be avoided. However, our center is one of the French corresponding centers for complex BJI, then data concerning FRI were well detailed in medical files. Second, our university hospital is the local reference center for severe trauma management which explained a high rate of open fractures. Moreover, as this study is monocentric, microbiological epidemiology is local and cannot be generalized on other centers. Next, we did not describe culture-negative FRI, as histological analysis was not routinely realized by orthopedic surgeons and PCR can be difficult to interpret, especially if a polymicrobial FRI is suspected. Lastly, patients were included over a relative wide period, with changes in daily clinical practice. Consequently, some treatments modalities were only used in a small number of patients, which makes interpretation difficult about their value.

Conclusion

This study revealed that polymicrobial infections represented almost half of cases. Main pathogens evidenced were *Staphylococci* spp. Enterobacterales and Anaerobes. Microbiologic epidemiology was not different between upper and lower limbs FRI but infections occurring on backbone and cephalic extremity were associated with polymicrobial FRI. The occurrence of a post traumatic infection and an early FRI were evidenced as risk factors for polymicrobial FRI and should lead the clinician to prescribe a large spectrum antibiotic treatment regimen. Although polymicrobial FRI were considered difficult to treat, notably because of a higher rate of resistance to routinely used empirical antibiotic treatment regimen, they were not associated with FRI recurrence. We identified as risk factors associated with recurrence of FRI, (occurring in 27% of cases), an open fracture, classified II and III by Gustilo and Anderson, and implant retention. Future studies are needed to validate risk factors for polymicrobial FRI on larger effectives and to incorporate these notions into treatment guidelines.

References

1. Erivan R, Carrie N, Descamps S, Caputo T, Boisgard S, Villatte G. Épidémiologie des actes de traumatologie des membres en France : état des lieux et projections. *Rev Chir Orthopédique Traumatol.* avr 2024;110(2):336-46.
2. Li J, Zhu Y, Zhao K, Zhang J, Meng H, Jin Z, et al. Incidence and risks for surgical site infection after closed tibial plateau fractures in adults treated by open reduction and internal fixation: a prospective study. *J Orthop Surg.* déc 2020;15(1):349.
3. Momaya AM, Hlavacek J, Etier B, Johannesmeyer D, Oladeji LO, Niemeier TE, et al. Risk factors for infection after operative fixation of Tibial plateau fractures. *Injury.* juill 2016;47(7):1501-5.
4. Giannitsioti E, Salles MJ, Mavrogenis A, Rodriguez-Pardo D, Los-Arcos I, Ribera A, et al. Osteosynthesis-associated infection of the lower limbs by multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative bacteria: a multicentre cohort study. *J Bone Jt Infect.* 21 déc 2022;7(6):279-88.
5. Metsemakers WJ, Smeets B, Nijs S, Hoekstra H. Infection after fracture fixation of the tibia: Analysis of healthcare utilization and related costs. *Injury.* juin 2017;48(6):1204-10.
6. Iliens J, Onsea J, Hoekstra H, Nijs S, Peetermans WE, Metsemakers WJ. Fracture-related infection in long bone fractures: A comprehensive analysis of the economic impact and influence on quality of life. *Injury.* nov 2021;52(11):3344-9.
7. Walter N, Rupp M, Lang S, Alt V. The epidemiology of fracture-related infections in Germany. *Sci Rep.* 17 mai 2021;11(1):10443.
8. Metsemakers Wj, Morgenstern M, McNally MA, Moriarty TF, McFadyen I, Scarborough M, et al. Fracture-related infection: A consensus on definition from an international expert group. *Injury.* mars 2018;49(3):505-10.
9. McNally M, Govaert G, Dudareva M, Morgenstern M, Metsemakers WJ. Definition and diagnosis of fracture-related infection. *EFORT Open Rev.* oct 2020;5(10):614-9.
10. Lu K, Zhang J, Cheng J, Liu H, Yang C, Yin L, et al. Incidence and risk factors for surgical site infection after open reduction and internal fixation of intra-articular fractures of distal femur: A multicentre study. *Int Wound J.* avr 2019;16(2):473-8.
11. Hellebrekers P, Leenen LPH, Hoekstra M, Hietbrink F. Effect of a standardized treatment regime for infection after osteosynthesis. *J Orthop Surg.* déc 2017;12(1):41.
12. Hellebrekers P, Verhofstad MHJ, Leenen LPH, Varol H, Van Lieshout EMM, Hietbrink F. The effect of early broad-spectrum versus delayed narrow-spectrum antibiotic therapy on the primary cure rate of acute infection after osteosynthesis. *Eur J Trauma Emerg Surg.* déc 2020;46(6):1341-50.
13. Horton SA, Hoyt BW, Zaidi SMR, Schloss MG, Joshi M, Carlini AR, et al. Risk factors for treatment failure of fracture-related infections. *Injury.* juin 2021;52(6):1351-5.

14. On behalf of the Fracture-Related Infection (FRI) group, Metsemakers WJ, Morgenstern M, Senneville E, Borens O, Govaert GAM, et al. General treatment principles for fracture-related infection: recommendations from an international expert group. *Arch Orthop Trauma Surg.* août 2020;140(8):1013-27.
15. Gustilo RB, Mendoza RM, Williams DN. Problems in the Management of Type III (Severe) Open Fractures: A New Classification of Type III Open Fractures. *J Trauma Inj Infect Crit Care.* août 1984;24(8):742-6.
16. Willenegger H, Roth B. Behandlungstaktik und Spätergebnisse bei Frühinfekt nach Osteosynthese. *Unfallchirurgie.* oct 1986;12(5):241-6.
17. Bezstarosti H, Van Lieshout EMM, Voskamp LW, Kortram K, Obremskey W, McNally MA, et al. Insights into treatment and outcome of fracture-related infection: a systematic literature review. *Arch Orthop Trauma Surg.* janv 2019;139(1):61-72.
18. Niebuhr D, Mattson T, Jensen NM, Viberg B, Steenstrup Jensen S. Risk factors for tibial infections following osteosynthesis – a systematic review and meta-analysis. *J Clin Orthop Trauma.* mars 2024;50:102376.
19. Metsemakers WJ, Kuehl R, Moriarty TF, Richards RG, Verhofstad MHJ, Borens O, et al. Infection after fracture fixation: Current surgical and microbiological concepts. *Injury.* mars 2018;49(3):511-22.
20. Rupp M, Baertl S, Walter N, Hitzenbichler F, Ehrenschwender M, Alt V. Is There a Difference in Microbiological Epidemiology and Effective Empiric Antimicrobial Therapy Comparing Fracture-Related Infection and Periprosthetic Joint Infection? A Retrospective Comparative Study. *Antibiotics.* 29 juill 2021;10(8):921.
21. Depypere M, Sliepen J, Onsea J, Debaveye Y, Govaert GAM, IJpma FFA, et al. The Microbiological Etiology of Fracture-Related Infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 7 juill 2022;12:934485.
22. Kuehl R, Tschudin-Sutter S, Morgenstern M, Dangel M, Egli A, Nowakowski A, et al. Time-dependent differences in management and microbiology of orthopaedic internal fixation-associated infections: an observational prospective study with 229 patients. *Clin Microbiol Infect.* janv 2019;25(1):76-81.
23. Baertl S, Walter N, Engelstaedter U, Ehrenschwender M, Hitzenbichler F, Alt V, et al. What Is the Most Effective Empirical Antibiotic Treatment for Early, Delayed, and Late Fracture-Related Infections? *Antibiotics.* 22 févr 2022;11(3):287.
24. Corrigan RA, Sliepen J, Dudareva M, IJpma FFA, Govaert G, Atkins BL, et al. Causative Pathogens Do Not Differ between Early, Delayed or Late Fracture-Related Infections. *Antibiotics.* 14 juill 2022;11(7):943.
25. Patel KH, Gill LI, Tissingh EK, Galanis A, Hadjihannas I, Iliadis AD, et al. Microbiological Profile of Fracture Related Infection at a UK Major Trauma Centre. *Antibiotics.* 24 août 2023;12(9):1358.
26. Statistiques de sensibilité des principales espèces bactériennes, données CHU Besançon 2023.

27. Sheehy SH, Atkins BA, Bejon P, Byren I, Wyllie D, Athanasou NA, et al. The microbiology of chronic osteomyelitis: Prevalence of resistance to common empirical anti-microbial regimens. *J Infect.* mai 2010;60(5):338-43.
28. Oliveira PR, Carvalho VC, Da Silva Felix C, De Paula AP, Santos-Silva J, Lima ALLM. The incidence and microbiological profile of surgical site infections following internal fixation of closed and open fractures. *Rev Bras Ortop Engl Ed.* juill 2016;51(4):396-9.
29. Mthethwa P, Marais L. The microbiology of chronic osteomyelitis in a developing world setting. *SA Orthop J [Internet].* 2017 [cité 18 mai 2024];16(2). Disponible sur: <http://ref.scielo.org/qj5kmj>
30. Wynn M, Kesler K, Morellato J, Higginbotham R, Robertson M, Marsh JL, et al. Agricultural Trauma Causing Open Fractures: Is Antibiotic Coverage Against Anaerobic Organisms Indicated? *J Orthop Trauma.* févr 2022;36(2):e51-5.
31. Chebli D, Dhaif F, Ridha A, Schade A, Khatri C. A meta-analysis of the incidence of infections following open tibia fractures and the microorganisms that cause them in high-, middle- and low-income countries. *Trop Doct.* 27 févr 2024;00494755241232171.
32. Moulder E, Ting J, Muir R, Barron E, Hadland Y, Sharma H. The Incidence of Deep Infection Following Lower Leg Circular Frame Fixation with Minimum of 1-year Follow-up from Frame Removal. *Strateg Trauma Limb Reconstr.* 28 juill 2022;17(2):88-91.
33. Zirk M, Markewitsch W, Peters F, Kröger N, Lentzen MP, Zoeller JE, et al. Osteosynthesis-associated infection in maxillofacial surgery by bacterial biofilms: a retrospective cohort study of 11 years. *Clin Oral Investig.* 13 mai 2023;27(8):4401-10.
34. Lu V, Zhang J, Patel R, Zhou AK, Thahir A, Krkovic M. Fracture Related Infections and Their Risk Factors for Treatment Failure—A Major Trauma Centre Perspective. *Diagnostics.* 22 mai 2022;12(5):1289.
35. Ibnoulkhatib A, Lacroix J, Moine A, Archambaud M, Bonnet E, Laffosse JM. Post-traumatic bone and/or joint limb infections due to *Clostridium* spp. *Orthop Traumatol Surg Res.* oct 2012;98(6):696-705.
36. Ginn AN, Wiklendt AM, Gidding HF, George N, O'Driscoll JS, Partridge SR, et al. The Ecology of Antibiotic Use in the ICU: Homogeneous Prescribing of Cefepime but Not Tazocin Selects for Antibiotic Resistant Infection. *Bereswill S, éditeur. PLoS ONE.* 25 juin 2012;7(6):e38719.
37. Qian ET, Casey JD, Wright A, Wang L, Shotwell MS, Siemann JK, et al. Cefepime vs Piperacillin-Tazobactam in Adults Hospitalized With Acute Infection: The ACORN Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 24 oct 2023;330(16):1557.

Partie 3 : Conclusion

Cette étude nous a permis de faire un état des lieux de l'épidémiologie et de la prise en charge des infections associées aux fractures au CHRU de Besançon.

Décrire l'épidémiologie microbiologique des infections liées aux fractures au sein de notre établissement nous a permis de constater que les infections polymicrobiennes représentent une part importante de ces infections, ici presque la moitié. Alors que les staphylocoques sont prépondérants dans les infections monomicrobiennes, les bacilles à Gram négatifs et les anaérobies sont majoritaires dans les infections polymicrobiennes. Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence un lien entre la cause de la fracture et la documentation microbiologique mais, un mécanisme d'infection suspecté post traumatique doit faire considérer un risque d'infection polymicrobienne. Toutefois cette donnée est à interpréter avec précautions, le mécanisme de l'infection étant parfois difficile à déterminer. Comme déjà décrit dans les travaux notamment de Depypere et *al* (27) ou Kuehl et *al* (28), les infections survenant dans les 2 semaines qui suivent la mise en place du matériel d'ostéosynthèse sont plus à risques d'être polymicrobienne, ce risque reste toutefois présent après ce délai. La localisation, aux membres inférieurs ou supérieurs, de l'infection ne semble pas impacter la documentation microbiologique, en revanche une infection survenant ailleurs, et notamment au niveau de l'extrémité céphalique, est plus à risque d'être polymicrobienne. Ce risque est toutefois à pondérer en l'absence d'élément microbiologique permettant de faire la distinction entre contamination du matériel par de la flore commensale au contact et bactéries responsables de l'infection. Dans notre étude, peu de paramètres ont été décrits comme facteurs de risque d'infections liées aux fractures polymicrobienne donc prédire le caractère monomicrobien ou polymicrobien de ce type d'une infection reste complexe. Ces résultats confirment la nécessité d'une antibiothérapie probabiliste large spectre en post-opératoire immédiat de la reprise chirurgicale pour traitement des FRI.

Dans notre travail, 27% des patients ont présenté une récurrence d'infection dans les suites d'une première prise en charge médico-chirurgicale d'infection post fracture fixée. Ce chiffre, élevé, rejoint celui d'autres séries (33–36). Dans nos analyses, seules les fractures ouvertes Gustilo-Anderson II et III représentaient un facteur de risque de récurrence. Cette constatation est cohérente avec les données existantes de la littérature (10). L'ablation du matériel d'ostéosynthèse, lorsqu'elle était possible, était un facteur protecteur de récurrence. Cette prise en charge est toutefois non envisageable dans beaucoup de situations, notamment d'infections précoces, du fait d'une consolidation de la fracture non acquise. Le bénéfice de l'ablation du matériel est également à mettre en balance avec le pronostic fonctionnel du patient, dépendant de la consolidation de la fracture. De manière peut être surprenante, l'inefficacité de l'antibiothérapie probabiliste, utilisée en post reprise chirurgicale d'une infection sur matériel d'ostéosynthèse, n'était pas significativement associée à un risque de récurrence dans notre étude. L'antibiothérapie probabiliste la plus utilisée dans notre centre était l'association de pipéracilline/tazocilline et daptomycine, avec une efficacité théorique dépassant 95% dans notre cohorte. Cette donnée nécessiterait toutefois des études complémentaires et ne modifiera pas pour le moment les pratiques de l'équipe.

Il est à noter que les données concernant les infections polymicrobiennes sont rassurantes. Bien que difficiles à traiter, en lien avec la nécessité d'une antibiothérapie probabiliste large spectre, lors de la reprise chirurgicale, ces infections ne semblent pas associées à un moins bon pronostic. En revanche, l'importante prévalence des anaérobies et notamment de *Clostridioides* spp. au sein des FRI polymicrobiennes doit conduire à une grande vigilance et motiver un traitement chirurgical optimal. Ces infections pourraient exposer à un risque accru de récurrence, cependant notre faible effectif n'a pas permis de montrer une différence significative. Des

travaux ultérieurs, prospectifs seraient intéressants afin de décrire plus spécifiquement les FRI documentées avec des bactéries anaérobies, leur traitement et leur pronostic.

La meilleure connaissance des infections associées aux fractures au travers de ce travail renforce notre conviction d'une prise en charge pluridisciplinaire des infections associées aux fractures et d'un suivi prolongé conjoint par le chirurgien orthopédique et l'infectiologue. Il est nécessaire de poursuivre ces investigations sur de plus grands effectifs afin de mieux définir les notions de « polymicrobienne » et de « récurrence » en vue de les intégrer à la stratégie de prise en charge des infections associées aux fractures.

Bibliographie

1. Papin P, Berthonnaud E. Incidence des ostéosynthèses des membres en France. *Rev Chir Orthopédique Traumatol.* nov 2016;102(7):S163-4.
2. Erivan R, Carrie N, Descamps S, Caputo T, Boisgard S, Villatte G. Épidémiologie des actes de traumatologie des membres en France : état des lieux et projections. *Rev Chir Orthopédique Traumatol.* avr 2024;110(2):336-46.
3. Giannitsioti E, Salles MJ, Mavrogenis A, Rodriguez-Pardo D, Los-Arcos I, Ribera A, et al. Osteosynthesis-associated infection of the lower limbs by multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative bacteria: a multicentre cohort study. *J Bone Jt Infect.* 21 déc 2022;7(6):279-88.
4. Metsemakers WJ, Smeets B, Nijs S, Hoekstra H. Infection after fracture fixation of the tibia: Analysis of healthcare utilization and related costs. *Injury.* juin 2017;48(6):1204-10.
5. Iliens J, Onsea J, Hoekstra H, Nijs S, Peetermans WE, Metsemakers WJ. Fracture-related infection in long bone fractures: A comprehensive analysis of the economic impact and influence on quality of life. *Injury.* nov 2021;52(11):3344-9.
6. Walter N, Rupp M, Lang S, Alt V. The epidemiology of fracture-related infections in Germany. *Sci Rep.* 17 mai 2021;11(1):10443.
7. Lu K, Zhang J, Cheng J, Liu H, Yang C, Yin L, et al. Incidence and risk factors for surgical site infection after open reduction and internal fixation of intra-articular fractures of distal femur: A multicentre study. *Int Wound J.* avr 2019;16(2):473-8.
8. Li J, Zhu Y, Zhao K, Zhang J, Meng H, Jin Z, et al. Incidence and risks for surgical site infection after closed tibial plateau fractures in adults treated by open reduction and internal fixation: a prospective study. *J Orthop Surg.* déc 2020;15(1):349.
9. Momaya AM, Hlavacek J, Etier B, Johannesmeyer D, Oladeji LO, Niemeier TE, et al. Risk factors for infection after operative fixation of Tibial plateau fractures. *Injury.* juill 2016;47(7):1501-5.
10. Bai Y, Zhang X, Tian Y, Tian D, Zhang B. Incidence of surgical-site infection following open reduction and internal fixation of a distal femur fracture: An observational case-control study. *Medicine (Baltimore).* févr 2019;98(7):e14547.
11. Bezstarosti H, Van Lieshout EMM, Voskamp LW, Kortram K, Obremskey W, McNally MA, et al. Insights into treatment and outcome of fracture-related infection: a systematic literature review. *Arch Orthop Trauma Surg.* janv 2019;139(1):61-72.
12. Niebuhr D, Mattson T, Jensen NM, Viberg B, Steenstrup Jensen S. Risk factors for tibial infections following osteosynthesis – a systematic review and meta-analysis. *J Clin Orthop Trauma.* mars 2024;50:102376.

13. Metsemakers WJ, Morgenstern M, McNally MA, Moriarty TF, McFadyen I, Scarborough M, et al. Fracture-related infection: A consensus on definition from an international expert group. *Injury*. mars 2018;49(3):505-10.
14. McNally M, Govaert G, Dudareva M, Morgenstern M, Metsemakers WJ. Definition and diagnosis of fracture-related infection. *EFORT Open Rev*. oct 2020;5(10):614-9.
15. Gustilo RB, Mendoza RM, Williams DN. Problems in the Management of Type III (Severe) Open Fractures: A New Classification of Type III Open Fractures. *J Trauma Inj Infect Crit Care*. août 1984;24(8):742-6.
16. Murray CK, Obremskey WT, Hsu JR, Andersen RC, Calhoun JH, Clasper JC, et al. Prevention of Infections Associated With Combat-Related Extremity Injuries. *J Trauma Inj Infect Crit Care*. août 2011;71(2):S235-57.
17. Kanakaris NK, Giannoudis PV. Open Fractures. In: Lasanianos NG, Kanakaris NK, Giannoudis PV, éditeurs. *Trauma and Orthopaedic Classifications* [Internet]. London: Springer London; 2015 [cité 29 févr 2024]. p. 487-93. Disponible sur: https://link.springer.com/10.1007/978-1-4471-6572-9_111
18. Trampuz A, Zimmerli W. Diagnosis and treatment of infections associated with fracture-fixation devices. *Injury*. mai 2006;37(2):S59-66.
19. On behalf of the Fracture-Related Infection (FRI) group, Metsemakers WJ, Morgenstern M, Senneville E, Borens O, Govaert GAM, et al. General treatment principles for fracture-related infection: recommendations from an international expert group. *Arch Orthop Trauma Surg*. août 2020;140(8):1013-27.
20. Willenegger H, Roth B. Behandlungstaktik und Spätergebnisse bei Frühinfekt nach Osteosynthese. *Unfallchirurgie*. oct 1986;12(5):241-6.
21. Metsemakers WJ, Kuehl R, Moriarty TF, Richards RG, Verhofstad MHJ, Borens O, et al. Infection after fracture fixation: Current surgical and microbiological concepts. *Injury*. mars 2018;49(3):511-22.
22. Fang C, Wong TM, To KK, Wong SS, Lau TW, Leung F. Infection after fracture osteosynthesis – Part II: Treatment. *J Orthop Surg*. 1 janv 2017;25(1):230949901769271.
23. Jiang N, Wang B wei, Chai Y min, Wu X bao, Tang P fu, Zhang Y ze, et al. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of infection after fracture fixation. *Injury*. nov 2019;50(11):1952-8.
24. Depypere M, Kuehl R, Metsemakers WJ, Senneville E, McNally MA, Obremskey WT, et al. Recommendations for Systemic Antimicrobial Therapy in Fracture-Related Infection: A Consensus From an International Expert Group. *J Orthop Trauma*. janv 2020;34(1):30-41.
25. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23 févr 2016;315(8):801.

26. Titécat M, Senneville E, Wallet F, Dezèque H, Migaud H, Courcol RJ, et al. Bacterial epidemiology of osteoarticular infections in a referent center: 10-year study. *Orthop Traumatol Surg Res.* oct 2013;99(6):653-8.
27. Depypere M, Sliepen J, Onsea J, Debaveye Y, Govaert GAM, IJpma FFA, et al. The Microbiological Etiology of Fracture-Related Infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 7 juill 2022;12:934485.
28. Kuehl R, Tschudin-Sutter S, Morgenstern M, Dangel M, Egli A, Nowakowski A, et al. Time-dependent differences in management and microbiology of orthopaedic internal fixation-associated infections: an observational prospective study with 229 patients. *Clin Microbiol Infect.* janv 2019;25(1):76-81.
29. Baertl S, Walter N, Engelstaedter U, Ehrenschwender M, Hitzenbichler F, Alt V, et al. What Is the Most Effective Empirical Antibiotic Treatment for Early, Delayed, and Late Fracture-Related Infections? *Antibiotics.* 22 févr 2022;11(3):287.
30. Corrigan RA, Sliepen J, Dudareva M, IJpma FFA, Govaert G, Atkins BL, et al. Causative Pathogens Do Not Differ between Early, Delayed or Late Fracture-Related Infections. *Antibiotics.* 14 juill 2022;11(7):943.
31. Fang C, Wong TM, Lau TW, To KK, Wong SS, Leung F. Infection after fracture osteosynthesis – Part I: Pathogenesis, diagnosis and classification. *J Orthop Surg.* 1 janv 2017;25(1):230949901769271.
32. Oliveira PR, Carvalho VC, Da Silva Felix C, De Paula AP, Santos-Silva J, Lima ALLM. The incidence and microbiological profile of surgical site infections following internal fixation of closed and open fractures. *Rev Bras Ortop Engl Ed.* juill 2016;51(4):396-9.
33. Hellebrekers P, Leenen LPH, Hoekstra M, Hietbrink F. Effect of a standardized treatment regime for infection after osteosynthesis. *J Orthop Surg.* déc 2017;12(1):41.
34. Hellebrekers P, Verhofstad MHJ, Leenen LPH, Varol H, Van Lieshout EMM, Hietbrink F. The effect of early broad-spectrum versus delayed narrow-spectrum antibiotic therapy on the primary cure rate of acute infection after osteosynthesis. *Eur J Trauma Emerg Surg.* déc 2020;46(6):1341-50.
35. Horton SA, Hoyt BW, Zaidi SMR, Schloss MG, Joshi M, Carlini AR, et al. Risk factors for treatment failure of fracture-related infections. *Injury.* juin 2021;52(6):1351-5.
36. Lu V, Zhang J, Patel R, Zhou AK, Thahir A, Krkovic M. Fracture Related Infections and Their Risk Factors for Treatment Failure—A Major Trauma Centre Perspective. *Diagnostics.* 22 mai 2022;12(5):1289.

Table des matières

Sommaire	1
Liste des abréviations.....	3
Partie 1 : Rationnel et objectifs de l'étude	5
1. <i>Épidémiologie et facteurs de risque des infections associées aux fractures.....</i>	<i>5</i>
2. <i>Définition, mécanismes et classifications des infections associées aux fractures</i>	<i>6</i>
A) Définition des infections associées aux fractures.....	6
B) Classification des fractures.....	10
C) Mécanismes à l'origine des infections associées aux fractures.....	11
D) Classification des infections associées aux fractures	11
3. <i>Recommandations de prise en charge des infections associées aux fractures</i>	<i>13</i>
4. <i>Épidémiologie microbiologique des infections associées aux fractures.....</i>	<i>16</i>
5. <i>Facteurs de risque de récurrence d'infections associées aux fractures.....</i>	<i>17</i>
6. <i>Objectifs de l'étude.....</i>	<i>18</i>
Partie 2 : Article	19
Partie 3 : Conclusion	44
Bibliographie.....	47

RÉSUMÉ

Nom – Prénom : DEVOOS Léa

Thèse soutenue le : 1^{er} juillet 2024

Titre de la thèse : Infections associées aux fractures au CHRU de Besançon : Facteurs de risque d'infection polymicrobienne et de récurrence

Résumé :

Les infections associées aux fractures (FRI) sont une complication redoutée des chirurgiens. Notre travail s'est intéressé aux facteurs de risque de FRI polymicrobienne et de récurrence. Nous avons analysé rétrospectivement les adultes diagnostiqués avec une FRI documentée au CHU de Besançon entre janvier 2016 et mai 2022. Cent soixante-treize patients ont été inclus dans l'analyse, 49% des FRI étaient polymicrobiennes et 27% des patients ont présentés une récurrence. Les facteurs de risque associés aux FRI polymicrobiennes en analyse multivariée, étaient le site d'infection autre que les membres (OR 11,8 ; IC 95% [1,32 ; 105,1], p=0,002), un mécanisme d'infection post-traumatique (OR 3,51 ; IC 95% [1,55 ; 7,95], p=0,003) et une infection précoce (OR 6.15 ; 95% IC [2.06 ; 18.3], p=0.001). Les fracture Gustilo -Anderson II et III étaient le seul facteur associé à la récurrence en analyse multivariée, tandis que l'ablation du matériel d'ostéosynthèse était un facteur protecteur (OR 0,17 ; 95% IC [0,05 ; 0,51], p=0,002). Cette étude souligne la difficulté de prise en charge des FRI polymicrobiennes qui ne sont en revanche pas associées à un surrisque de récurrence. Une FRI précoce ou survenant sur une ostéosynthèse autre qu'un membre doit faire considérer le risque d'infection polymicrobienne, le clinicien doit être vigilant en cas de FRI post fracture Gustilo-Anderson II ou III et l'ablation du matériel doit toujours se discuter.

Mots clés : infections associées aux fractures, polymicrobienne, récurrence, facteurs de risque