

Antibiothérapie des infections du pied diabétique

Pr Eric SENNEVILLE

Service universitaire des maladies infectieuses et du voyageur CH
Gustave Dron Tourcoing

EA 2496

Faculté de Médecine de Lille Henri Warembourg



Liens potentiels d'intérêts

Novartis

- Investigateur EU-CORE
- Orateur
- Consultant

Bayer

- Participation congrès
- Consultant

Pfizer

- Participation congrès
- Consultant

AdvanzPharma

- Participation congrès
- Consultant

Menarini

- Participation congrès
- Consultant

BMS

- Participation congrès

MSD

- Consultant, orateur

Gilead

- Orateur

Sanofi-Aventis

- Orateur

Shionogi

- Consultant, orateur

Cohorte EURODIALE : 1229 patients consécutifs admis avec une ulcération récente du pied dans 14 centres du pied diabétique Européens

Table 1 Classification of foot disease

Stage	Definition	Number of patients	Percentage of study population
A	PAD –, infection –	270	24
B	PAD –, infection +	305	27
C	PAD +, infection –	205	18
D	PAD +, infection +	347	31
Total des patients avec IPD		652	58

- Les patients vivant avec le diabète :
 1. développeront une ulcération du pied durant leur vie
 - pour 15 à 25% d'entre-eux
 - dont > 50% s'infecteront et seront responsables de
 - > 20% des hospitalisations des patients diabétiques
 2. décèderont (1/6) dans l'année suivant une hospitalisation pour IPD
 3. en cas d'infection du pied diabétique (IPD): augmentation du risque d'hospitalisation /par 50 et du risque d'être amputé par 150 (1 amputation toutes les 20 secondes liée au diabète sur terre)

Extension rapide de l'infection

CHIRURGIE+++







Classification des plaies du pied diabétique / infection IWGDF 2019

	Grade
• Pas de signe d'infection	1
• Infection touchant uniquement la peau et le tissu sous-cutané • Au moins 2 items suivants: – Œdème ou induration – Rougeur > 0,5 cm et < 2 cm – Douleur locale – Chaleur locale – Écoulement purulent	2
• Rougeur > 2 cm, associée à l'un des items suivants: œdème, douleur, chaleur, écoulement - Ou • Atteinte des tissus profonds: arthrite septique, ostéomyélite, abcès, fasciite • Pas de signe systémique	3 (O si ostéite)
• Réponse inflammatoire systémique (SIRS) • Présence d'au moins 2 items: – Tachycardie > 90 bpm – Tachypnée > 20 cycles/min – Température > 38°C ou < 36°C – PaCO₂ < 32 mmHg – Globules blancs > 12 000/mm³ – 10% de forme immature	4 (O si ostéite)

Diagnostic différentiel : pied de Charcot aigu

- Signe inflammatoires locaux
- Température : différence de $> 2^{\circ}\text{C}$ entre les 2 pieds
- Pouls bondissants
- Absence de plaie
- Douleur dans 75 % des cas
- Absence de syndrome inflammatoire biologique
- RX des 2 pieds face + oblique: peut être négative si elle est précoce: recherche déminéralisation, subluxation et fractures
- IRM (Imagerie par Résonance Magnétique): recherche œdème médullaire et inflammation péri-articulaire

Prise en charge

➤ Examen clinique

- Plaie : extension, collection, nécrose, odeur
- gravité (SIRS) hyper ou hypothermie
- L'absence de signe inflammatoire franc n'est pas formellement synonyme d'infection sans sévérité
- Exploration des trajets fistuleux, contact osseux

➤ Examens biologiques

- CRP +++ (+/- procalcitonine); leucocytose
- la normalité des marqueurs inflammatoires n'exclut pas l'infection

➤ Imagerie

➤ Examens microbiologiques

Bactériologie: caractéristiques

- Portage cutané de *S. aureus* et de streptocoques β -hémolytiques plus fréquent chez le patient diabétique
- Nombre considérable d'espèces bactériennes en cause
- BMR parfois impliquées telles que SARM, VRE, BLSE, *Pseudomonas* spp, *Acinetobacter* spp. BHRE «toto-R»
- Rôle de certaines espèces réputées non pathogènes (CNS, entérocoques, corynébactéries)?

Microbiologie des infections du pied diabétique

402 patients (USA) with grade 3 or 4 DF infections :

1. *S. aureus*
2. *Enterobacteriaceae*
3. *Enterococcus spp.*
4. *Streptococcus agalactiae*
5. *Pseudomonas aeruginosa*

Lipsky BA et al. Lancet 2005

447 patients (Turkey) with grade 3 or 4 DF infections :

1. *Enterobacteriaceae*
2. *Pseudomonas aeruginosa*
3. *S. aureus*
4. *Enterococcus spp.*
5. *Streptococcus agalactiae*

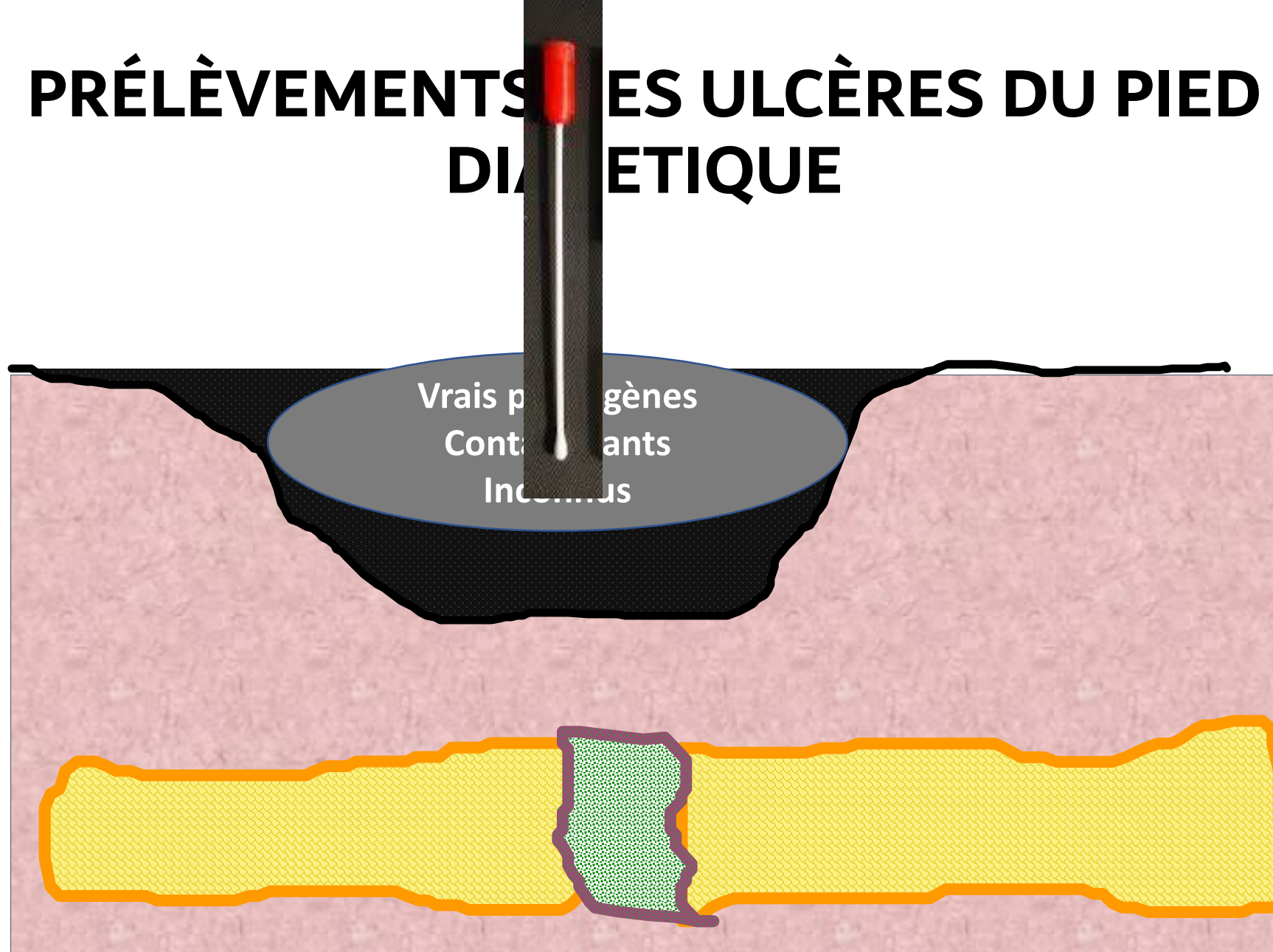
Hatipoglu M et al. J Diab Compl 2016

Microbiologie des infections du pied diabétique

	Ertapenem (n=173)*	Piperacillin/tazobactam (n=151)*
Gram-positive aerobic cocci	149/176 (84.7%)	132/166 (79.5%)
Enterococcus†	19/22 (86.4%)	8/9 (88.9%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	13/15 (86.7%)	12/16 (75.0%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	75/90 (83.3%)‡	62/79 (78.5%)
Meticillin resistant	14/18 (77.8%)	10/15 (66.7%)
Meticillin susceptible	60/71 (84.5%)	52/64 (81.3%)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	15/21 (71.4%)	22/26 (84.6%)
Gram-negative aerobic bacilli	64/73 (87.7%)	43/56 (76.8%)
Enterobacteriaceae§	36/42 (85.7%)	26/33 (78.8%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15/18 (83.3%)	7/10 (70.0%)
Gram-positive anaerobic cocci	66/74 (89.2%)	48/62 (77.4%)
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	34/38 (89.5%)	24/27 (88.9%)
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	10/11 (90.9%)	7/11 (63.6%)
Gram-positive anaerobic bacilli¶	23/26 (88.5%)	12/17 (70.6%)
Gram-negative anaerobic bacilli	33/40 (82.5%)	28/40 (70.0%)
Gram-negative anaerobic coccobacilli**	21/25 (84.0%)	11/16 (68.8%)

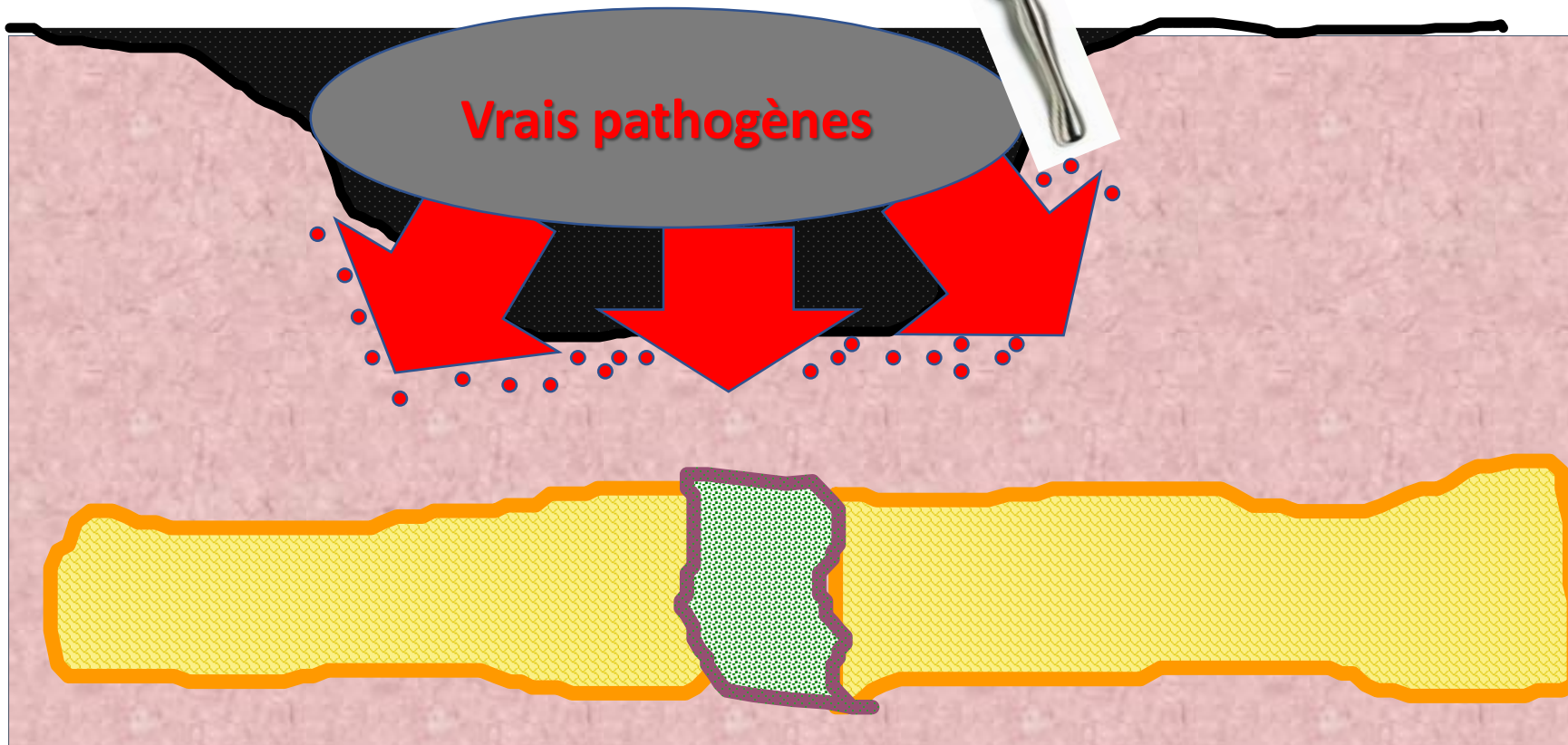
- 1- Les prélèvements bactériologiques ne sont indiqués qu'en cas d'infection établie cliniquement
- 2- Avant de prélever: Débridement obligatoire ++++ chirurgical ou mécanique +++
 - **Action diagnostique:** Exploration des différents compartiments de la plaie, visualisation complète, extension
 - **Action pronostique:** Réalisation de prélèvements fiables
 - **Action thérapeutique:** Exérèse des tissus nécrosés, dévitalisés, fibreux et réduction de l'inoculum bactérien, Drainage des exsudats
 - **Action préventive:** Correction de déformations

PRÉLÈVEMENTS DES ULCÈRES DU PIED DIABÉTIQUE

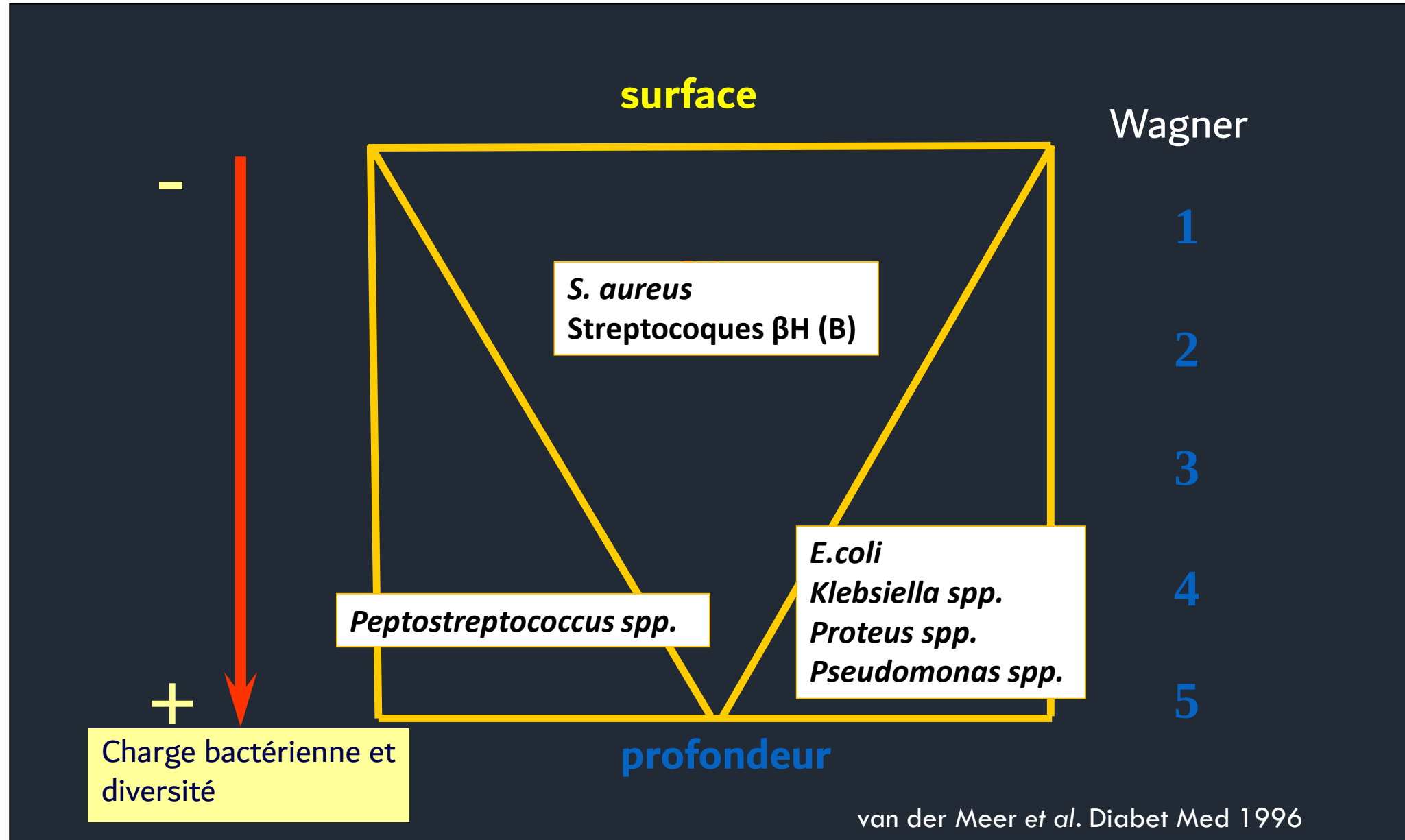


Prélèvements des ulcères du pied Diabétique

Qualité des prélèvements essentielle

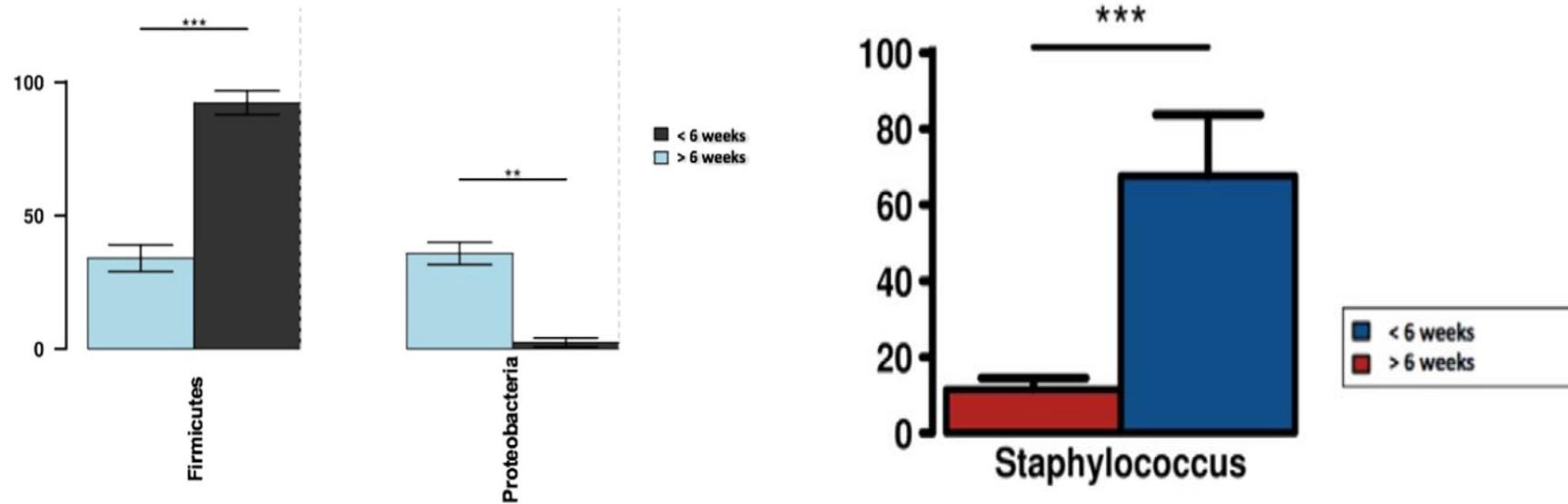


Microbiologie des plaies du pied diabétique infecté



Biologie Moléculaire :

Rôle de la durée de la plaie



Malone M *et al.* Ebiomedicine 2017

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

Principes de l'antibiothérapie des infections du pied diabétique

Antibiothérapie et MPP

- Un MPP est colonisé
- Potentiellement par tout un tas de bactéries
- Parmi lesquelles certaines peuvent être hautement résistantes
- **Les antibiotiques n'influencent pas l'évolution des MPP non infectés**
- Les antibiotiques ne sont pas (plus) à galvauder
- Donc: on ne prélève pas les ulcères du pied diabétique sauf infection
- D'où l'importance du diagnostic de l'IPD

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 les microorganismes
 3. Prendre en compte la pression de sélection sur la résistance
 4. Durées les plus courtes

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 les microorganismes
3. Prendre en compte la pression de sélection sur la résistance
4. Durées les plus courtes



1. Définition d'une IPD



2. Obtenir de façon « appropriée » des prélèvements (i.e., tissulaires)



3. Fluoroquinolones, rifampicine, acide fusidique, clindamycine, ..



4. On ne traite que l'infection, PAS la cicatrisation

Spectre

Atb / pathogène	staphylocoque	streptocoque	entérocoque	entérobactérie	anaérobies	Pyocyanique
amoxicilline	---	+++	+++	+/-	+/-	---
cloxacilline	+++	++	---	---	---	---
C1G	+++	++	---	+/-	---	---
amox-clavu	++	+++	+++	++	+++	---
pristinamycine	+++	+++	---	---	++	---
acide fusidique	+++	++	---	---	+/-	---
ceftriaxone	++	+++	---	+++	---	---
FQ (oflo/cipro)	+++	+/-	---	+++	---	+++ (cipro)

Spectre : plaies superficielles et récentes

Atb / pathogène	staphylocoque	streptocoque	entérocoque	entérobactérie	anaérobies	Pyocyanique
amoxicilline	---	+++	+++	+/-	+/-	---
cloxacilline	+++	++	---	---	---	---
C1G	+++	++	---	+/-	---	---
amox-clavu	++	+++	+++	++	+++	---
pristinamycine	+++	+++	---	---	++	---
acide fusidique	+++	++	---	---	+/-	---
ceftriaxone	++	+++	---	+++	---	---
FQ (oflo/cipro)	+++	+/-	---	+++	---	+++ (cipro)

Spectre : plaies profondes et/ou chroniques

Atb / pathogène	staphylocoque	streptocoque	entérocoque	entérobactérie	anaérobies	Pyocyanique
amoxicilline	---	+++	+++	+/-	+/-	---
cloxacilline	+++	++	---	---	---	---
C1G	+++	++	---	+/-	---	---
amox-clavu	++	+++	+++	++	+++	---
pristinamycine	+++	+++	---	---	++	---
acide fusidique	+++	++	---	---	+/-	---
ceftriaxone	++	+++	---	+++	---	---
FQ (oflo/cipro)	+++	+/-	---	+++	---	+++ (cipro)

Repères pour l'antibiothérapie probabiliste (SPILF)

Type d'infection	Pathogènes suspectés	Antibiothérapie
Infection d'une plaie superficielle et récente (< 1 mois)	SAMS ^a	Cloxacilline ou céfalexine ou [amoxicilline-acide clavulanique] ou clindamycine
	<i>S. pyogenes</i>	
	SARM ^b	Pristinamycine ou linézolide ou vancomycine ou teicoplanine
Lésion profonde et/ou chronique	SAMS ^a	[Amoxicilline-acide clavulanique] ± AG ^c
Avec ou sans sepsis	<i>S. pyogenes</i> , BGN ^d , anaérobies	
	SARM ^b	+ vancomycine ou teicoplanine ou linézolide
Sepsis sévère	SAMS ^a	[Pipéracilline-tazobactam] ou [ticarcilline-acide clavulanique ou ertapénème] + AG ^c
Choc septique	<i>S. pyogenes</i> , BGN ^d , anaérobies	
	SARM ^b , BGN ^d , anaérobies	Imipénème + [vancomycine ou teicoplanine ou linézolide] + AG ^c

4) Particularités du patient (intolérance connue ou attendue à certains antibiotiques)



Pas de prélèvement
Pas d'antibiotique



Prélèvement
Amox-Ac. clavu IV puis
PO

Adaptation secondaire



Prélèvement (lors de la
chirurgie)
Tazocilline (IV)
Discuter anti-SARM
voire Gentamicine

Adaptation secondaire

Utilisation des prélèvements

Indication de traitement antibiotique

- 1) prélèvement à visée microbiologique
- 2) antibiothérapie **probabiliste**
- 3) adaptation du traitement (48-72h)
 - évolution favorable
 - l'antibiothérapie initiale doit être poursuivie même si incompatibilité avec les résultats microbiologiques
 - en cas de prescription initiale de molécules à spectre large (couverture des SARM et/ou des BGN multirésistants) alors que ces pathogènes n'ont pas été isolés dans les prélèvements : **désescalade thérapeutique** vers des molécules à spectre plus étroit

Utilisation des prélèvements

- Evolution défavorable
 - vérifier l'adéquation entre les résultats des cultures et l'antibiothérapie initiale et **adapter** le cas échéant en couvrant les pathogènes isolés
 - lorsque aucun pathogène résistant n'a été mis en évidence sur les prélèvements, vérifier l'existence d'une extension de l'infection vers les tissus profonds et/ou une ischémie tissulaire, une inobservance du traitement ou toute autre cause d'échec

Antibiothérapie et MPP

- **Restreindre les prescriptions** aux seules situations d'infection avérée ou fortement suspectée ++++
- Débuter l'administration après avoir réalisé les prélèvements à visée microbiologique
- Proscrire la prescription systématique des ATB à spectre large
- N'utiliser les fluoroquinolones, l'acide fusidique, la rifampicine, voire la clindamycine qu'en **alternative** (sélection de résistance bactérienne, utiles « plus tard » en cas d'ostéite) ++++
- Utiliser les **fortes posologies** et les rythmes d'administration corrects des molécules en tenant compte des caractéristiques du patient

Recommandations clés

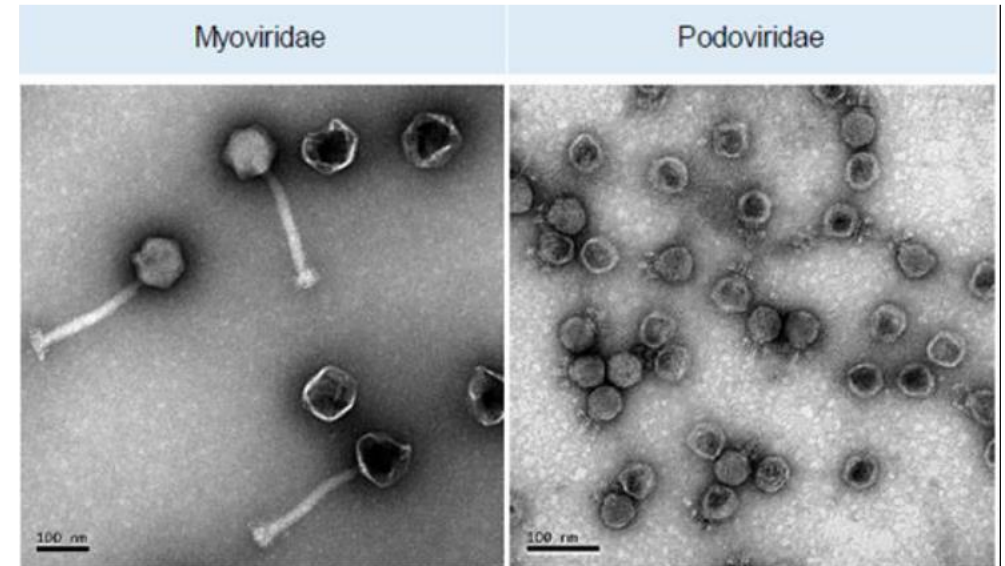
- Les traitements adjuvants n'ont pas (encore) montré leur bénéfice dans la prise en charge des IPDs, notamment :
 - Oxygénothérapie hyperbare
 - Facteurs de croissance (G-CSF)
 - Antiseptiques topiques
 - Pansement à pression négative
 - Bactériophages

Bactériophages pour les infections d'ulcères du pied diabétique ?

1) Peu de données* :

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

- expression de virulence et d'antibiorésistance
- 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)



Pherecydes Pharma France

*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 Bactériophages (23 patients avec IPDs polymicrobiennes : éradication de *S. aureus* et *E. coli* et réduction X4 de *P. aeruginosa* CFUs)

Durée

1. 5 jours

2. 7-14 jours

3. 1 mois

4. 2 à 3 mois

L'ostéite du pied diabétique

= 20 à 60% des IPDs

= ostéite infectieuse la plus fréquente

Peut-on repérer cliniquement la présence d'une ostéite associée à une IPD?

- Éléments évocateurs :
 - plaie chronique malgré une prise en charge correcte +++
 - l'exposition osseuse
 - l'aspect érythémateux œdématié en « saucisse » d'un orteil
 - la mobilité anormale d'un orteil
 - diamètre > 20 mm
 - profondeur > 3 mm
 - contact osseux
 - VS 1^{ère} h > 70 mm







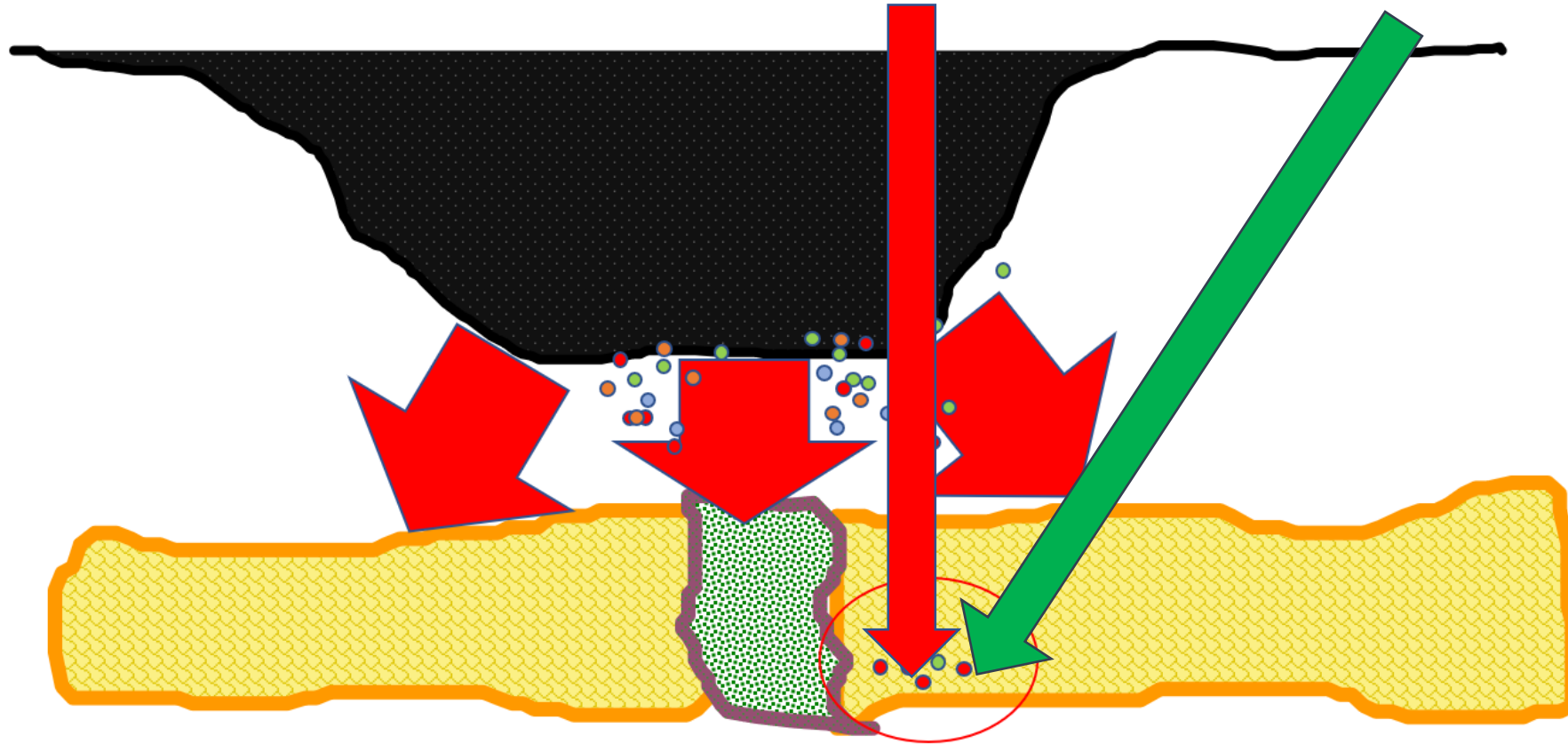
comment identifier les pathogènes de l'opd?



biopsie osseuse :

- per-opératoire (chirurgie requise)
- per-cutanée (approche médicale)

Ostéite du pied diabétique

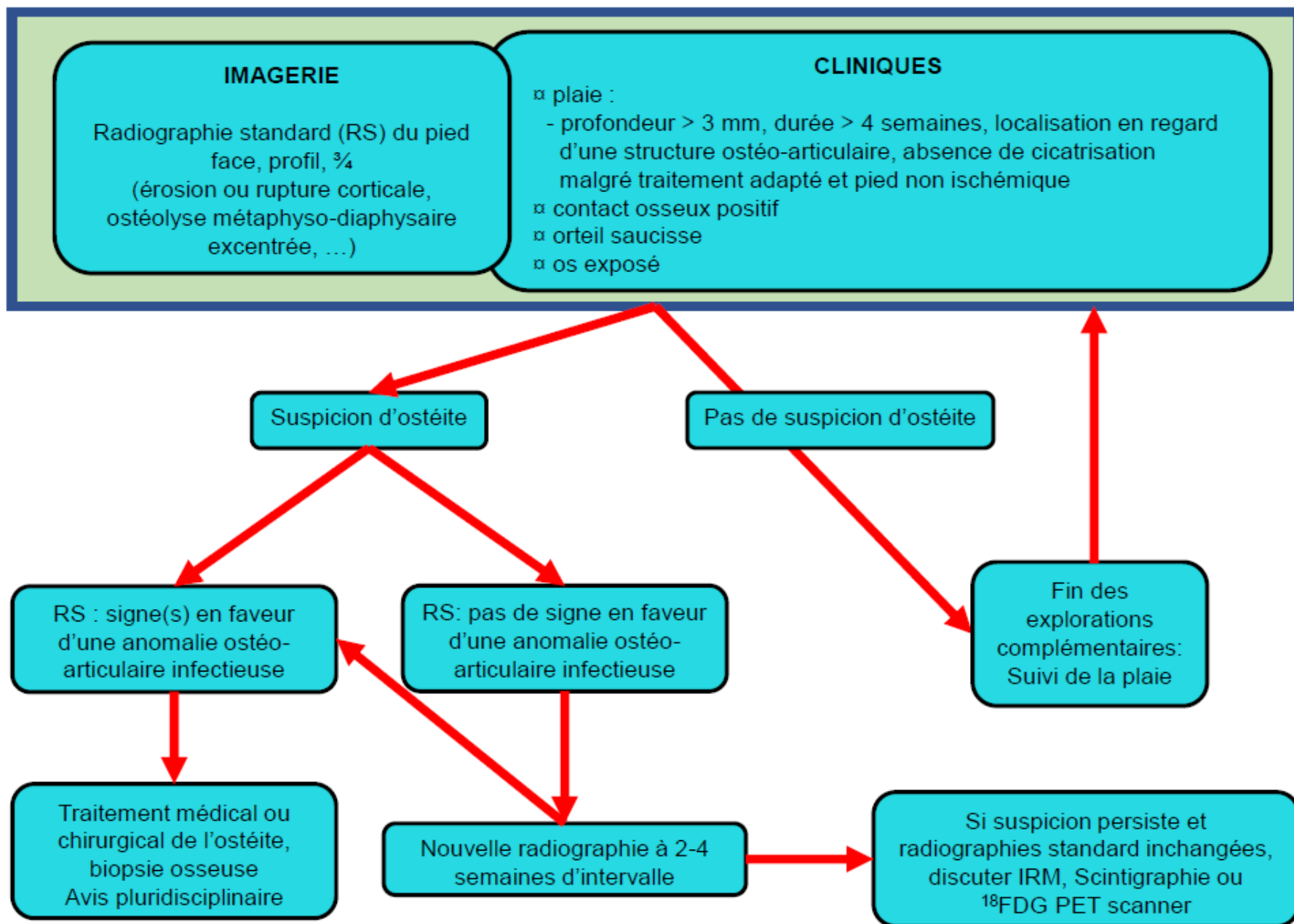


Identification des pathogènes au cours des OPDs

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	8	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



Photos : Dr Eric Beltrand, Service de Chirurgie Orthopédique CH Tourcoing

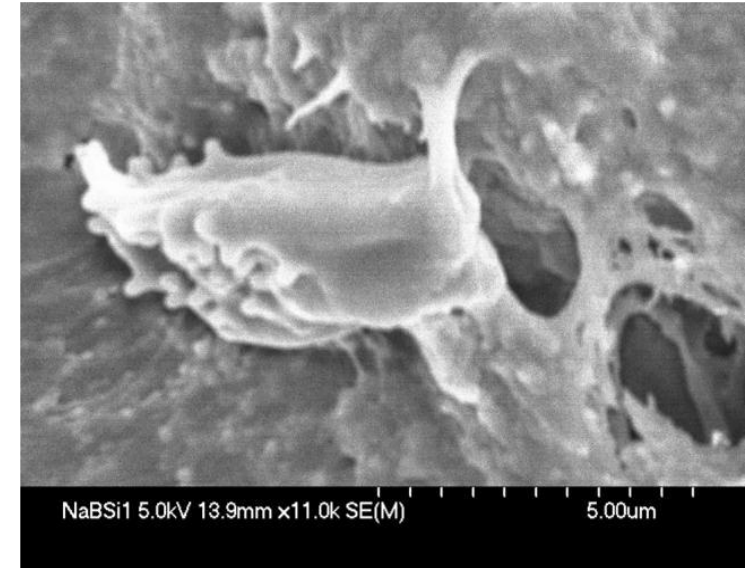


Microbiologie des OPD

Variables	Present study	Senneville et al. [14]	Aragon-Sanchez et al. [11]
Number of samples	80	76	176
Number of isolates	129	125	204
Mean number of isolates per sample	1.6 ± 1	1.54	—
Number of culture negative samples (%)	2 (2.5%)	2 ^a	20 (11%)
Number (%) of isolates, by pathogen			
<i>Gram-positive</i>			
Staphylococci	61 (47%)	65 (52%)	117 (57%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	43 (33%)	33 (26%)	95 (47%)
MRSA	24 (19%)	12 (10%)	35 (17%)
Central nervous system	18 (14%)	32 (26%)	22 (11%)
Streptococci	12 (9%)	15 (12%)	7 (3%)
Enterococci	15 (12%)	10 (8%)	2 (1%)
Corynebacteriae	5 (4%)	3 (2%)	—
<i>Gram-negative bacilli</i>	26 (20%)	23 (18%)	59 (29%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 (8%)	3 (2%)	18 (9%)
Anaerobes	5 (4%)	6 (5%)	—

ostéites chroniques

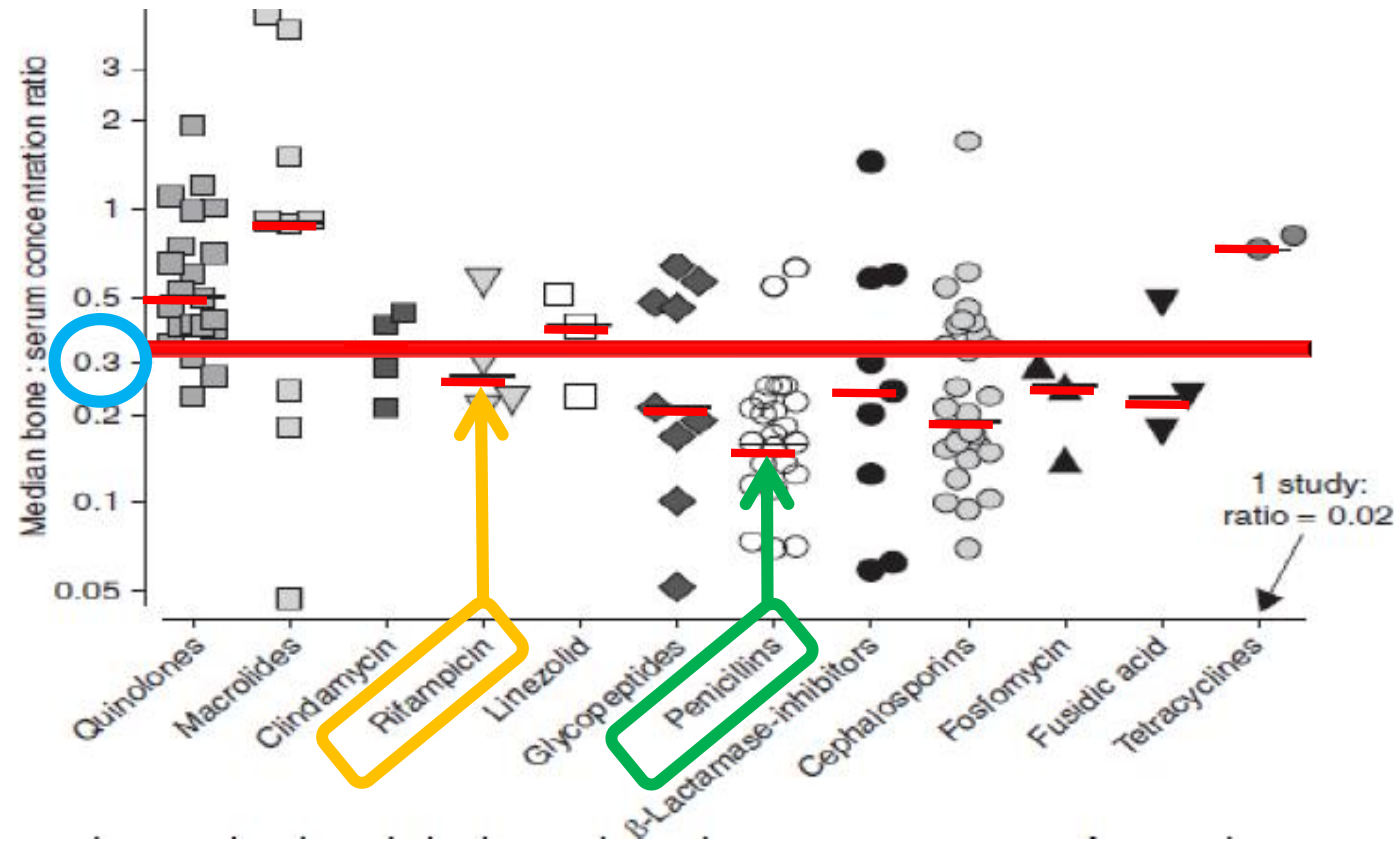
- Bactéries présentes dans le tissu osseux et en position intracellulaire (ostéoblastes-ostéocytes)
- Métabolisme bactérien réduit
 - en intra-cellulaire
 - ***dans le biofilm***
 - Matrice glycoprotéique
 - Immunodépression locale
 - Particularités locales (pH, PpO₂, concentration protéique, ...)



Baudoux F *et al.* Diabetes & Metabolism 2012

Spécificités du traitement : part chirurgicale et choix des antibiotiques

Ratio de concentration os/serum des principaux antibiotiques



Infection peau et parties molles (IPM) versus ostéite (OPD) du pied diabétique

Caractéristiques	IPM	OPD
Charge bactérienne	++++	++
Croissance bactérienne	++++	+/-
Biofilm	++	++++
Efficacité des antibiotiques	++++*	++

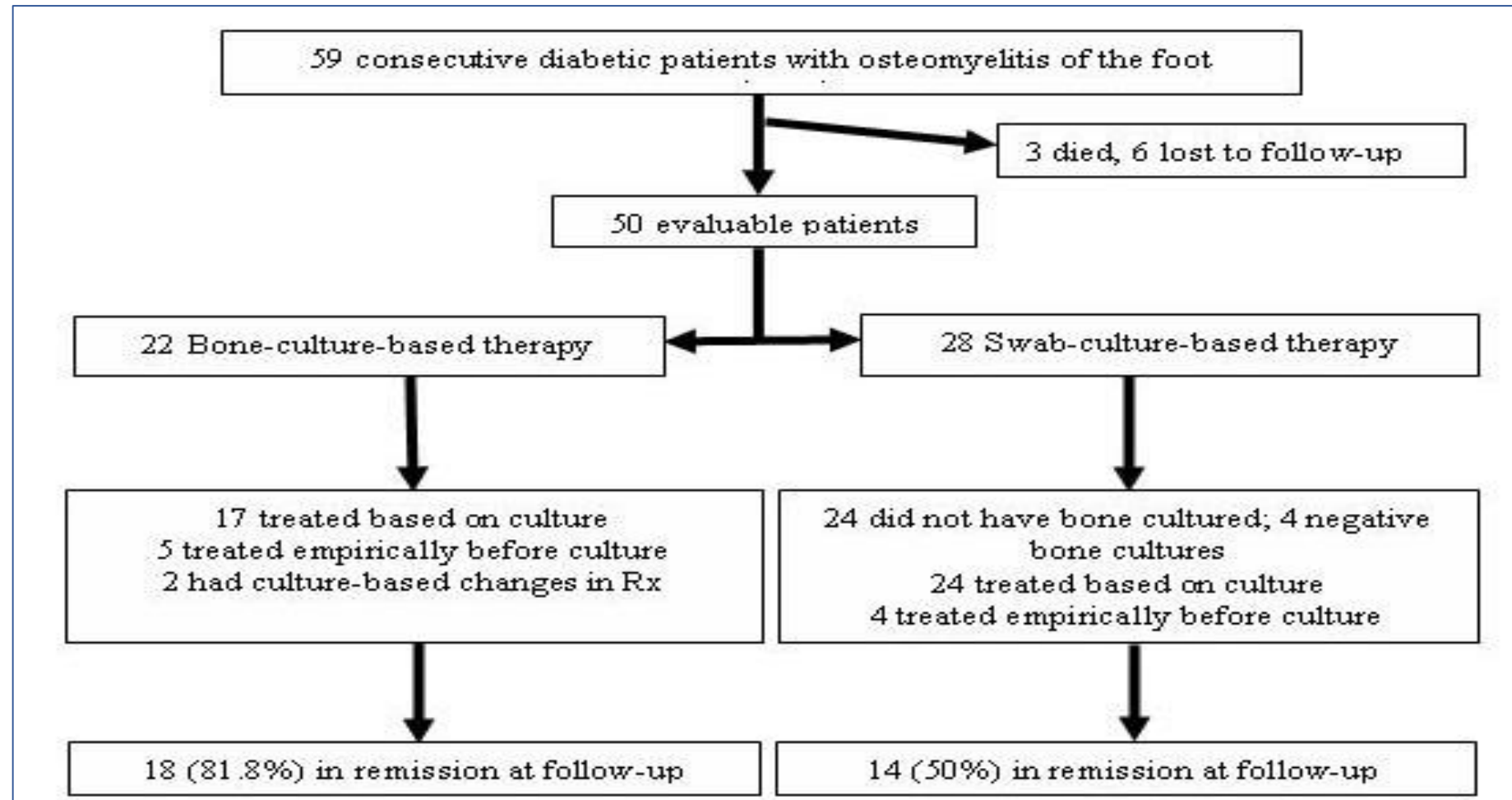
* Exceptions: collections, ischémie

Antibiothérapie des ostéites chroniques

Table 1 Antibiotic treatment of chronic implant-free osteomyelitis (concomitant to surgery if no surgical removal *in toto*; personal suggestions)

Parenteral treatment				Oral treatment		
	Antibiotic	Alternatives	Duration	Antibiotic	Alternatives	Duration ^p
Methicillin-resistant staphylococci	Vancomycin ^a	Teicoplanin ^c	0–2 weeks	Fusidic acid ^g + rifampin ^b	Ciprofloxacin ⁱ + rifampin ^b	6–12 weeks
		Daptomycin ⁿ	0–2 weeks		Levofloxacin ⁱ + rifampin ^b	6–12 weeks
		Tigecycline ^d	0–2 weeks		Doxycycline ^k + rifampin ^b	6–12 weeks
		Linezolid ^e	0–2 weeks		Minocycline ^l + rifampin ^b	6–12 weeks
		Ceftobriapole ^f	0–2 weeks		Cotrimoxazole ^m + rifampin ^b	6–12 weeks
Methicillin-sensitive staphylococci and other Gram-positives	Cephalosporins of 1st or 2nd generation,	Vancomycin ^a	0–2 weeks	Clindamycine ^p	Ciprofloxacin ⁱ + rifampin ^b	6–12 weeks
		Daptomycin ⁿ	0–2 weeks		Levofloxacin ⁱ (+ rifampin ^b)	6–12 weeks
		Penicillins	0–2 weeks		Cotrimoxazole ^m + rifampin ^b	6–12 weeks
					Ciprofloxacin ^h	6–12 weeks
Gram-negatives	Ceftriaxon	Ceftriaxone	0–2 weeks		Levofloxacin ⁱ	6–12 weeks
		Ceftazidime	0–2 weeks			
		Cefepime	0–2 weeks			
Anaerobes	Amoxicillin-clavulanate	Carbapenems	0–2 weeks	Metronidazole ^q	Clindamycine ^p	6–12 weeks

Atb « de l'os » et biopsie osseuse : impact sur la remission de l'opd



$P=0.02$

Traitement médical des ostéites

References	N° of patients	Antibiotic therapy	Duration of treatment (weeks)	Remission (%)	Follow-up (months)
Bamberger (1987)	51	Miscellaneous	≥ 10	22 (52)	19±2
Nix (1987)	24	Ciprofloxacin	18±18	7 (29)	≤12

11 études

424 patients

Rémission : 29-77% (9/11 études > 60%)

Yadlapali (2002)	58	Miscellaneous	6	46 (79)	12
Senneville (2008)	50	(Rifampin combinations in 23/50 pts)	12	32 (64)	≥ 12 after the EOT
Lazaro-Martinez (2014)	24	Miscellaneous	12	18 (75)	3 (after healing)
Tone (2015)	40	(Rifampin combinations in 26/40 pts)	6 versus 12	26 (66)	≥ 12 after the EOT
Zeun (2016)	85 (including 29 amputations)	Miscellaneous (mostly BL, cipro and metronidazole)	10	54 (63.5)	≥ 12 after the EOT

Équipes multidisciplinaires

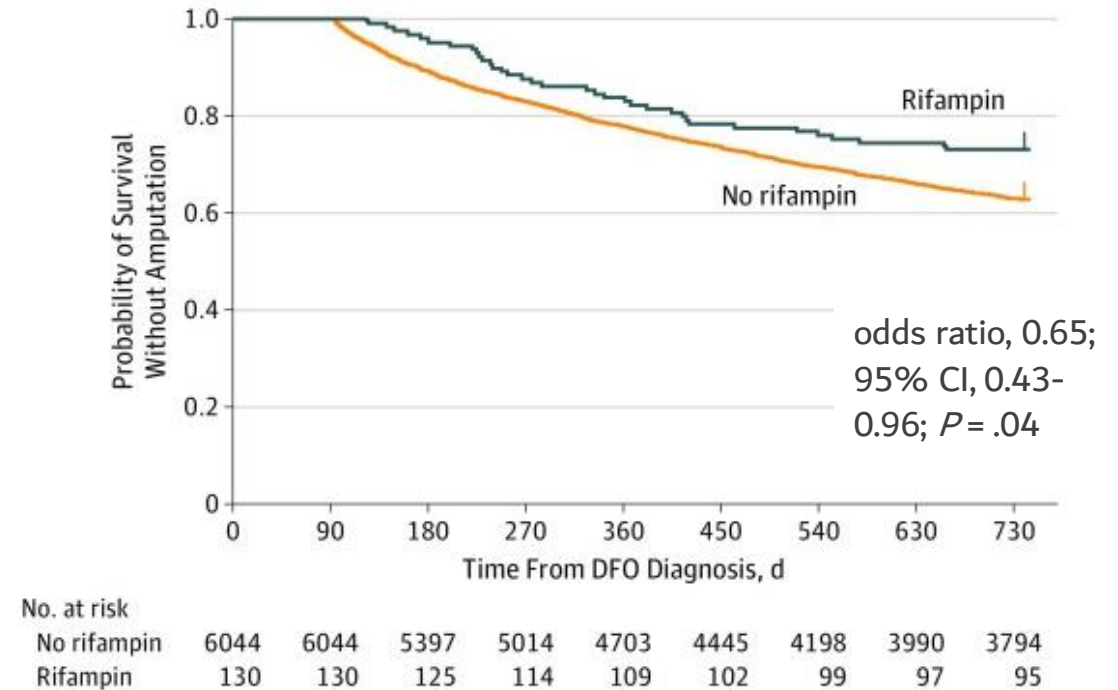
Réduction des coûts moyens, des amputations et de la mortalité

Karachi, Pakistan

Périodes	1997-2006	2006-2016
% Amputations (majeures)	27,5 (5,3)	3,9 (1,9)
% Cicatrisation complète	78,8	89,1

Rôle bénéfique de la rifampicine dans les OPD ?

- Étude de cohortes 6174 patients avec DFO
- 130 patients traités avec RIF versus 6044 sans RIF
- Événements : décès ou amputation dans les deux ans
- Résultats :
 - 26,9% (RIF) vs. 37,2% (sans RIF) ; $P = 0,02$



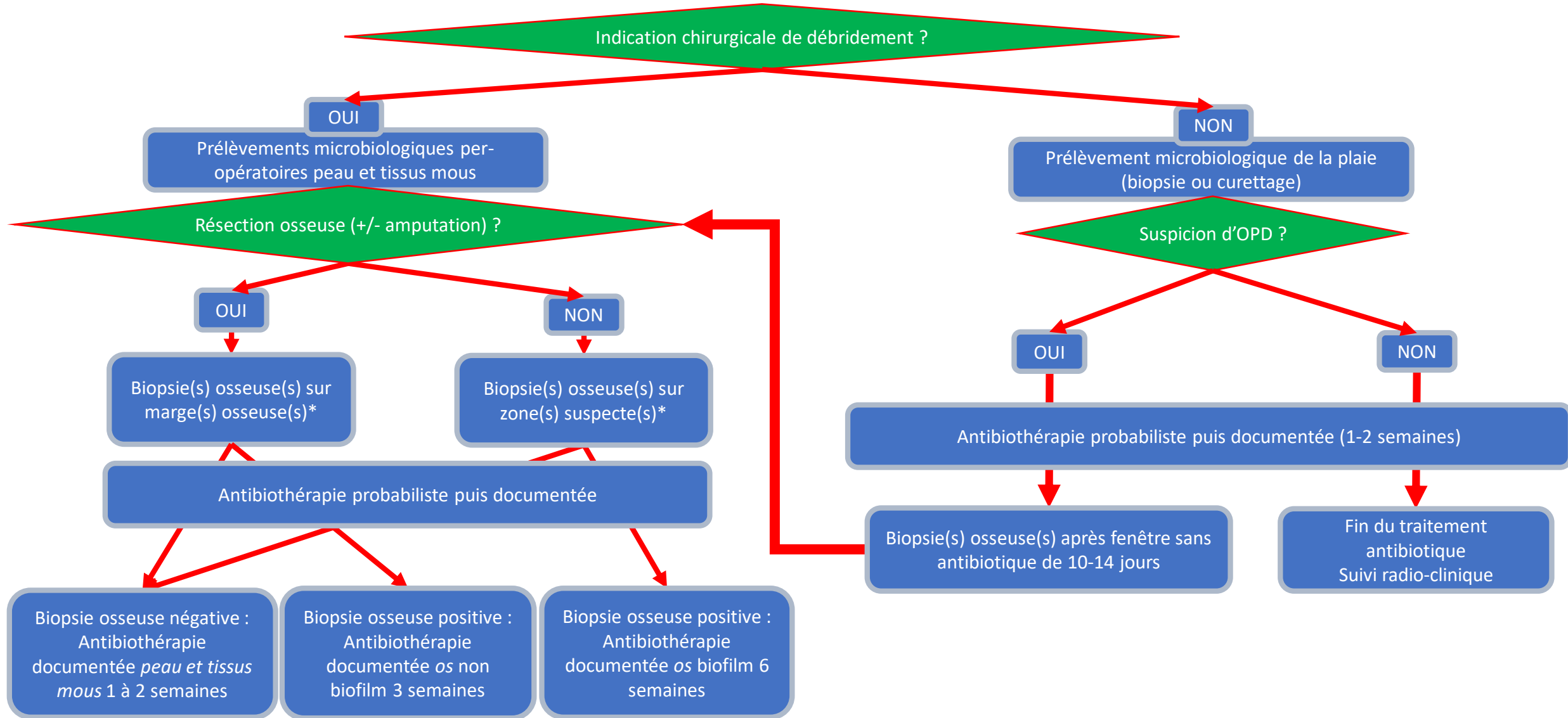
Administration et durée de l'antibiothérapie des OPDs

Type d'infection	Administration	Durée
Post-amputation	Oral/ Parentéral	2-5 jours
Résection osseuse avec infection tissus cutanés résiduelle	Oral/ Parentéral	1-2 semaines
Résection osseuse avec tissu osseux infecté résiduel (y compris biopsie de marge osseuse positive)	Parentéral puis oral	3 semaines
Traitement médical exclusif ou persistance de tissu osseux infecté nécrotique	Parentéral puis oral	6 semaines

(*Tone A *et al.* Diabetes Care 2015)

B Lipsky *et al.* IDSA guidelines Clin Infect Dis 2012; IWGDF 2015-19 guidance

Infection du pied associée aux complications du diabète



* En fin de procédure; changement d'ustensile pour le prélèvement

Choix entre approches médicale et chirurgicale de l'OPD

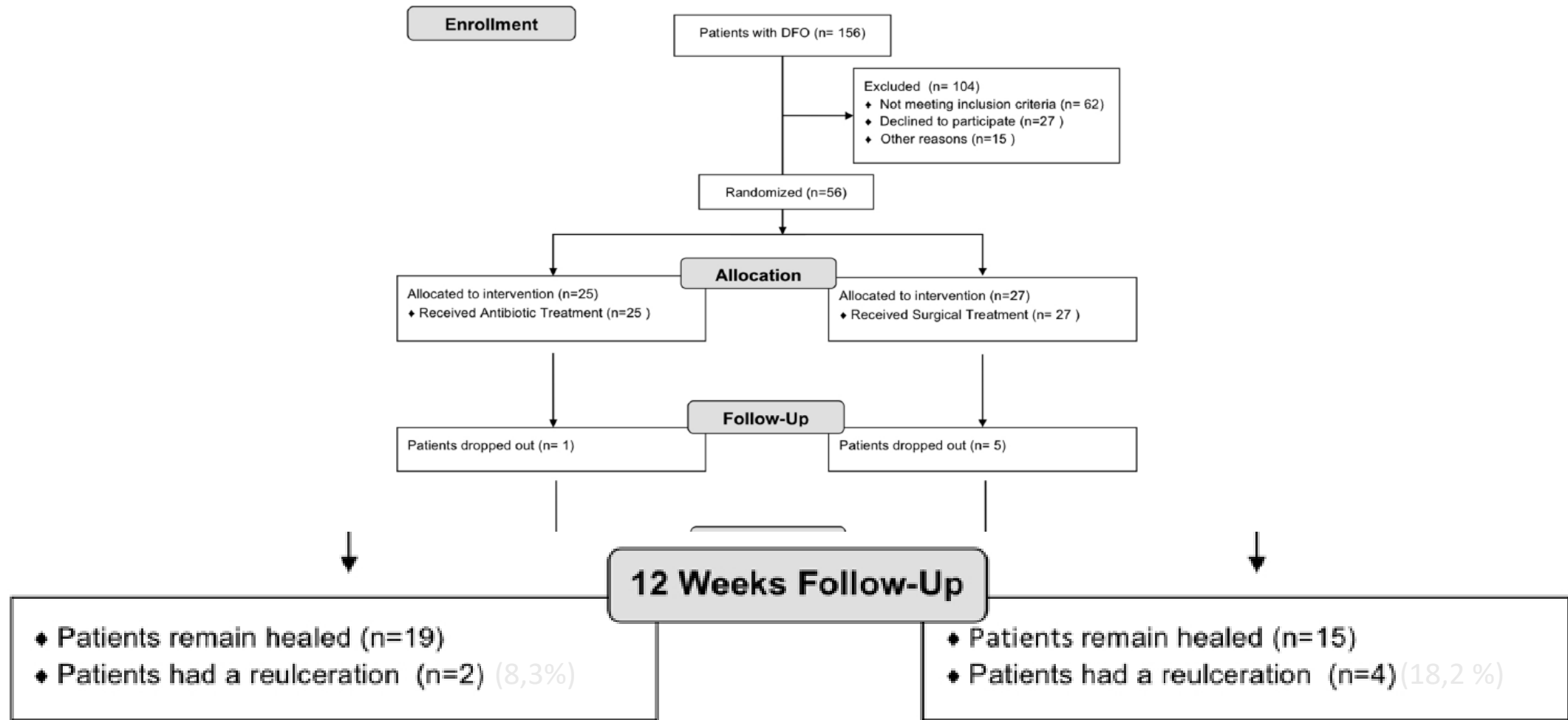
Chirurgicale

- nécrose osseuse
- pied non fonctionnel
- Pt non marchant
- ↑ risques liés aux ATBs
- pas d'ATB actif
- ischémie non traitable
- Préférence du patient

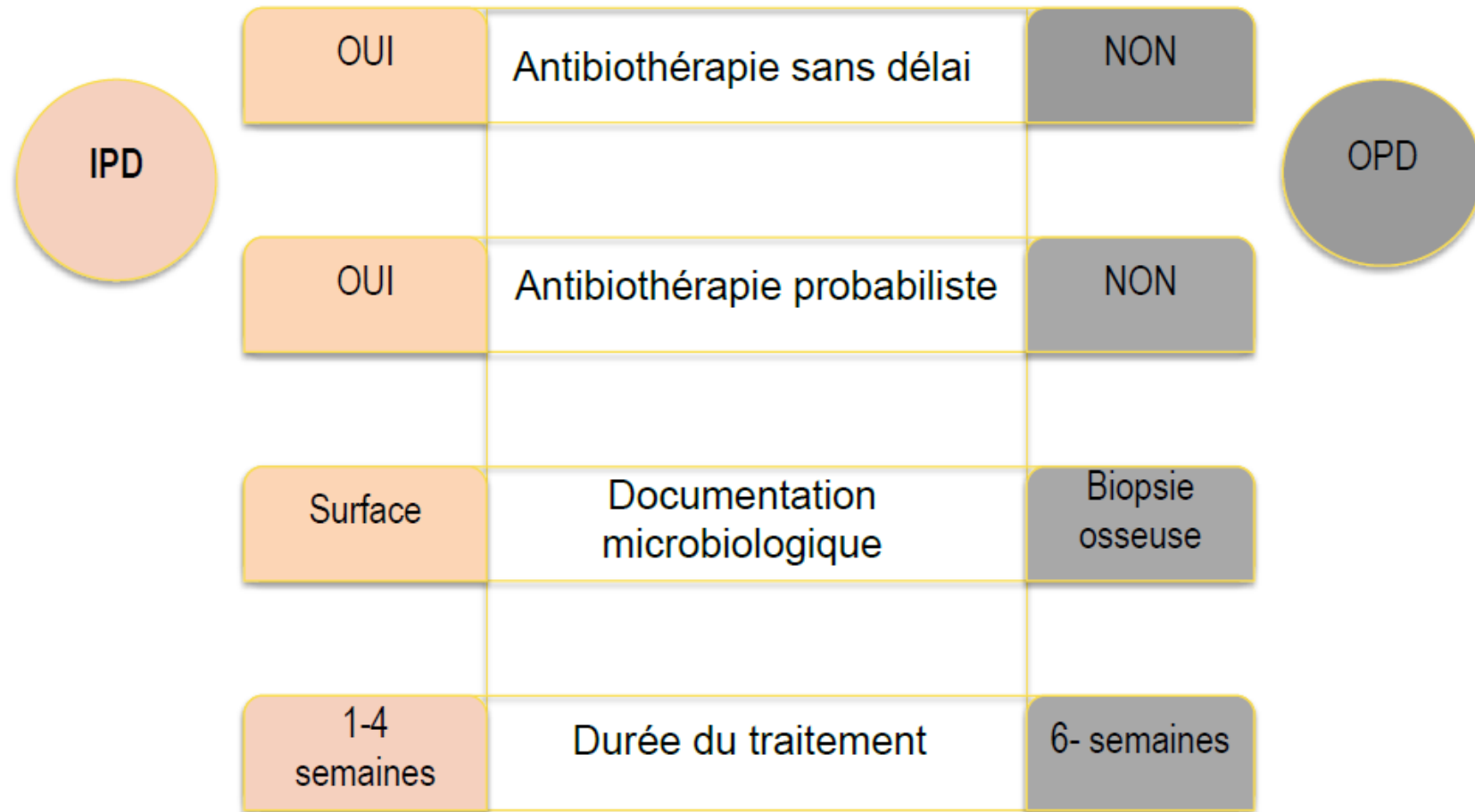
Médicale

- Pt trop instable pour chirurgie
- ? fonction du pied post-op
- pas d'autre intérêt de la chir.
- lésion très limitée
- pas de chirurgien
- coûts
- Préférence du patient

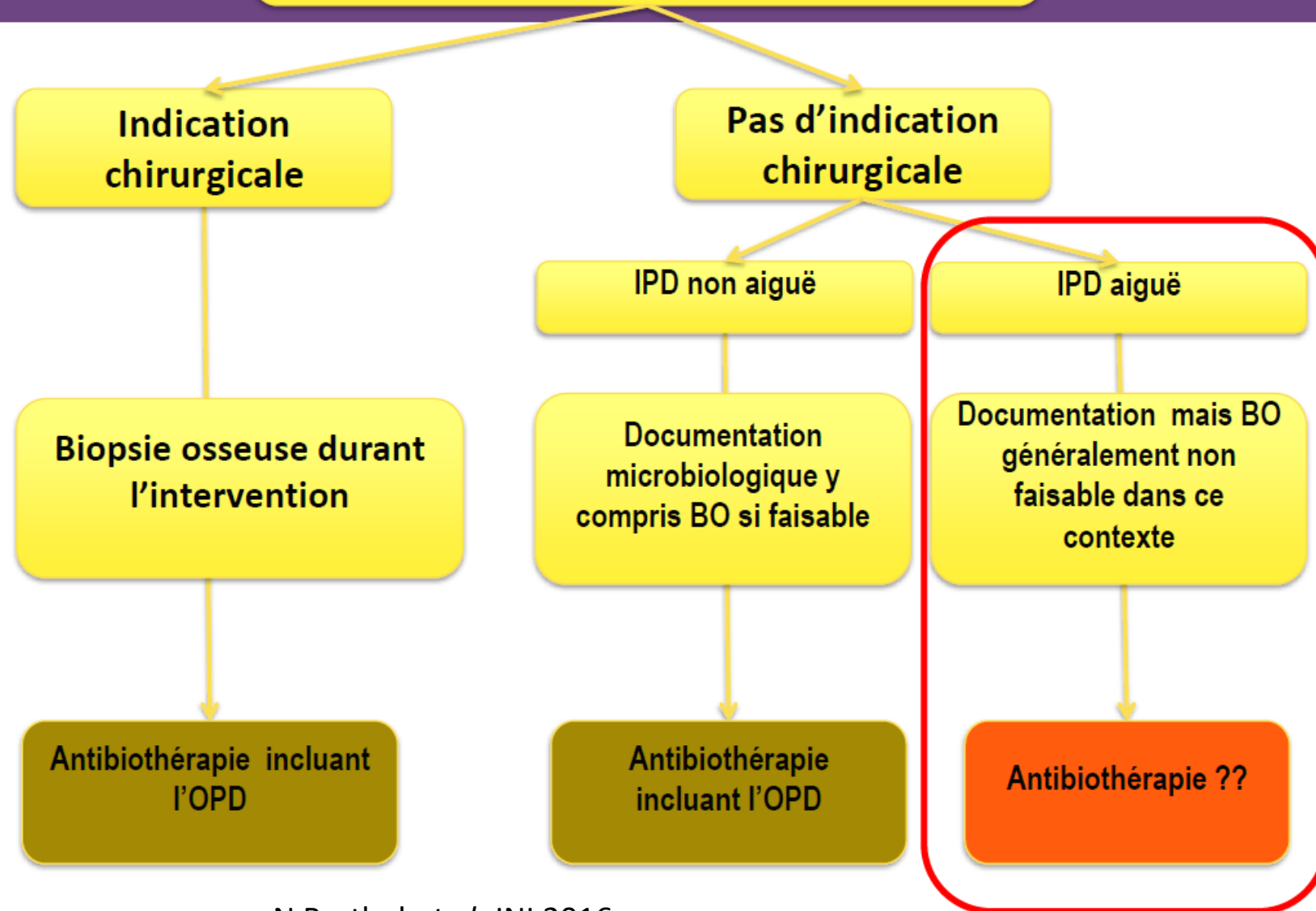
Approches médicale (sans biopsie) versus chirurgicale de l'OPD



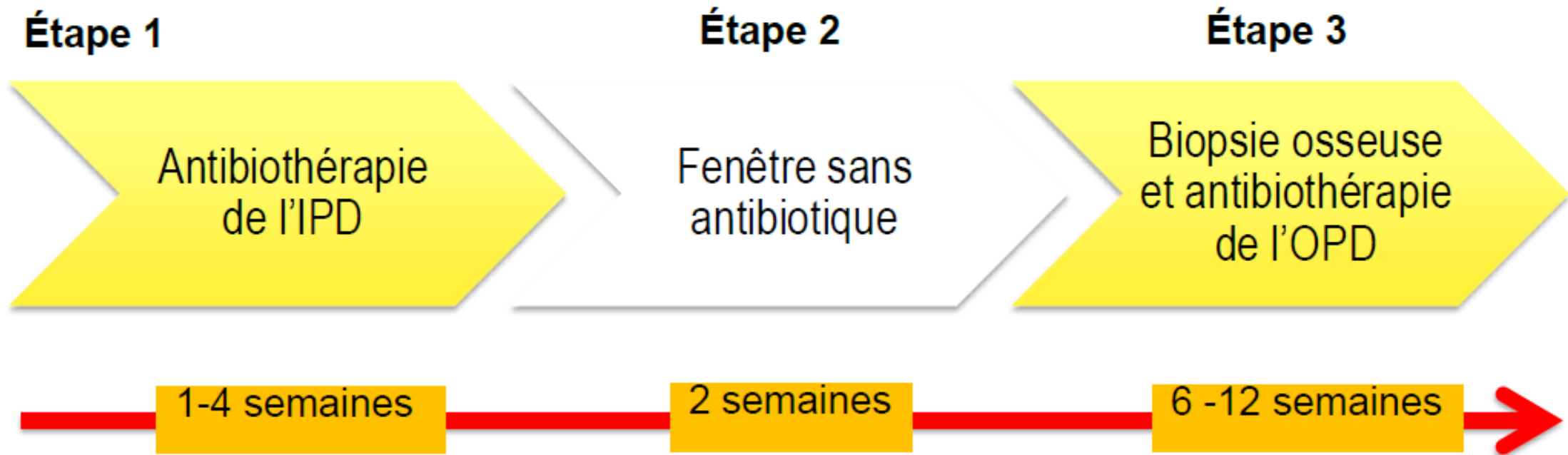
Infections aiguës des parties molles concomitantes d'une ostéite du pied diabétique : comment faire ?



IPD et suspicion d'OPD



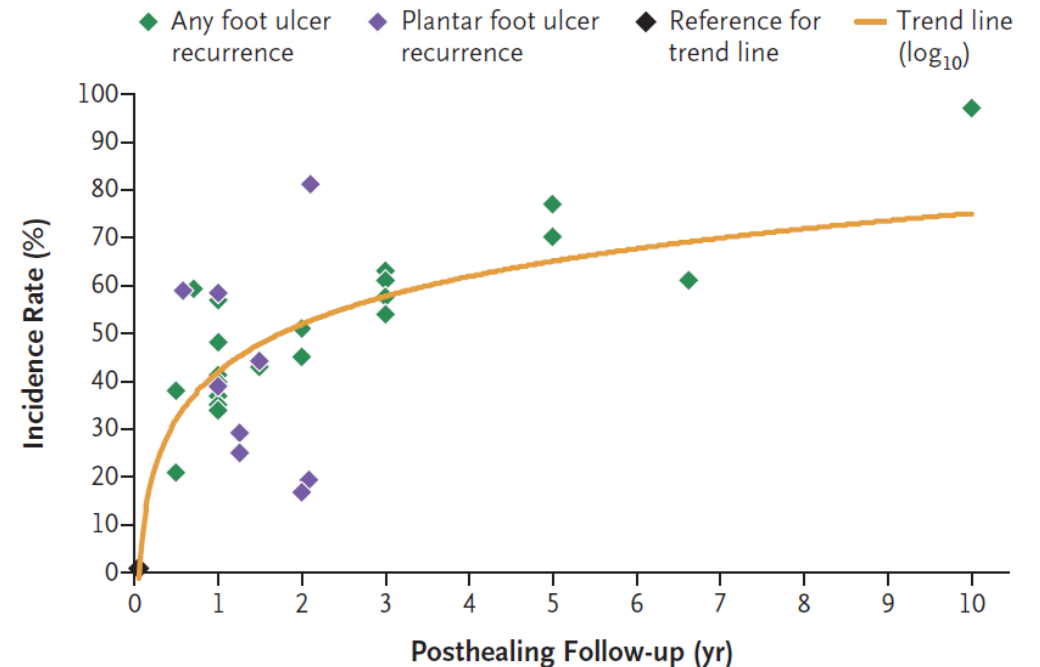
Approche « séquentielle »



Récidives

- La majorité des IPDs correctement prises en charge peuvent guérir **mais les reinfections 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

Conclusions

- Impliquer les infectiologues et microbiologistes dans les situations difficiles
- Ne pas négliger la part chirurgicale ni l'évaluation vasculaire +++
- Équipe multidisciplinaire ; établir des protocoles d'antibiothérapie
- Mettre en place une surveillance de l'écologie des services prenant en charge régulièrement ce type de malades
- Mettre en place des mesures d'isolement des malades +++
- Prévention ++++