

1^{er} JEDI

jeudi 14 novembre 2019

NOUVELLES RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DE L'INFECTION DU PIED DIABETIQUE (IPD) DU GROUPE INTERNATIONAL (VERSION 2019 DES GUIDELINES DE L'IWGDF)

ERIC SENNEVILLE

SUMIV TOURCOING, CRIOAC LILLE-TOURCOING
FACULTÉ HENRI WAREMBOURG, EA 2694, LILLE
UNIVERSITÉ



Confits potentiels d'intérêts E. Senneville

- Orateur, investigateur, support congrès, groupe de travail pour Pfizer (Linezolid), MSD (Tedizolid), Novartis-Pharma (Daptomycin), Bayer (Moxifloxacin), Cepheid (GenExpert MRSA-SSTI) et Diaxonhit (BJInoplex), Shionogi (Cefiderocol), Correvio (Dalbavancin)
- Membre du groupe infection de l'IWGDF

Classification IWGDF

2019

Clinical classification of infection, with definitions	IWGDF classification
Uninfected:	
No systemic or local symptoms or signs of infection	1 (uninfected)
Infected: At least two of these items are present: <ul style="list-style-type: none"> • Local swelling or induration • Erythema >0.5 cm* around the wound • Local tenderness or pain • Local increased warmth • Purulent discharge And no other cause(s) of an inflammatory response of the skin (e.g. trauma, gout, acute Charcot neuro-osteoarthropathy, fracture, thrombosis or venous stasis)	
- Infection with no systemic manifestations (see below) involving <ul style="list-style-type: none"> • only the skin or subcutaneous tissue (not any deeper tissues), and • any erythema present does not extend >2 cm** around the wound 	2 (mild infection)
- Infection with no systemic manifestations, and involving: <ul style="list-style-type: none"> • erythema extending ≥ 2 cm* from the wound margin, and/or • tissue deeper than skin and subcutaneous tissues (e.g. tendon, muscle, joint, bone,) 	3 (moderate infection)
- Any foot infection with associated systemic manifestations (of the systemic inflammatory response syndrome [SIRS]), as manifested by ≥ 2 of the following: <ul style="list-style-type: none"> • Temperature >38 °C or <36 °C • Heart rate >90 beats/minute • Respiratory rate >20 breaths/minute or PaCO₂ <4.3 kPa (32 mmHg) • White blood cell count $>12,000/mm^3$, or $<4,000/mm^3$, or $>10\%$ immature (band) forms 	4 (severe infection)
- Infection involving bone (osteomyelitis)	Add "(O)" after 3 or 4***

RECOMMANDATIONS CLES (1)

- Traiter les infections avec des antibiotiques pour lesquels il existe des données d'études cliniques
- Sélectionner les antibiotiques selon:
 - Les pathogènes suspectés et leur profil de sensibilité
 - La sévérité de l'infection
 - Le risque d'effets secondaires et d'interaction médicamenteuse
 - L'atteinte des structures ostéo-articulaires
 - La disponibilité
 - Le(s) coût(s)

COMMENT FAUT-IL TRAITER MÉDICALEMENT LES IPDs?

Recommandations actuelles :

- *Evidence statement* : il n'y a pas de différence dans l'évolution des patients entre les antibiotiques qui ont été étudiés comparativement dans les études publiées y compris pour les ostéites du pied diabétique (OPD) excepté pour une étude comparant la tigecycline à l'ertapénème
- *Qualité de l'évidence* : Haute
- *Références* : Bradsher, 1984; Lipsky, 1990; Siami, 2001; Graham, 2002; Xu, 2016; Graham, 2002; Clay, 2004; Lobmann, 2004; Harkless, 2005; Lipsky, 2005; Noel, 2008; Vick-Fragoso, 2009; Schaper, 2013; Lauf, 2014; Saltoglu, 2010; Lipsky, 2005; Lauf, 2014; Grayson, 1994; Erstad, 1997; Lipsky, 1997; Lipsky, 2004; Lipsky, 2007

COMMENT FAUT-IL TRAITER MÉDICALEMENT LES IPDs?

- Ne signifie pas que l'on puisse prescrire n'importe quel traitement pour les IPDs +++
- Raisons = les antibiotiques ne sont pas équivalents en termes de :
 - Pression de sélection de résistance antimicrobienne, d'induction de dysbiose (y compris infection à *C. difficile*)
 - Le spectre antibactérien
 - La tolérance
 - La disponibilité et le(s) coût(s)

EN PRATIQUE

- ? Le bon choix

INFECTION DE GRADE 2 (INFECTION LÉGÈRE)

Additional factors	Usual pathogen(s)	Potential empirical regimens
<ul style="list-style-type: none">■ No complicating features■ β-lactam allergy or intolerance■ Recent antibiotic exposure■ High risk for MRSA	GPC* GPC * GPC+GNR MRSA	S-S pen; 1 st gen ceph Clindamycin; FQ; T/S; doxy β -L-ase-1; T/S; FQ Linezolid; T/S; doxy; macrolide

* *S. aureus*
BH streptococci



INFECTION DE GRADE 3 (MODÉRÉE)

Additional factors	Usual pathogen(s)	Potential empirical regimens
<ul style="list-style-type: none"> No complicating features Recent antibiotics therapy; 	<p>GPC±GNR</p> <p>GPC±GNR</p>	<p>β-L-ase 1st ; 2nd, 3rd gen cep</p> <p>β-L-ase 2nd, 3rd gen cep group 1 carbapenem (depends on prior seek advice)</p>
<ul style="list-style-type: none"> Macerated ulcer or warm climate 	<p>GNR, including <i>P. aeruginosa</i></p>	<p>β-L-ase 2; S-S, S-S pen+ceftazidime; cipro; group 2 carbapenem</p>
<ul style="list-style-type: none"> Ischemic limb/necrosis/gas forming gen metronidazole 	<p>GPC±GNR±Anaerobes</p>	<p>β-L-ase 1 or 2; group 1 or 2 carbapenem; 2nd /3rd ceph + clinda or</p>

KEY RECOMMENDATIONS (1) MRSA AND MULTIRESISTANT GNR

Additional factors	Pathogen(s)	Potential empirical regimens
<ul style="list-style-type: none">■ MRSA risk factors <p>doxycycline</p>	MRSA	<p>Consider adding, or substituting with, glycopeptides; linezolid; daptomycin; fusidic acid; T/S (±rifampicin);</p>
<ul style="list-style-type: none">■ MDR GNR risk factors	ESBL	<p>Carbapenems; FQ; aminoglycoside and colistin</p>

COMMENT FAUT-IL TRAITER MÉDICALEMENT LES IPDs?

- RESPECT DES RÈGLES CLASSIQUES DE PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES

1. On ne traite que l'infection
2. Obtenir des données sur le profil de sensibilité des microorganismes aux antibiotiques
3. Prendre en compte la pression de sélection sur la résistance

RECOMMANDATIONS CLES (2)

- Traitement oral pour les infections légères et la majorité des infections modérées
- Traitement parenteral pour les infections sévères initialement puis relais oral si faisable, lorsque le patient est stable
- Il n'y a pas d'argument en faveur de l'usage des antibiotiques locaux

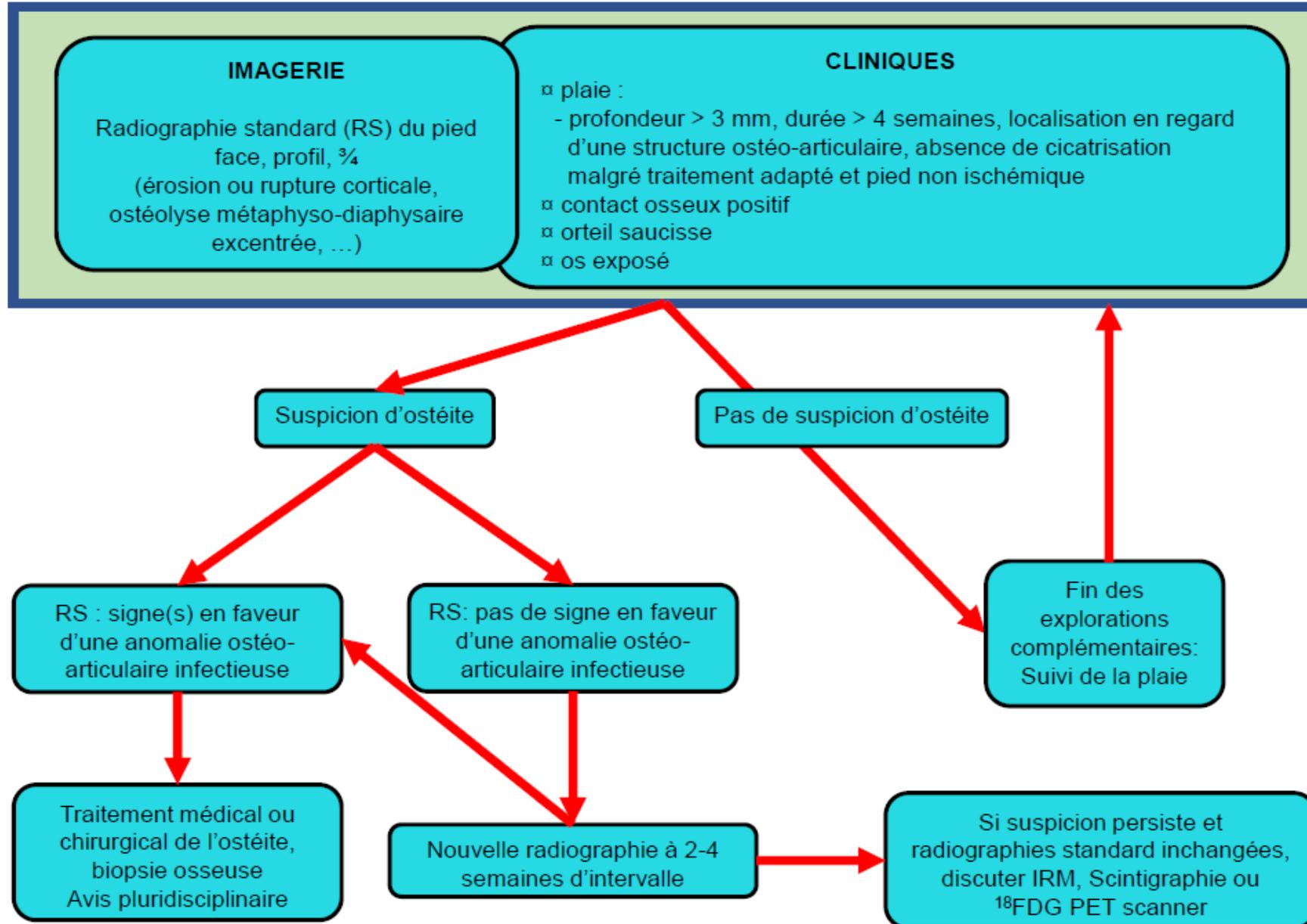
PLACE DE LA BIOPSIE OSSEUSE

- Lorsqu'il est difficile de prédire le(s) pathogène(s) ou leur(s) profil(s) de sensibilité aux antibiotiques (i.e. si patient à risque de BMR, notamment si traitement antibiotique antérieur ou avec des prélèvements tissulaires autres qu'osseux avec résultat polymicrobien)
- Pas indispensable si un prélèvement tissulaire obtenu de façon aseptique a isolé une bactérie virulente type *S. aureus*.
- Le diagnostic est indiscutable en présence de plusieurs échantillons positifs avec une histologie positive
- L'histologie est plus sensible notamment si le patient a reçu des antibiotiques

IDENTIFICATION DES PATHOGÈNES AU COURS DES OPDs

Isolates	No. of cultures				Correlation ^a (%)	Correlation ^a only in cases of positive TCB cultures (%)
	Total	Per-wound biopsy (PWB)	Transcutaneous biopsy (TCB)	Both		
<i>Staphylococcus aureus</i>	27	8	0	19	70.4	79.2
CNS	22	8	7	7	31.8	43.8
Enterococci	10	3	1	6	60	66.7
Streptococci	16	7	1	8	50	57.1
Corynebacteria	18	7	1	10	55.6	71.4
Gram-negative bacilli	27	11	8	8	29.6	36.4
Anaerobes	2	1	0	1	50	50
Total	122	45	18	59	48.4	58.4

GESTION D'UNE SUSPICION D'OPD



RECOMMANDATIONS CLES (3)

- Les traitements adjuvants n'ont pas (encore) montré leur bénéfice dans la prise en charge des IPDs, notamment :
 - Oxygénothérapie hyperbare
 - Facteurs de croissance (G-CSF)
 - Antiseptiques topiques
 - Pansement à pression négative
 - Bactériophages

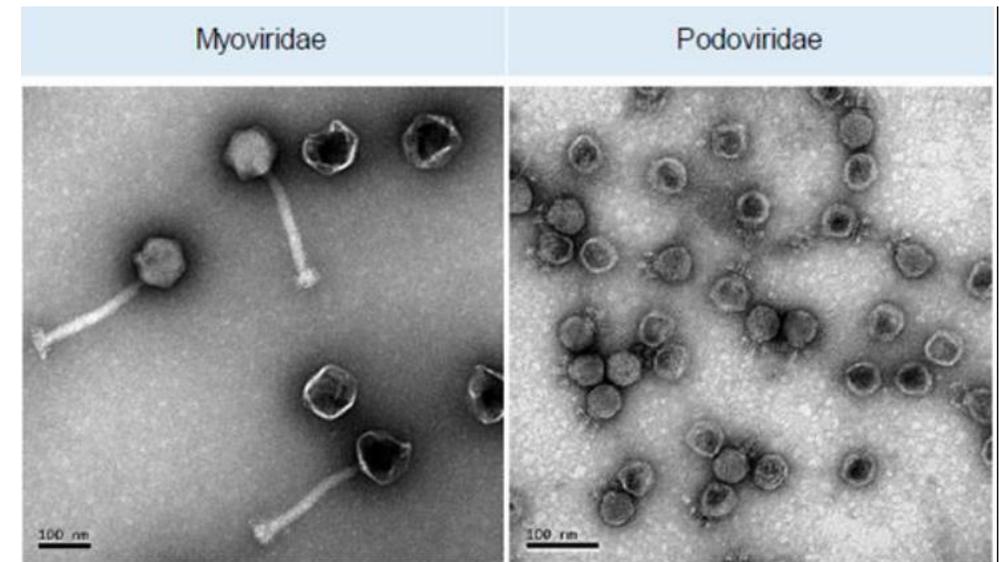
BACTERIOPHAGES POUR LES INFECTIONS D'ULCÈRES DU PIED DIABÉTIQUE ?

1) Peu de données :

- Fish R et al. J Wound Care 2016 (6/6 patients avec une IPD à *S. aureus* cicatrisés)
- Vlassov VV et al. Abstract Book of 3rd Int Sci Conf Bacteriophages (23 patients avec IPDs polymicrobiennes : éradication de *S. aureus* et *E. coli* et réduction X4 de *P. aeruginosa* CFUs)

2) Limitations : une large utilisation des phages pourraient aboutir à :

- expression et diffusion de matériels génétiques support de virulence et de résistance
- sélection de bactéries mutantes résistant aux phages (Rostøl JT *et al.* Cell Host & Microbe 2019)
- Phages uniques ou cocktails?



Pherecydes Pharma France

Beaucoup d'OPD peuvent être traitées médicalement mais la chirurgie (préférentiellement conservatrice) peut être la meilleure option dans d'autres cas

CRITÈRES DE CHOIX POUR UNE APPROCHE INITIALE MEDICALE OU CHIRURGICALE

Médicale

- Patient CI à la chirurgie
- Pronostic fonctionnel post-op
- Pas d'autre indication à la chirurgie
- Lésion limitée de l'avant-pied
- Pas de chirurgien disponible

Chirurgicale

- Dégâts osseux importants
- Pied non fonctionnel
- Patient non marchant
- ↑ intolérance aux antibiotiques
- Pas d'antibiotique disponible
- Ischémie non revascularisable
- Préférence du patient

ANTIBIOTIQUES POUR L'OPD (INFECTION A BIOFILM)

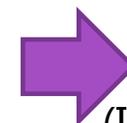
Molécules disponibles



+ Haute diffusion intra-osseuse



+ Activité maintenue dans le biofilm



+ Efficacité dans les études cliniques (IOAs)

- aminoglycoside S,
- beta-lactams,
- fusidic acid,
- glycopeptide,
- lincosamides,
- macrolides,
- nitro-imidazole,
- oxazolidinones,
- polymyxin,
- quinolones,
- rifamycins,
- sulfonamides,
- tetracyclines

- aminoglycoside S,
- beta-lactams,
- fusidic acid,
- glycopeptide,
- lincosamides,
- macrolides,
- nitro-imidazole,
- oxazolidinones,
- polymyxin,
- quinolones,
- rifamycins,
- sulfonamides,
- tetracyclines

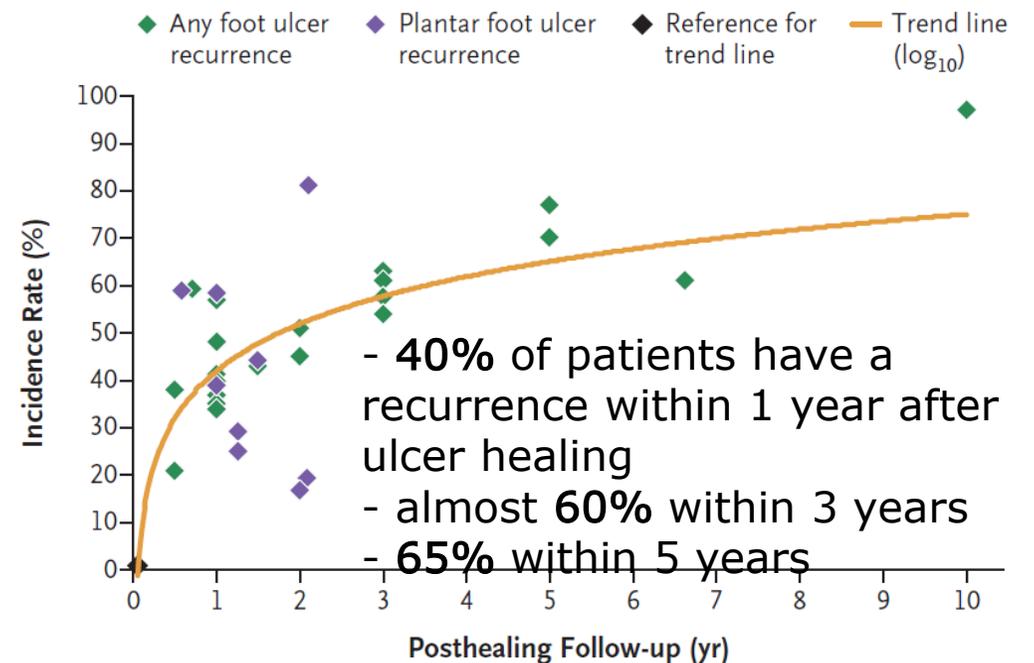
- aminoglycosides,
- beta-lactams,
- fusidic acid,
- glycopeptide,
- lincosamides,
- macrolides,
- nitro-imidazole,
- oxazolidinones,
- polymyxin,
- quinolones,
- rifamycins,
- sulfonamides,
- tetracyclines

- aminoglycosides,
- beta-lactams,
- fusidic acid,
- glycopeptide,
- lincosamides,
- macrolides,
- nitro-imidazole,
- oxazolidinones,
- polymyxin,
- quinolones,
- rifamycins,
- sulfonamides,
- tetracyclines

RECOMMANDATIONS CLES (4)

- La majorité des IPDs correctement prises en charge peuvent guérir mais les réinfections sont fréquentes

- Origine des réinfections : échec du traitement ou défaut de la cicatrisation (ou les deux)?

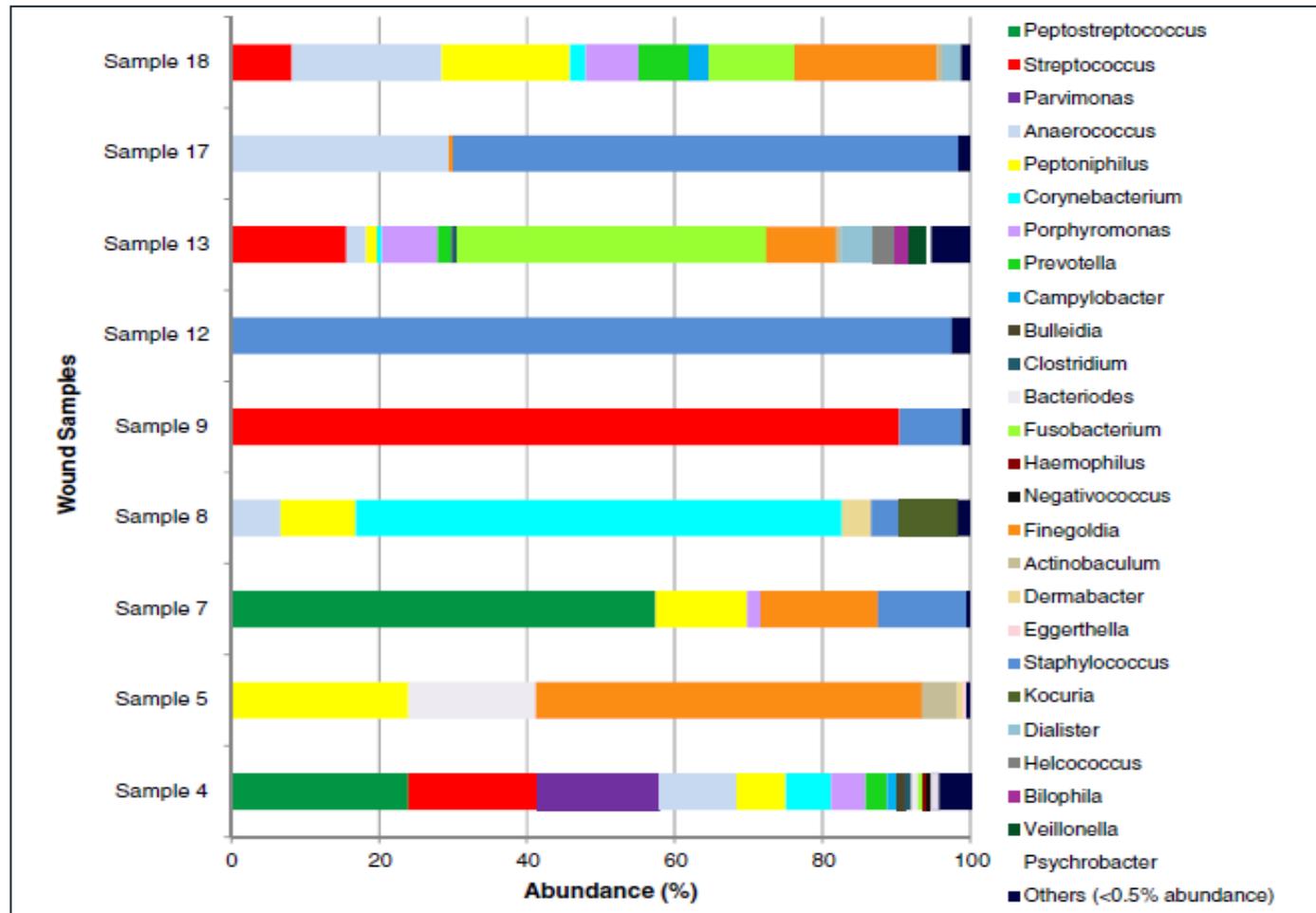


D Armstrong *et al.* N Engl J Med 2017

DONNÉES MANQUANTES DANS LA LITERATURE

1. Quelle est la **durée optimale** du traitement des IPTM?
2. Quelle est la **durée optimale** du traitement de l'OPD traitée médicalement?
3. Quelle est la **durée optimale** du traitement de l'OPD traitée chirurgicalement?
4. Quelles est l'influence de l'artérite des membres inférieurs sur le pronostic des IPDs et quelle est la **durée optimale** du traitement antibiotique?
5. Un traitement exclusivement oral de l'OPD est-il possible?
6. La rifampicine modifie t-elle le pronostic des patients traités médicalement pour une OPD?

MICROBIOME DES ULCÈRES DU PIED DIABÉTIQUE



Smith K *et al.* BMC Microbiology 2016

QUELLE EST L'UTILITÉ DES TECHNIQUES DE BIOLOGIE MOLÉCULAIRE POUR LE TRAITEMENT DES IPDs?

- Identification exhaustive des microorganismes
- Rapide identification des *pathogènes*
- Rapide identification des déterminants de la virulence et de la résistance des microorganismes
- Détection des biomarqueurs de l'infection (α -defensins, calprotectin, ..)

?

ATBs

Diag.

CONCLUSIONS

- Il est urgent de réduire :
 - le nombre de prescriptions d'antibiotiques chez les patients souffrant d'une IPD
 - la proportion des associations d'antibiotiques
 - la durée des antibiothérapie (notamment la part parentérale)
- Les nouveaux outils de diagnostic pourraient réduire le recours aux antibiotiques à large spectre
- **Le rôle de la chirurgie est essentiel** pour diminuer les échecs responsables de l'émergence de résistance bactérienne
- La place des (cocktails) de bactériophages reste à définir