



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

**Année : 2012**

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

***COMPARAISON DE DEUX DUREES  
DE TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE (6 VERSUS 12 SEMAINES)  
DES OSTEITES DU PIED DIABETIQUE***

**Présentée et soutenue publiquement le 22 Octobre 2012**

**Par *Alina LUNGU épouse TONE***

**Jury**

**Président : Monsieur le Professeur Pierre FONTAINE**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Carlos MAYNOU**

**Madame le Docteur Florence BAUDOUX**

**Madame le Docteur Dominique DESCAMPS**

**Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Eric SENNEVILLE**

## TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION.....	8
1.1 Epidémiologie.....	8
1.2 Le pied diabétique.....	11
1.2.1 Définition.....	11
1.2.2 Physiopathologie.....	12
1.2.3 Diagnostic du pied diabétique infecté.....	14
1.2.4 Classifications des infections du pied diabétique.....	17
1.2.5 Les entités cliniques du pied diabétique.....	18
1.3 L'ostéite du pied diabétique.....	19
1.3.1 Définition.....	19
1.3.2 Classification de l'ostéite.....	20
1.3.3 Etiologie.....	22
1.3.4 Diagnostic.....	23
1.3.5 Prise en charge de l'ostéite.....	32
1.3.5.1 Le traitement médical.....	34
1.3.5.2 Le traitement chirurgical.....	41
2. MATERIELS ET METHODES.....	47
2.1 Population étudiée.....	47
2.1.1 Critères d'inclusion.....	47
2.1.2 Critères de non inclusion.....	49
2.2 Prélèvements.....	50
2.3 Schémas thérapeutiques.....	51
2.4 Déroulement de l'étude.....	53
2.5 Actes, examens et prélèvements.....	55
2.6 Objectifs de l'étude.....	56
2.6.1 Hypothèse testée.....	56
2.6.2 Objectif principal.....	56
2.6.3 Objectifs secondaires.....	57
2.7 L'analyse statistique.....	58

3. RESULTATS .....	59
3.1 Population.....	59
3.1.1 Le sexe.....	59
3.1.2 L'âge.....	60
3.1.3 Complications du diabète.....	61
3.1.3.1 Rétinopathie.....	61
3.1.3.2 Néphropathie .....	61
3.1.3.3 Neuropathie diabétique .....	62
3.1.3.4 Coronaropathie .....	63
3.1.3.5 L'atteinte vasculaire .....	63
3.1.3.6 Corrélation AOMI – coronaropathie.....	64
3.1.3.7 La dénutrition .....	65
3.1.3.8 La durée du diabète.....	65
3.2 Diagnostic .....	66
3.2.1 Clinique.....	66
3.2.1.1 Fièvre .....	66
3.2.1.2 Sepsis.....	66
3.2.1.3 La plaie.....	66
3.2.2 Marqueurs biologiques .....	70
3.2.2.1 CRP.....	70
3.2.2.2 Leucocytes.....	71
3.2.2.3 Neutrophiles.....	72
3.2.2.4 Hémoglobine .....	73
3.2.2.5 HbA1C.....	73
3.2.2.6 Créatinine .....	75
3.2.2.7 Les transaminases .....	77
3.2.3 Imagerie.....	78
3.2.4 Microbiologie.....	79
3.3 Traitement .....	82
3.4 Evolution .....	88
3.4.1 OBJECTIF PRINCIPAL .....	88
3.4.2 OBJECTIFS SECONDAIRES .....	89
3.5 Comparabilité des groupes de traitement (succès-échec) .....	90

3.6 Durée d'hospitalisation- SARM à la biopsie profonde .....	95
4. DISCUSSION.....	96
4.1 Revue de la littérature.....	96
4.2 Discussion des résultats .....	97
4.2.1. Population étudiée-caractéristiques .....	97
4.2.2 .Le diagnostic.....	98
4.2.3 Traitement .....	102
5. CONCLUSIONS .....	108
BIBLIOGRAPHIE .....	109
INDEX – Tableaux et Figures.....	122
Annexe 1 .....	125
Annexe 2 .....	126
Annexe 3 .....	127
Annexe 4 .....	128
Annexe 5 .....	129
Annexe 6 .....	130

## Abréviations

<b>AOMI</b>	Artérite Oblitérante des Membres Inferieurs
<b>C max</b>	Concentration maximale
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>IDSA</b>	Infectious Diseases Society of America (Société Américaine de Maladies Infectieuses)
<b>IWGDF</b>	International Working Group on the Diabetic Foot (Consensus International sur le Pied Diabétique)
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>PTB</b>	probe to bone(contacte osseux rugueux)
<b>SARM</b>	Staphylococcus Aureus Méricilline Résistant
<b>SCN</b>	Staphylocoque à coagulase négative
<b>SPILF</b>	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
<b>UT</b>	University of Texas (Université de Texas)
<b>VAC</b>	Vacuum Assisted Closure

# 1.INTRODUCTION

---

Les données issues d'études cliniques sur la durée optimale du traitement antibiotique des ostéites compliquant les plaies du pied chez le patient diabétique sont actuellement quasi-inexistantes (1). L'utilisation des molécules les plus adaptées au traitement des infections osseuses chroniques telles que la rifampicine, les fluoroquinolones, la clindamycine, le cotrimoxazole ou l'acide fusidique notamment, pourrait faire envisager une réduction de la durée nécessaire à l'obtention d'une guérison (2,3). Les durées de traitement préconisées généralement par les experts pour des ostéites chroniques du pied dont le tissu osseux infecté résiduel n'est pas nécrotique varient de 6 à plus de 12 semaines (4). La réduction de cette durée à 6 semaines permettrait vraisemblablement de réduire l'incidence des effets secondaires et la sélection de bactéries multi résistantes et de diminuer les coûts.

## 1.1 Epidémiologie

Avec plus de 300 millions de cas estimés en 2025 dans le monde, le diabète est l'un des problèmes de santé publique à l'échelon mondial les plus préoccupants . (5,6)

L'Association française du diabète estimait qu'en 2009 il y avait plus de 3,5 millions de diabétiques ; il s'agit de résultats attendus initialement vers l'année 2016.

En 2009, la prévalence du diabète en France était de 4,4% selon l'Institut de veille sanitaire (INVS) dans le bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH) de novembre 2010 (N° 42-43).

En 2010, la prévalence mondiale du diabète dans la population adulte était de 6.6% (soit 285 millions de personnes), toujours selon INVS.

Vingt pourcents des patients diabétiques ignorent leur maladie et donc ne sont pas suivis. (7)

On note une augmentation du nombre des diabétiques en France de 6% par an. (7)

Les ulcères du pied diabétique sont les lésions cutanées les plus fréquentes dans les pays occidentaux (8). On estime que 15 à 20% des patients diabétiques vont

développer des ulcérations au niveau du pied à un moment quelconque de leur vie, soit plus de 50000 nouveaux cas par an. (9-12)

L'incidence annuelle des nouveaux ulcères est de 2% en absence de neuropathie et de 7.2% en cas de neuropathie (13-17).

La prévalence du pied diabétique est de 2,1% selon une étude réalisée auprès de praticiens de ville (11) et s'élève à 15,8% parmi les patients hospitalisés. (12)

L'évolution vers l'infection se fait dans 30 à 80% des cas. (20,21)

L'incidence annuelle de nouvelles infections est chiffrée entre 2 et 7%. (14,15,22,23)

Lavery note une incidence annuelle des infections du pied diabétique de 36.5 per 1000. (15,16)

Au moment de la consultation initiale pour une ulcération du pied diabétique, une ostéite est présente dans 20% des cas; il s'agit d'une moyenne, car en fonction de la sévérité ce taux peut encore augmenter. (19-21)

Les infections du pied diabétique sont responsables d'un nombre important d'hospitalisations (20% des hospitalisations chez les patients diabétiques) (9,22). Le taux de ré-hospitalisation est chiffré à 40% dans l'année qui suit l'infection (9,23). La durée d'hospitalisation est de 50% plus longue chez les patients diabétiques en présence de l'ulcération. (24)

Les récurrences à 3 ans sont de 41% en présence de la neuropathie (25-26) et atteignent 70% à 5 ans. (27,28)

La présence de l'infection est un facteur de risque majeur pour l'amputation. Entre 5 et 15 % des diabétiques sont amputés au décours de leur vie. (25)

Deux tiers des amputations non traumatiques sont représentées par les amputations chez le patient diabétique. (29,30)

11% des patients diabétiques qui ont des ulcères et 36% des ostéites sont amputés. (10,18)

Le taux d'amputation chez les diabétiques est 40 fois plus important que chez les non diabétiques (31,32). Quelle que soit la complication de l'ulcération du pied diabétique, le risque d'amputation est de 155 fois plus important chez le diabétique que chez le non diabétique et le risque d'hospitalisation 56 fois plus important. (19,33)

Dans une étude, on note une augmentation de 50% pour les amputations majeures, par rapport à la population qui présente des ulcères non infectés. (9,34)

Dans 70 à 90% des cas, les amputations des diabétiques sont précédées d'une ulcération. (35-37)

Les soins du pied diabétique diminuent de 50 à 70% le taux d'amputation. (38)

En Suisse, les infections du pied diabétique représentent la complication la plus coûteuse (25% des coûts des soins pour les diabétiques). (35,39,40)

Aux Etats Unis, 10% des dépenses pour le diabète sont représentées par les ulcères du pied (41). Pour Kantor, 25-50% des coûts liés au diabète sont attribués au pied diabétique.

En France, dans l'évaluation de Girod, les coûts mensuels pour les ulcères du pied diabétique sont de 69 euros pour le suivi ambulatoire et 1556 euros pour les hospitalisations de courte durée. Les hospitalisations représentent 70% des dépenses pour le pied diabétique; le traitement médicamenteux ne représente que 10%. (42)

Les complications trophiques du pied diabétiques nécessitent des hospitalisations parfois longues et itératives, entraînant des séquelles graves et une altération de la qualité de vie, avec des répercussions sociales non négligeables. (43)



## 1.2 Le pied diabétique

### 1.2.1 Définition

Les manifestations cliniques pathologiques localisées en région sous malléolaire, en rapport avec les complications du diabète, notamment la neuropathie, l'infection et l'artériopathie définissent le pied diabétique.(44)

La Société de Pathologie infectieuse de langue française (SPILF) définit le pied diabétique infecté comme une « invasion tissulaire avec des multiplications des microorganismes entraînant des dégâts tissulaires, avec ou sans réponse inflammatoire de l'organisme ». Dans le cas du pied diabétique, cette infection est en règle générale secondaire à une plaie cutanée (45). Le diagnostic est clinique et l'infection doit absolument être distinguée de la colonisation.

La colonisation est un phénomène naturel, impliquant des bactéries commensales de la peau, peu virulentes. Quant à l'infection, c'est un phénomène pathologique qui suppose des bactéries virulentes, responsables du retard de cicatrisation et de l'extension de l'infection cutanée vers les tissus avoisinants y compris les structures ostéo-articulaires sous-jacentes (46). Les facteurs favorisant le passage vers l'infection sont des facteurs locaux (exemple : une plaie) et des facteurs généraux (le déficit immunitaire du diabète).

## 1.2.2 Physiopathologie

Les trois facteurs majeurs impliqués dans l'infection du pied diabétique sont:

- la neuropathie
- l'atteinte vasculaire
- les phénomènes immunologiques

### La neuropathie

La neuropathie est d'apparition précoce dans l'évolution du diabète. Elle est le facteur décisif dans la physiopathologie du pied diabétique.(9)

Une étude prospective multicentrique réalisé par Abott (Diabetic Medicine 2002) décrit les facteurs favorisant d'infection chez les patients qui ont des plaies chroniques (47):

- les antécédents de plaie
- score élevé de neuropathie
- score élevé de déformations
- absence des pouls périphériques
- test au diapason positif

La neuropathie favorise les déformations et l'hyperkératose, qui participent à une pression plantaire élevée.

Du fait de la diminution de toutes les sensibilités et de l'altération de la réponse à la douleur, les patients sont plus vulnérables aux traumatismes, même mineurs. L'insensibilité à la douleur permet la formation de la corne cutanée qui favorise la formation du mal perforant plantaire. C'est le plus souvent l'insensibilité à la douleur qui conduit à un retard de prise en charge et secondairement à un retard de cicatrisation.

La neuropathie entraîne une dysautonomie qui participe aux modifications de la microcirculation, ayant comme conséquence une diminution de la perfusion et une augmentation de la température locale. (9)

Le dépistage de la neuropathie est simple, mais essentiel pour établir le premier niveau de risque podologique (annexe N°1); il s'agit du test au monofilament à 10gr de Semmes –Weinstein (6 points au niveau plantaire).

### **L'atteinte vasculaire (artériopathie)**

C'est la cause la plus fréquente de mortalité et de morbidité chez le diabétique.(48)

L'atteinte artérielle entraîne une diminution de l'irrigation au niveau de l'ulcère, conduisant à une hypoxie; celle-ci favorise l'apoptose cellulaire et la nécrose tissulaire créant un milieu propice à la prolifération microbienne; l'hypo-perfusion entraîne également une diminution de l'afflux des cytokines et des autres facteurs endogènes.(45)

Dans une étude cas témoins, Peters a montré que l'atteinte artérielle augmente le risque d'infection sur pied diabétique d'un facteur 5,5. (49)

### **La réponse immunologique**

L'hyperglycémie entraîne des changements morphologiques sur les macrophages et altère leurs fonctions leucocytaires, ce qui conduit à une diminution de la réponse immune de l'hôte. (50,51)

Le dysfonctionnement du système immunitaire associé à l'atteinte artérielle et à la neuropathie favorisent l'extension de l'infection et retardent la prise en charge, par la diminution de la réponse inflammatoire, par l'atteinte de la microcirculation et par la perte de la sensibilité. (19)

A tous ces mécanismes physiopathologiques se rajoutent d'autres facteurs favorisant l'infection de la plaie:

- la chronicité de la lésion
- l'absence de mise en décharge (52,53)
- la structure particulière du pied qui favorise l'extension rapide aux structures sous-jacentes. (54,60)

### 1.2.3 Diagnostic du pied diabétique infecté

Il faut être vigilant et penser à une infection du pied diabétique dès qu'une ulcération est présente.

Le tableau clinique est polymorphe, comportant des signes locaux et généraux d'infection. (9)

Dans les recommandations IDSA 2012 (56), la prise en charge du pied diabétique infecté doit se faire à 3 niveaux : le patient dans sa globalité, le membre inférieur et la plaie.

**Au premier niveau** (le patient), l'anamnèse joue un rôle essentiel, car les informations telles que:

- l'ancienneté du diabète
  - les complications du diabète (y compris les amputations)
  - le traitement (insuline ou non)
  - le contrôle glycémique récent
  - la présence d'autres facteurs de risque vasculaires (notamment le tabac)
  - les antécédents de plaie ou d'infection du pied
  - la prise récente des antibiotiques
  - l'autonomie
  - le statut socio – économique,
- sont capitales pour le suivi ultérieur.

**Au deuxième niveau** il faut évaluer l'état artériel et secondairement l'état veineux (œdème).

On recherche à l'interrogatoire la présence d'une claudication intermittente ou des douleurs de décubitus comme précisé ci-dessus; en présence de la neuropathie ces symptômes peuvent être absents.(57)

La palpation des pouls est importante, mais c'est un examen très subjectif, avec une bonne sensibilité, mais avec une spécificité assez faible. (57)

Les examens complémentaires pouvant confirmer l'artériopathie sont:

- la mesure de l'index de pression systolique définie par le rapport entre la pression artérielle mesurée à la cheville et la pression humérale; cet examen est recommandé chez tous les diabétiques; les chiffres inférieurs à 0.90 ou supérieurs à 1.30 sont pathologiques (58,59)
- l'échographie Döppler artériel des membres inférieurs doit être réalisée systématiquement en cas de pied diabétique infecté (d'après les recommandations françaises de l'HAS) (60)

En vue d'une revascularisation, après le Döppler et après l'oxymétrie des membres inférieurs (Tc PO<sub>2</sub>), l'angio-scanner et l'angio-IRM sont des alternatives très fiables à l'artériographie pour évaluer les lésions artérielles, surtout distales (61,62)

- l'oxymétrie des membres inférieurs ou la mesure transcutanée de la pression en oxygène (Tc PO<sub>2</sub>) apprécie la sévérité de l'atteinte artérielle et évalue le pronostic cicatriciel de l'ulcère infecté (63,64); les valeurs inférieures à 25 mm Hg sont prédictives d'échec de cicatrisation(65); ce marqueur est évaluable également chez les patients présentant une médiacalcose (13)
- la mesure de la pression systolique au niveau de l'hallux est surtout recommandée en présence d'une médiacalcose (66)(67); l'artériopathie est caractérisée par une différence de plus de 50 mmHg entre la pression systolique à la cheville et la pression systolique au niveau de l'hallux ou par un rapport orteil - bras inférieur à 0.55 (13)

La neuropathie sera à évaluer, comme précisé ci-dessus par le test au monofilament, en 6 points différents au niveau plantaire.

**Au troisième niveau**, sur le plan local:

La clinique de l'infection locale repose sur la présence d'au moins 2 signes classiques d'inflammation parmi les suivants (4,68):

- majoration de volume
- chaleur locale

- douleur locale
- érythème péri-lésionnel
- sensibilité locale
- induration
- présence d'un écoulement purulent

Il faut aussi noter la présence:

- d'une solution de continuité cutanée, les tracés de lymphangite
- d'adénopathies dans le territoire de drainage correspondant,
- de déformations (pied de Charcot, orteils "en saucisse", hyperkératose avec des calus).

Les détails concernant la plaie doivent être soigneusement notés (9):

- longueur
- profondeur
- largeur
- présence d'un écoulement
- les berges de la plaie
- le fond de l'ulcère (fibrineux, granuleux, nécrotique).

Des signes généraux d'infection, non spécifiques, peuvent être présents (9) : fièvre, sueurs, nausées, vomissements, anorexie, confusion et notamment une aggravation récente de l'équilibre du diabète.

Lavery décrit les facteurs de risque significatifs pour développer une infection sur le pied diabétique (33):

- la présence d'un contact osseux rugueux
- plaie évoluant depuis plus de 30 jours
- plaies récidivantes
- traumatismes répétés
- atteinte artérielle confirmée.

Les facteurs socio-économiques, la durée du diabète, le BMI sont considérés par Lavery comme étant non significatifs pour le développement de l'ostéite. (33)

#### 1.2.4 Classifications des infections du pied diabétique

Il existe plusieurs classifications proposées, mais aucune n'est idéale. Une classification idéale pourrait en même temps évaluer la sévérité et le pronostic de l'infection (55). Les classifications les plus anciennes utilisent des paramètres comme la largeur et la profondeur de la plaie. Il n'existe que peu de classifications qui tiennent compte de la sévérité de l'infection, de l'ischémie ou de la neuropathie. (9)

Une des classifications les plus anciennes est la classification de Wagner (annexe N° 2), basée sur les caractéristiques de la plaie, mais n'évaluant pas le pronostic et la sévérité; elle n'est quasiment plus utilisée actuellement.

Une des classifications facile à utiliser (69) et utilisée comme classification de référence (70), est la classification de l'Université du Texas (UT) ; elle évalue la profondeur des plaies, la présence de l'infection et de l'artérite (voir annexe 3). Le désavantage de cette classification est l'absence de l'évaluation de la gravité de l'infection.

Dans une étude conduite par Oyibo qui compare les classifications de Wagner et UT, on retrouve une forte association entre le risque de cicatrisation et d'amputation pour la classification d'UT comparée à celle de Wagner. (70)

La classification selon le Consensus International sur le Pied Diabétique (68) - IWGDF vient compléter celle d'UT qui ne grade pas la sévérité de l'infection (annexe 4).

La classification IDSA (annexe 5) prend en compte la clinique et gradue aussi la sévérité de l'infection, mais ne décrit pas l'environnement péri-lésionnel. En plus d'IWGDF, on prend en compte des facteurs métaboliques, marqueurs de sévérité de l'infection (45). Lavery observe une association significative entre la sévérité de l'infection, selon la classification IDSA et le taux d'hospitalisation et de l'amputation (71). La classification IDSA est souvent utilisée en association avec celle d'UT. (45) Les autres scores semi-quantitatifs, plus anciens, comme SAD ou sa variante simplifiée, SINBAD appréciant la présence ou l'absence de l'infection, sans statuer sur la sévérité et sans la définir. (72)

### 1.2.5 Les entités cliniques du pied diabétique

Les différentes formes d'infection du pied diabétique ont été décrites selon les résultats des données cliniques, histopathologiques et intra-opératoires.(45,73)

En fonction de la localisation par rapport à l'aponévrose superficielle on distingue :

**Les infections superficielles** (sans atteinte de l'aponévrose superficielle) :

- la dermo-hypodermite bactérienne aiguë
- la dermo-hypodermite bactérienne nécrosante

**Les infections profondes** (touchent l'aponévrose, les muscles et les structures ostéo-articulaires) :

- la fasciite nécrosante
- la gangrène humide
- l'abcès
- le phlegmon
- l'ostéite
- l'ostéo-arthrite

Aragon – Sanchez (73) décrit une classification des infections nécessitant une prise en charge chirurgicale :

- cellulite
- abcès sous épidermique
- abcès sous-cutané
- abcès profond
- cellulite nécrosante
- ténosynovite aiguë/fasciite
- myonécrose
- ostéite



## 1.3 L'ostéite du pied diabétique

### 1.3.1 Définition

Il existe plusieurs définitions de cette entité nosologique.

L'ostéite du pied diabétique est un processus infectieux qui touche les structures ostéo-articulaires sous-malléolaires associé à une extension de l'infection d'une plaie du pied en général chronique. (19)

Le terme consacré est bien celui d'ostéite, car le mécanisme rencontré quasi exclusivement se fait par contiguïté et exceptionnellement dans ce cadre par voie hémotogène. (74)

On peut définir aussi l'ostéite comme un processus inflammatoire dû à une infection bactérienne (75,76). L'atteinte des structures osseuses, accompagnée souvent de signes inflammatoires peut conduire à des fragmentations et destructions osseuses (séquestres avasculaires) qui expliquent en partie les difficultés de traitement et la fréquence des récives. (13,77)

L'ostéite survient dans 20 à 60% des infections sur pied diabétique (selon la sévérité).(78)

La récurrence des infections, le risque d'échec de cicatrisation et le risque d'amputation liés à l'ostéite nécessitent des nouvelles approches dans la prise en charge thérapeutique, notamment pour définir certains paramètres, comme par exemple, dans notre étude, la durée optimale de l'antibiothérapie.

### 1.3.2 Classification de l'ostéite

Il existe plusieurs essais concernant la classification de l'ostéite.

La classification la plus reconnue est celle de Waldvogel (79), qui groupe l'ostéite en trois catégories:

- ostéomyélite (supposant un mécanisme hématogène); elle est surtout rencontrée chez les enfants, mais on note des cas chez les patients âgés et immunodéprimés; la localisation anatomique la plus fréquente est la région métaphysaire des os longs; l'infection osseuse est secondaire à une bactériémie
- l'ostéite par mécanisme de contiguïté; l'inoculation bactérienne se fait en partant d'une plaie en général chronique (traumatique ou non) ou d'un implant infecté; c'est la forme la plus fréquente rencontrée dans notre pratique
- ostéite chronique : soit hématogène, soit par contiguïté, mais associée à un risque élevé de résistance bactérienne.

Aragon-Sanchez a tenté de corréler les différentes formes de présentation clinique avec le risque d'amputation, le type d'amputation et la mortalité. (73)

Selon cet auteur, on distingue quatre classes cliniques d'ostéite:

- a) ostéite sans ischémie et sans atteinte des tissus mous
- b) ostéite avec ischémie
- c) ostéite avec atteinte des tissus mous
- d) ostéite avec atteinte ischémique et atteinte des tissus mous

Cette étude montre une association statistique significative entre le degré de sévérité (de classe 1 à 4) et le taux d'amputations et de mortalité. Par exemple, les amputations ne sont pratiquées que chez les patients avec atteinte ischémique et/ou des tissus mous. Les patients de classe 1 seront épargnés à 100%. Le désavantage

de cette étude est la difficulté d'affirmer le diagnostic d'infection des tissus profonds, qui se fait surtout en peropératoire; les résultats de cette étude sont plutôt adaptés à la recherche et non à la pratique clinique courante.

Dans une autre étude d'Aragon–Sanchez (80), l'auteur classe l'ostéite du pied diabétique en trois catégories, basées sur l'étude anatomopathologique:

- aiguë
- chronique
- exacerbation de l'ostéite chronique (acutisation de l'ostéite chronique)

L'objectif de cette étude est de corréler les différents types d'ostéite avec la biologie (en nombre de leucocytes), le succès de la chirurgie conservatrice et les amputations mineures; les données histopathologiques ont été corrélées avec les aspects en IRM correspondant à chaque type d'ostéite (80). Les résultats de l'analyse multi-variée ne retrouvent pas que le type histopathologique d'ostéite comme facteur de risque indépendant d'échec de la chirurgie conservatrice.

D'autres auteurs ont décrit des systèmes de classification de l'ostéite.

Buckholtz propose une classification basée sur les données physiopathologiques (81). Comme avec la classification proposée par Waldvogel, on n'obtient pas d'algorithmes thérapeutiques ou pronostiques.

Actuellement on ne dispose pas d'une classification exhaustive qui pourrait nous orienter vers l'alternative thérapeutique la plus appropriée pour le patient afin de diminuer le risque d'amputation et de récurrence.

Pour compenser les insuffisances des classifications proposées par Buckholtz et Waldvogel, Cierny et Mader développent une classification qui met l'accent sur les aspects de la prise en charge clinique et qui pourrait aboutir à des algorithmes thérapeutiques ciblés (82,83). Cette classification est basée sur des données anatomiques (4 stades) et sur des données physiologiques (divisées en catégories cliniques avec une morbidité qui augmente progressivement); malheureusement, cette classification qui réunit des données anatomiques et de morbidité n'a été validée que pour les atteintes des os longs; l'utilisation pour les ostéites du pied diabétique est inhabituelle. (76,83)

### 1.3.3 Etiologie

Les infections du pied diabétique sont polymicrobiennes; dans le cadre de l'ostéite on part du même principe (84), car les bactéries de l'ostéite proviennent de la flore microbienne présente dans les ulcères situés à proximité du foyer d'ostéite. Le pathogène le plus fréquemment impliqué est le *Staphylococcus aureus* (>40% des cas) (85), suivi de *S. epidermidis* (>30%), de l'*Enterococcus* spp et de *Streptococcus* spp (30%) (84). Parmi les bacilles à Gram négatif, les Entérobactéries sont les plus fréquentes (30%) (*E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* ssp et *Pseudomonas aeruginosa*) (19,86). Les bactéries anaérobies strictes sont souvent associées aux bactéries aérobies (84)(87-88). L'identification des bactéries anaérobies strictes est très dépendante des conditions de recueil du prélèvement et du mode de transport au laboratoire, ainsi que de la présence de l'ischémie et de la profondeur de la lésion (87). On retrouve plus fréquemment des cocci Gram positif anaérobie, comme par exemple *Finegoldia magna* et *Bactéroïdes* spp. (19,89)

Les bactéries commensales de la peau, considérées comme non virulentes (sauf terrain particulier et matériel prothétique), comme *S.epidermidis* et les *Corynebacteries*, retrouvées dans les prélèvements biopsiques profonds, posent le problème de leur réelle implication et d'une contamination éventuelle des prélèvements profonds (90); mais les études cliniques associant des données bactériologiques et histologiques ont montré leur rôle dans l'ostéite. (19,91)

Dans une étude de Lavery (92), une origine polymicrobienne est identifiée chez 83% des patients, avec une moyenne de 2,25 pathogènes par patient; on retrouve moins de bactéries dans les ostéites par rapport aux infections superficielles. (89)

### 1.3.4 Diagnostic

Le diagnostic positif de l'ostéite est difficile à établir.

La présence de l'ostéite augmente significativement le risque d'intervention chirurgicale, d'amputation et la durée du traitement antibiotique, ce dernier élément restant encore à préciser par des études cliniques.

L'ensemble des signes cliniques, des examens biologiques, d'imagerie et surtout les résultats de la biopsie osseuse participent au diagnostic de l'ostéite.

#### **Clinique**

La présence d'une plaie sur un pied neuropathique est déjà un signal d'alarme pour l'ostéite, car l'ostéite est présente dans 20% des infections modérées et dans 50-60% des infections sévères. (78)

Caractéristiques de la plaie associées à l'existence d'une ostéite sous-jacente (4) :

- plaie chronique persistante malgré une prise en charge correcte
- diamètre > 20 mm
- profondeur > 3 mm
- contact osseux

Une étude récente (33) sur une cohorte retrouve que les **facteurs de risque indépendants d'ostéite** sur le pied diabétique sont :

- les antécédents de plaie,
- plaies récidivantes ou multiples,
- plaie étendue aux structures sous-adjacentes

D'après les recommandations IDSA 2012 (20), le clinicien doit suspecter l'ostéite chez un patient indemne sur le plan vasculaire en cas de :

- plaie profonde
- plaie non cicatrisée après 6 semaines de traitement optimal
- os visible dans une plaie de plus de 2 cm de diamètre.

L'aspect en "saucisse" des orteils ou une mobilité inhabituelle des orteils sont suggestifs d'ostéite, mais non spécifiques. (93)

L'association des signes clinique et biologiques(par exemple une profondeur supérieure à 3 mm associée à une CRP > 3.2 mg /dl ou à une VS >60 mm/heure) pourrait éventuellement distinguer l'ostéite des infections des parties molles. (94)

Un autre élément clinique essentiel pour le diagnostic de l'ostéite est la présence du contact osseux rugueux (réalisé à travers l'ulcère par une sonde métallique stérile); quand la profondeur de l'ulcère est difficile à apprécier, la recherche du contact osseux est fortement recommandée. La présence d'un contact osseux rugueux et la visualisation de l'os dans la plaie sont des éléments en faveur d'une ostéite (20). L'absence du contact osseux n'élimine pas le diagnostic. (95)

### **Le contact osseux "rugueux"**

Il existe plusieurs études dans la littérature qui évaluent la valeur diagnostique du contact osseux (« probe to bone » ou PTB chez les anglo-saxons).(Tableau 1)

Dans l'étude de Grayson, en 1995, la présence du contact osseux rugueux chez les patients avec des plaies infectées a une valeur prédictive positive élevée (89%); ce chiffre élevée est expliqué par la sévérité des infections étudiées; d'ailleurs la prévalence de l'ostéite dans cette population "particulière" est beaucoup plus élevée que dans d'autres études réalisées sur une population "normale" de pied diabétique. (95)

Ultérieurement, Lavery étudie aussi la validité de ce test, mais sur une population différente, présentant des infections modérées. La prévalence de l'ostéite dans cette étude est beaucoup plus basse(12%)par rapport à l'étude de Grayson (95).La valeur prédictive positive du contact osseux est de 57% et la sensibilité de 87% (96). Dans leur étude, Lavery, Armstrong et all retrouvent une valeur prédictive négative très élevée, 91%, estimant que l'absence du contact osseux rugueux pourrait exclure le diagnostic d'ostéite. (96)

Malgré ces résultats, il faut rester prudent. L'absence du contact osseux rugueux n'exclut pas le diagnostic.(95)

En effet, c'est la population étudiée qui conditionne l'interprétation de ce test. Dans le groupe présentant des infections sévères où la prévalence de l'ostéite est élevée, un test positif est plus susceptible d'affirmer l'existence de l'ostéite. Au contraire, dans le groupe présentant des infections modérées, un test positif n'est pas forcément un bon indicateur pour affirmer l'ostéite. Quelle que soit la valeur de ce test pour le diagnostic, d'autres éléments d'ordre diagnostique sont nécessaires.

**Tableau 1** : La valeur du contact osseux

	% pré-test	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Grayson 1995	66	66	85	89	56
Shone 2006	24	-	-	53	85
Lavery 2007	12	87	91	57	98

Hartemann-Heurtier A, Diabet & Met 2008

## Affirmer le diagnostic de l'ostéite

T. Berendt et coll. ont proposé une définition de l'ostéite, en décrivant 4 catégories (>90% certaine, 51-90%=probable, 10-50%=possible et <10%=improbable), en regroupant des critères cliniques, biologiques, microbiologiques et d'imagerie. Ces critères sont plus souvent utilisés pour la recherche que pour la pratique clinique courante. (97) (Tableau 2)

**Tableau 2** : Critères de diagnostic pour l'ostéite

	%	Critères
Certain	> 90	Culture Biopsie Osseuse + avec Histologie + <b>ou</b> Pus intra-osseux à l'intervention <b>ou</b> Séquestre osseux au travers de la plaie <b>ou</b> Abscess intra-osseux IRMN
Probable	51-90	Os médullaire exposé <b>ou</b> Signe d'ostéite IRMN <b>ou</b> Culture BB+ sans histologie ou histologie –
Possible	10-50	Lyse corticale radio standard <b>ou</b> Oedème osseux IRMN <b>ou</b> Os cortical exposé <b>ou</b> VS>70 sans explication autre <b>ou</b> Défaut cicatrisation sur pied perfusé <b>et</b> décharge adéquate > 6 semaines ou > 2 semaines infection
Improbable	<10	Pas de signe d'infection <b>et</b> radiographie normale <b>et</b> < 2 semaines d'évolution <b>et</b> plaie superficielle <b>ou</b> IRMN normale <b>ou</b> Scintigraphie normale

T. Berendt et al. Diabetes Metab Res Rev 2008

(modifié par E. Senneville pour le Cours DUACAI 2008)



### **Diagnostic biologique (marqueurs)**

Il n'y a pas de test biologique spécifique pour le diagnostic de l'ostéite. Les marqueurs biologiques de l'inflammation ne sont pas recommandés pour affirmer le diagnostic, mais comme bilan de référence pour guider le suivi ultérieur des malades. (9)

Fleischer et al (98) retrouvent que des valeurs du CRP supérieures à 3,2 g/dl pourraient distinguer l'ostéite des infections des tissus mous.

Dans les recommandations de l'IDSA 2012, les marqueurs biologiques de l'inflammation apparaissent utiles surtout pour évaluer la guérison et l'adaptation du traitement antibiotique (72) ; par exemple, dans une étude d'observation, réalisée par Akinci, la CRP, réalisée 1 semaine après l'arrêt du traitement, a été retrouvée comme le seul marqueur prédictif indépendant associé au recours à l'amputation. (99)

L'élévation des marqueurs de l'inflammation (CRP, VS, leucocytose sanguine), sont utiles pour le diagnostic de l'infection systémique; le taux élevé de la procalcitonine fait partie actuellement des critères diagnostics d'infection bactérienne, y compris les infections du pied diabétique (72). Ceci est confirmé par 2 études prospectives qui retrouvent une association plus forte entre les taux de la procalcitonine (cutt-off 17 mg/dl ou 0.08 ng/ml) avec le diagnostic d'infection du pied diabétique que les marqueurs de l'inflammation classiques. ( 99,100)

Cependant, même dans les infections sévères, les marqueurs biologiques et les signes cliniques (comme la fièvre) ne sont présents que dans 50% des cas. Leur présence, comme on l'a vu avant, est un facteur prédictif d'échec du traitement. (101)

Dans le cadre de l'ostéite, comme entité distincte, parmi les infections du pied diabétique, l'absence de fièvre ou de marqueurs biologiques de l'inflammation n'éliminent pas le diagnostic, même en cas d'infection sévère. (72)

En conclusion, il n'y a pas de marqueur biologique spécifique pour affirmer le diagnostic d'ostéite.

La diagnostic de certitude repose sur les données microbiologiques et histologiques.

## Critères microbiologiques

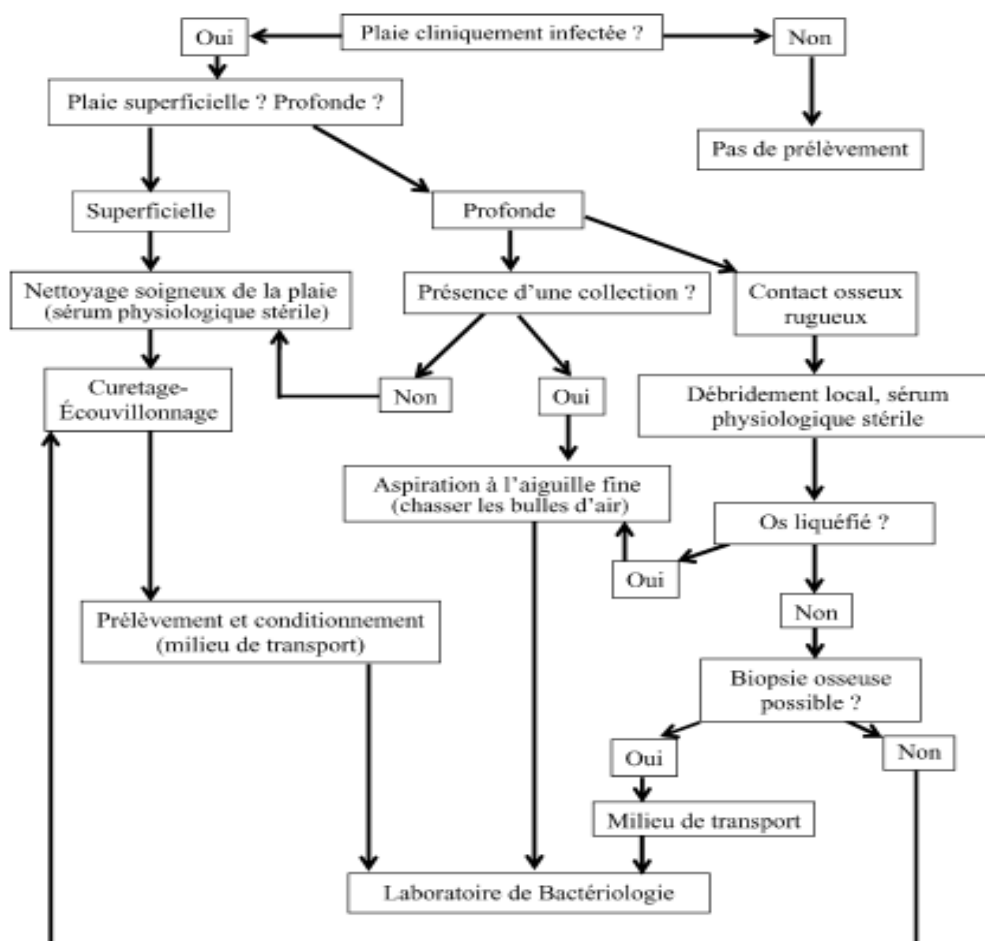
### Les prélèvements à visée microbologique

#### a) Les prélèvements superficiels

Avant tout prélèvement à visée bactériologique ou histologique, une préparation de la plaie s'impose (débridement suivi du nettoyage de la plaie avec sérum physiologique). (13)

Les recommandations de bonnes pratiques SPILF 2007 proposent un schéma des prélèvements à réaliser selon le type de situation : (13)(Figure 1)

**Figure 1 :** Schéma de prélèvement superficiel à visée bactériologique ou histologique



D'après les recommandations SPILF 2007

Ce schéma ne concerne que les lésions infectées, à partir du stade 2 de la classification de l'IWGDF. (4,13,102,103,104)

Les prélèvements superficiels sont moins fiables que les prélèvements biopsiques profonds et ne peuvent pas être utilisés pour l'adaptation du traitement antibiotique en cas d'ostéite du pied diabétique . (105,106,107,108)

Dans les études, la concordance entre prelevement superficiel et profond est en général faible, restant en dessous de 50%.(109)

Dans l'étude de Senneville et coll, la corrélation globale entre prélèvement superficiel et profond (osseux) est faible (22.5%); cette étude relève que les résultats issus de l'écouvillonnage d'une plaie adjacente à un foyer d'ostéite ne sont pas corrélés à ceux d'une biopsie osseuse transcutanée. (110)

#### b) Ponction - aspiration à l'aiguille

Les résultats obtenus par cette technique sont plus fiables que ceux par écouvillon cutané, mais ils ne sont pas corrélés non plus avec les résultats de la biopsie osseuse. (19,111)

Kessler retrouve un nombre élevé de prélèvements stériles rapporté à ce type de prélèvement. (112)

Dans l'étude conduite par Seneville et coll en 2009, la corrélation globale entre les résultats de la ponction-aspiration et la biopsie osseuse transcutanée est de 41,7% (111). Les résultats de cette étude confirment la faible sensibilité de l'examen pour le diagnostic de l'ostéite.

Au vu de ces 2 études (110), la biopsie osseuse reste la technique la plus fiable pour le diagnostic de l'ostéite. (19,111)

#### c) La biopsie osseuse

Plusieurs études cliniques retrouvent que la biopsie osseuse transcutanée reste la technique de référence pour le diagnostic de l'ostéite devant la mauvaise corrélation entre les prélèvements superficiels et profonds, même si certains auteurs retrouvent une bonne corrélation entre les 2 types de prélèvements (113); mais il faut rester circonspect, car il s'agit d'une infection mono microbienne, avec une prise en charge initiale chirurgicale. (113)

Malgré un opérateur entraîné pour le geste chirurgical, la biopsie peut être faussement négative pour plusieurs raisons: charge bactérienne faible, antibiothérapie préalable administrée, manque de précision de l'opérateur, délai important pour l'acheminement des prélèvements (19); la cause la plus fréquente de faux négatifs est l'existence d'une antibiothérapie; pour cette raison, la biopsie doit être réalisée après au moins 2 semaines de fenêtre antibiotique. (72,13)

La positivité de la culture associée aux résultats histopathologiques établit le diagnostic de certitude de l'ostéite (97); une étude réalisée sur 44 patients retrouve une fiabilité similaire entre la culture et l'histologie pour affirmer le diagnostic d'ostéite. (114)

Les nouvelles recommandations IDSA 2012 indiquent les cas pour lesquels la biopsie osseuse peut être utile : (72)

- doute diagnostique concernant l'ostéite
- données microbiologiques insuffisantes
- échec du traitement
- en prévision d'un traitement antibiotique à haut risque de sélection de résistance (exemple rifampicine ou quinolones).

Quand on envisage une prise en charge médicale de l'ostéite, la biopsie osseuse est essentielle afin d'obtenir une documentation bactériologique pour adapter le traitement antibiotique; paradoxalement, au vue des recommandations pour l'indication de la biopsie osseuse, cette technique n'est en effet recommandée que à des fins de documentation bactériologique pour toute ostéite chronique, mais pas pour celle du pied diabétique; pourtant ce sont ces patients qui sont le plus à risque de complications et pour lesquels nous n'avons pas la documentation bactériologique. (19)

Que ce soit par voie chirurgicale ou radiologique, cette technique n'a quasiment pas d'effet secondaire et il n'y a pas de différence de performance entre les 2 techniques (19); le taux de succès du traitement antibiotique basé sur les données microbiologiques biopsiques est supérieur à celui basé sur les prélèvements superficiels. Malgré tous ces avantages, la biopsie osseuse transcutanée est peu utilisée dans les centre du pied diabétique en France (19), probablement en raison des difficultés d'organisation du geste chirurgical.

d) Les hémocultures

Les hémocultures aérobies et anaérobies sont très utiles dans le cadre de sepsis. (115)(116)

e) L'Imagerie

La radiographie standard du pied est l'examen utilisé en première intention pour l'ostéite. (13)

Le **diagnostic d'ostéite est évoqué** en présence de(13,72) :

- érosions corticales
- réaction périostale
- fractures
- fragmentations osseuses
- disparition des structures articulaires sous-adjacentes à un ulcère cutané

Les limites de cet examen sont la sensibilité et la spécificité assez faibles : 54% et 68%, valeurs retrouvées dans une méta-analyse récente (117). Un autre inconvénient est le retard radio-clinique de 2 à 4 semaines. (85,118,119). Des clichés radiologiques réalisés en dynamique, à 2-4 semaines d'intervalle arrivent à augmenter la sensibilité et la spécificité de cet examen(97). En fin, une autre limitation de l'examen est la similitude avec le pied de Charcot.

La scintigraphie au Tc s'est montrée plus sensible que la radiographie, mais pas très spécifique(119) et encore moins spécifique que l'IRM (120). Les techniques les plus spécifiques sont la scintigraphie aux polynucléaires marquées et celle utilisant des anticorps antigranulocytaires (anti fragment Fab-Leucoscan)(121,122), mais elles ne peuvent être interprétées que couplées à la scintigraphie au technétium (123,124); le désavantage de ces techniques est leur complexité, la durée, la manipulation des dérivés des produits sanguins labiles et le coût. (125)

Un examen spécifique et sensible pour le diagnostic de l'ostéite de l'avant pied(126,127) ainsi que pour le diagnostic des infections des tissus mous, est l'IRM. La place de l'échographie pour diagnostiquer les abcès des parties molles et même dans le diagnostic de l'ostéite n'est pas validée en pratique courante. (128)

### 1.3.5 Prise en charge de l'ostéite

#### **Prérequis**

L'ostéite du pied diabétique est une pathologie complexe, multifactorielle, survenant sur un terrain débilisé, le tout conduisant à des complications graves et invalidantes (comme les infections récurrentes, le sepsis et les amputations). Tous ces facteurs compliquent la prise en charge de ces patients. (4,16,22,116,129,130)

La triade nosologique diabète-atteinte vasculaire-neuropathie conduit donc à l'ulcération, à l'infection et à l'amputation.

Le traitement suppose également un contrôle de l'état global de santé de ces patients pour préparer le terrain pour la prise en charge; par exemple, la découverte d'une artériopathie impose une revascularisation. (131,132)

Le contrôle de facteurs de risque suppose: (13)

- un contrôle glycémique satisfaisant
- une prise en charge nutritionnelle
- contrôle de l'insuffisance rénale
- un apport artériel satisfaisant
- le débridement de l'ulcération
- des soins locaux
- la mise en décharge de la plaie

La meilleure prise en charge dans ce contexte est multidisciplinaire et devrait se dérouler dans des centres spécialisés dans le pied diabétique. (13)

La question primordiale qui se pose pour la prise en charge ce n'est pas quelle stratégie adopter, mais quelles stratégies et pour quels patients? (133)

#### **Traitement conservateur ou chirurgical?**

Choisir l'option la plus adaptée pour le patient reste encore un débat pour les cliniciens.

L'IDSA note les indications suivantes pour le traitement médical (72):

- enjeu chirurgical non envisageable, car la perte fonctionnelle est très invalidante
- lésion vasculaire non accessible à un traitement endo-vasculaire et qui impose un traitement radical (amputation)
- infection localisée de l'avant-pied
- risque chirurgical trop important

Les arguments pour le traitement médical (19):

- évite les déformations du pied
- évite la nouvelle porte d'entrée pour un nouvel épisode d'ostéite en post-chirurgie
- taux de guérison satisfaisant entre 60 et 85% (19)

Les arguments pour l'approche chirurgicale sont (19):

- la réduction des effets secondaires de l'antibiothérapie (y compris la colite à *C. difficile*)
- la diminution de la pression de sélection de la résistance bactérienne
- la diminution des coûts
- le taux de guérison plus élevé que le traitement médical
- la diminution des coûts liés à un traitement antibiotique prolongé
- les difficultés de conduire une antibiothérapie prolongée chez un patient pour lequel le choix est limité en raison des comorbidités comme l'anémie, l'insuffisance rénale, hépatique, le traitement anticoagulant, l'épilepsie
- la non observance liée à la durée du traitement antibiotique
- l'atteinte artérielle associée

Seule une prochaine étude comparant l'approche médicale et l'approche chirurgicale pourrait nous orienter sur la prise en charge la plus adaptée pour le patient; il faudrait également arriver à décrire le profil du patient nécessitant un traitement médical ou chirurgical. (19)

### 1.3.5.1 Le traitement médical

#### **Le traitement antibiotique:**

##### Prérequis :

Le traitement antibiotique optimal nécessite la documentation microbiologique la plus fiable pour avoir la certitude des pathogènes impliqués dans le processus infectieux. (134)

L'ostéite du pied diabétique est une forme en général chronique d'infection, avec atteinte de l'os cortical, qui en analyse histologique présente des plages de nécrose et un infiltrat inflammatoire non spécifique. (135)

Le support osseux inerte favorise l'adhérence bactérienne, la production du biofilm et favorise les modifications du métabolisme bactérien (133). L'environnement bactérien est caractérisé par l'hypoxie et par une concentration protéique élevée (136), favorisant des modifications phénotypiques des bactéries (137,138) et l'immunodépression locale, qui participe elle aussi aux modifications de l'environnement bactérien.

En présence des antibiotiques le comportement bactérien est modifié, car il existe un effet de diminution de l'exposition des cibles des antibiotiques, donc l'effet bactéricide de certains antibiotiques est diminué (136,139,140); en résumant les résultats de différentes études in vitro ou chez l'animal en cas d'ostéite chronique on retrouve que la rifampicine et la clindamycine conservent pratiquement intacte leur activité antibiotique pour les infections à staphylocoques (136,139,140); pour les infections à Bacilles à Gram négatif les quinolones sont les molécules de choix. (136) (139,140)



### Le choix de l'antibiotique:

Au vue de ces données les antibiotiques de l'ostéite chronique doivent avoir (19):

- une bonne diffusion osseuse
- une efficacité sur le biofilm
- une forme de conditionnement orale et parentérale

En plus de ces éléments, le choix initiale des antibiotiques doit tenir compte des facteurs suivants (140):

- l'environnement du patient (institutionnalisé ou hospitalisé); il permet d'apprécier le risque de bactéries multi-résistantes, comme le SARM ou *S. epidermidis* résistant à la méticilline
- le type de plaie (son mécanisme, le chaussage, les morsures, les traumatismes)
- la toxicité

### L'urgence de l'administration (46):

Elle est conditionnée par la sévérité du tableau clinique, évaluée par les classes IWGDF.

Les classes 3 et 4 de la classification IWGDF bénéficient d'un traitement antibiotique probabiliste, en urgence. (46,72)

Pour les classes 2, on pourrait administrer le traitement probabiliste en urgence si (46,72):

- atteinte artérielle sévère concomitante
- risque d'inobservance au traitement

Pour les autres situations de la classe 2, une documentation microbiologique s'impose avant le traitement antibiotique. (46,72)

Les classes 1 ne nécessitent pas de traitement antibiotique, car il n'y a pas d'indication en absence de l'infection. (46,72)

En conclusion, l'ostéite sans signe de sepsis associé n'est pas une indication de traitement en urgence. (46)

## **Traitement Ambulatoire ou Hospitalier ?**

D'après les recommandations IDSA 2012 (72) l'hospitalisation est indiquée pour :

- toutes les infections sévères
- les infections modérées, mais avec des facteurs associés comme
  - l'atteinte artérielle sévère
  - l'impossibilité du maintien à domicile ou de soins adaptés
  - le non-compliance au traitement
- même les patients qui ne font pas partie de ces catégories peuvent être hospitalisés s'ils sont en cas d'échec avec le traitement ambulatoire

## **Traitement Parentéral ou Oral ?**

L'initiation du traitement de l'ostéite se fait généralement par voie parentérale, suivi d'un relais par voie orale jusqu'à la durée envisagée (difficile à établir).

Plusieurs études pharmacocinétiques ont été réalisées afin d'apprécier la concentration tissulaire de certains antibiotiques; les résultats de ces études montrent une discordance entre les niveaux tissulaires obtenus 1 heure après administration parentérale et la concentration tissulaire d'antibiotique obtenue après avoir atteint une concentration sanguine thérapeutique (86). Certains antibiotiques atteignent des concentrations tissulaires plus élevées que les concentrations plasmatiques. (86)

Ce type d'antibiotique (comme les quinolones, la clindamycine) doit être réservé pour les infections systémiques sévères ou dans l'impossibilité d'un traitement oral.(86)

Parmi les antibiotiques de la même classe, il semble préférable d'opter pour celui avec la  $C_{max}$  la plus élevée. (86)

## **Posologie**

Il faut respecter le rythme d'administration et les fortes posologies (133), afin de limiter le risque de sous-dosage.

## **Documentation microbiologique (empirique ou documentée)**

Comme on l'a vu dans les critères microbiologiques diagnostiques de l'ostéite, l'antibiothérapie de l'ostéite repose sur la documentation bactériologique fiable; à ce jour le moyen diagnostique microbiologique le plus fiable est la biopsie osseuse transcutanée. Comme la corrélation entre prélèvement superficiel et osseux est faible, on pourrait considérer l'antibiothérapie basée sur les prélèvements superficiels comme une antibiothérapie empirique.

Dans l'étude de Diamantopoulos et coll.(141), l'association clindamycine et ciprofloxacine, basée sur les résultats des prélèvements superficiels, avec de bactéries isolées sensibles à cette association montre un taux de succès inférieur dans le traitement de l'ostéite par rapport aux infections des tissus mous. (19)

### **Spectre antibactérien**

Connaître le spectre antibactérien des antibiotiques est essentiel, surtout dans le traitement empirique des infections du pied diabétique.

Le choix entre spectre large ou étroit se fait en fonction de plusieurs facteurs (86):

- la sévérité de l'infection (les infections sévères ou les infections chroniques complexes comme l'ostéite, nécessitent l'administration des antibiotiques à spectre large, le spectre étroit est réservé aux infections modérées et légères)
- le type de la plaie (orientant sur l'étiologie)
- le risque de développer des infections à bactéries multi-résistantes (antécédents d'hospitalisation, antécédents d'infections documentés au niveau du pied)
- le terrain (les antécédents de comorbidité comme l'insuffisance rénale, hépatique, l'anémie)

### **Le SARM**

Dans l'étude de Richard JL et coll (142) effectuée sur 188 patients présentant des infections sur pied diabétique dont 23% BMR, on retrouve les facteurs de risque de développer une infection à BMR; (les antécédents d'hospitalisation, la rétinopathie, la néphropathie, la plaie profonde et récurrente, le taux d'hémoglobine glyquée).

La présence de BMR ne retarde pas la cicatrisation. (143)

### Monothérapie ou non

Dans le cadre de l'ostéite nous n'initions jamais de traitement antibiotique en monothérapie, afin d'éviter l'acquisition de mutants de résistance; dans le cadre des infections à bacilles à Gram négatifs, une monothérapie par fluoroquinolone est envisageable, après une bithérapie de deux à trois semaines. (19)

### Les molécules adaptées à l'infection osseuse.

En fonction de la documentation bactériologique, les associations proposées sont (133):

Pour les infections à cocci à Gram positif:

- les molécules de choix sont la rifampicine et la clindamycine, obligatoirement associées à l'une des molécules suivantes:
- acide fusidique ou
- cotrimoxazole ou
- quinolones ou
- vancomycine, teicoplanine ou
- linezolide ou
- cyclines (doxycycline, minocycline)

Pour les infections à bacilles à Gram négatif: les molécules de choix sont les quinolones en association avec une bêtalactamine (céphalosporine de 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> génération, y compris les molécules actives sur *P. aeruginosa*)

L'efficacité du traitement antibiotique avec des molécules présentant une très bonne biodisponibilité par voie orale, comme la rifampicine, les quinolones, la clindamycine a été montrée dans trois études cliniques rapportées par Vankatesan, Senneville et Pittet (2, 144,145)

### La durée du traitement antibiotique

Une durée optimale du traitement antibiotique de l'ostéite du pied diabétique est difficile à établir, car le nombre des études cliniques sur ce sujet est très limité. (13)

Les recommandations 2012 de l'IDSA pour la durée de l'antibiothérapie de l'ostéite, prennent en compte le tissu osseux résiduel et l'os nécrotique. (72)

- en absence du tissu résiduel infecté, (par exemple en post amputation) : 2-5 jours en parentéral ou oral
- si infection des tissus mous mais os indemne : 1-3 semaines oral ou parentéral
- si tissus osseux résiduel infecté, mais non nécrotique : débiter en parentéral et switch oral pour 4-6 semaines
- en absence de chirurgie ou os nécrotique résiduel : 12 semaines (traitement initial parentéral)

Des durées beaucoup plus longues de 40+/30 semaines ont été décrites dans l'étude de Embil et coll (146), avec une rémission de 80,5%, mais associant traitement médical, amputation digitale et débridement osseux.

Les avantages d'une durée plus courte de l'antibiothérapie de l'ostéite seraient:

- la diminution de sélection des mutants résistants
- amélioration de l'observance au traitement
- diminution des effets secondaires
- diminution des coûts

La diminution de la durée du traitement antibiotique serait envisageable si l'on disposait de critères de remissions objectives bien défini; les marqueurs biologiques et les examens d'imagerie ne sont pas validés pour définir la guérison; les critères de guérison restent subjectifs, donc la décision d'arrêter un traitement antibiotique bien conduit est toujours difficile.

Les recommandations IDSA 2012 (72) regroupent les indications du traitement (durée, voie d'administration) en fonction de la sévérité de l'infection.(Tableau 3)

**Tableau 3** - Thérapie antibiotique selon la sévérité clinique – voie d'administration, durée-IDSA 2012 (72)

Site de l'infection	Sévérité	Voie d'administration	Ambulatoire/ Hospitalisation	Durée du traitement
Tissus mous	Peu sévère	Locale ou per os	Ambulatoire	1-2 semaines (jusqu'à 4 S=
	Sévérité moyenne	Oral (voir initialement parentéral)	Ambulatoire/ Hospitalisation	1-3 semaines
	Sévère	Parentéral avec relais per os	Hospitalisation avec relais ambulatoire	2-4 semaines
Os ou articulations	Sans tissu infecté résiduel	Parentéral ou per os		2-5 jours
	Aves tissu résiduel infecté (hormis l'os)	Parentéral ou per os		1-3 semaines
	Os résiduel infecté (mai viable)	Parentéral avec relais per os		4-6 semaines
	Os résiduel non viable	Parentéral avec relais per os		≥ 3 mois

Les différents schémas thérapeutiques pour l'ostéite sont indiquées dans les Recommandations de pratique clinique 2007. (13) (Annexe 6)

### 1.3.5.2 Le traitement chirurgical

Comme nous le précisons ci-dessus, la tendance actuelle de la prise en charge est une approche médico-chirurgicale, en essayant de définir au mieux la stratégie la plus adaptée pour le patient.

Les objectifs du traitement chirurgical sont multiples (86) :

- contrôler le statut vasculaire
- définir le niveau de l'amputation le plus efficace et le moins invalidant
- refaire l'architecture du pied, en réparant les déhiscences post chirurgicales

Le but du traitement chirurgical est de contrôler l'infection profonde, en drainant les collections et en excisant les tissus nécrotiques, afin de diminuer l'inoculum bactérien, condition essentielle pour l'action des antibiotiques. (86)

Les différentes approches proposées sont:

- le débridement de la plaie
- la chirurgie conservatrice
- la chirurgie radicale (amputations)
- le traitement de revascularisation

Certains auteurs (147) considèrent que les amputations mineures doivent faire parties de l'arsenal thérapeutique et non pas être considérées comme un échec au traitement conservateur; l'impotence fonctionnelle due à une décharge prolongée peut être plus invalidante qu'une amputation d'un orteil.

Dans l'étude de Ha van et coll (52,86) l'amputation dite fonctionnelle (phalange, articulation métatarso-phalangienne en regard d'une ulcération du pied réduit le délai de cicatrisation par rapport au traitement médical seul mais il s'agit d'une comparaison de cohortes historiques.

Des résultats comparables sont obtenus dans le travail de Tan et coll. (148)

L'indication d'amputation mineure ou majeure est décidée par la sévérité de l'infection. (72) Le taux d'amputation augmente également en fonction de la sévérité de l'infection, pouvant aller de 2,8 % dans les infections de gravité modeste jusqu'à 77% dans les infections sévères. (72,149)

La classification des ostéites proposée récemment par Aragon -Sanchez permet de corrélérer le degré de gravité de l'ostéite avec le taux d'amputation et la mortalité (73)

#### Le traitement local et les facteurs locaux aggravants :

- la décharge mécanique est essentielle pour diminuer le délai de cicatrisation et le risque d'infection secondaire (13,52,53,150,151)
- les pansements

#### Recommandations 2007 (13)

- pas de consensus sur le type de pansement à utiliser sur une plaie infectée du pied diabétique (152,116,153,154,155,156)
- changement quotidien
- pansement occlusif non recommandé (157)
- l'utilisation du VAC : en plus des effets antibactériens, avantage sur l'accélération de l'angiogenèse (158,159,160,161)
- l'intérêt du traitement antibiotique local - les recommandations actuelles déconseillent l'utilisation du traitement antibiotique topique (157,152,78,(162,163)
- diminuer l'œdème local est un facteur d'accélération de la cicatrisation, associé au débridement efficace de la plaie (164)
- évaluer le statut de la vaccination antitétanique même si la survenue du tétanos sur pied diabétique est rare. (165)

#### Les traitements adjuvants

Les recommandations actuelles ne montrent pas de résultats significatifs des thérapies adjuvantes, comme l'oxygénothérapie hyperbare, les facteurs de croissance, (exemple le G-CSF), l'application des larves de mouche sur les plaies infectées dans le traitement de l'ostéite.(25)



## Evolution

Les différentes études réalisées concernant la guérison, la durée d'hospitalisation le taux d'amputation, montrent des résultats similaires entre les différentes classes d'antibiotiques; les bénéfices de ces études concernant l'administration d'une antibiothérapie ciblée, la voie d'administration ou la durée du traitement sont comparables. (166)

Des études récentes recommandent une durée minimale de 12 mois afin d'évaluer les patients qui sont suivis pour une ostéite du pied diabétique, car une évaluation très précoce risque de sous-estimer le taux de récurrence. (19)

## Le succès thérapeutique (rémission/amélioration)

Le taux de rémission dans les différentes études comparées (Tableau 4) est variable (de 29 à 100%) (19). Pour comparer les taux de rémission des différentes études c'est difficile, car paradoxalement on a des classifications diagnostiques pour l'ostéite, mais pas des critères bien définis pour la rémission. (19)

**Tableau 4 :** Etudes rapportant les résultats de l'approche médicale de l'OPD (19) (146)

Auteurs (année)	N° d'épisodes d'OPD	Voie d'administration du traitement antibiotique	Antibiothérapie	Durée du traitement (semaines)	N° de rémission (%)	Durée du suivi (mois)
Wilson (1995)	2	PO	Divers	24	2 (100)	11 ; 4
Bamberger (1987)	51	IV	Divers	≥ 10	22 (52)	19±2
Nix (1987)	24	PO	Ciprofloxacine	18±18	7 (29)	≤12
Peterson (1989)	29	PO	Ciprofloxacine	12	19 (66)	12
Venkatesan (1997)	22	IV puis PO	Divers	12	17 (77)	27
Pittet (1999)	50	IV puis PO	Divers	3±3	35 (70)	24
Senneville (2001)	20	IV puis PO	Rifampicine + ofloxacine	26	13 (76)	22
Yadlapali (2002)	58	IV	Divers	6	46 (79)	12
Embil (2006)	117	PO	Divers	40±30	75 (81)	12±12

Dans une étude conduite par Senneville et col (167), la rémission est définie comme "l'absence de tout signe infectieux et/ou de survenue d'un épisode infectieux nécessitant le recours à l'antibiothérapie ou à la chirurgie sur le site biopsié ou aux rayons adjacents durant l'année suivant la fin du traitement antibiotique"; dans cette étude le seul paramètre associé à la guérison, parmi les 20 utilisés à apprécier l'évolution des ostéites traitées médicalement était l'utilisation de la biopsie osseuse. Un autre facteur qui augmente les chances de rémission est la prise en charge dans un centre spécialisé pour le pied diabétique. (19,167)

Dans l'étude d'Edelman, le paramètre associé à la guérison est l'examen de l'état artériel (168); à 6 mois on note un taux de guérison de moins de 50% (167).

Pour apprécier la guérison, il n'existe pas de marqueur biologique ou d'imagerie validés; ceci ne permet pas de définir une durée optimale pour l'antibiothérapie, en absence d'un argument objectif pour la guérison.(4,123)

### L'échec

L' IDSA suggère la conduite à tenir en cas de non réponse au traitement ou de récurrence : (72)

- évaluer la compliance au traitement
- évaluer la qualité du débridement/la décharge
- évaluer l'état artériel
- évaluer la présence des tissus nécrotiques ou des abcès profonds
- traitement inadapté
- réévaluer le diagnostic d'ostéite/repose tardive au traitement?
- problème d'identification des agents pathogènes
- problème de biodisponibilité pour les antibiotiques
- déséquilibre métabolique
- évaluer l'existence d'une lésion maligne

### Le suivi (166)

Le rythme des visites sera défini en fonction de l'évolution clinique.

Les éléments à surveiller sont :

- la clinique (évolution locale, la tolérance au traitement, l'observance, la décharge)(165)

- l'imagerie (à 1 mois, 3 mois après le début du traitement puis à définir par le clinicien) (165)

Le suivi doit être prolongé, en raison des récurrences.

#### Les facteurs prédictifs d'échec :

Dans l'étude de Pittet, les facteurs associés à l'échec dans le traitement médical des infections du pied diabétique sont (145):

- niveau élevé la créatinine sanguine
- fièvre (température supérieure à 38,5 °C)
- niveau bas de la pression transcutanée en oxygène

Dans l'enquête SIDESTEP (9)(101), les facteurs de risque indépendants prédictifs d'échec sont:

- la sévérité de la plaie (UT 2 et 3)
- la leucocytose (moyenne 9777/mm<sup>3</sup> dans le groupe échec versus 7933/mm<sup>3</sup> dans le groupe succès.
- Les autres facteurs prédictifs d'échec sont les valeurs supérieures à 9.1 de la CRP et une VS supérieure à 54.4 (9,101).

Le SARM a aussi été retrouvé comme facteur prédictif d'échec, comme le montrent les résultats d'une méta-analyse réalisée sur les données de 18 études randomisées. (169)

Dans l'étude de cohorte OPIDIA, (170) sur la prise en charge des patients diabétiques hospitalisés pour infection du pied, l'analyse multi-variée retrouve que le risque d'amputation survenue dans l'année suivant la sortie de l'hospitalisation est déterminé par la sévérité de la plaie (classe D ou C de l'UT et par la présence de l'ostéite) (19); la présence de BMR n'accroît pas ce risque.(19)

#### La prévention

Le but de la prévention est de diminuer la survenue des ulcérations du pied diabétique (13,171,172,173), en dépistant les patients à risque podologique. (174)

Les actions de prévention à mettre en œuvre sont:

- l'éducation des patients (examen régulier des pieds) et de l'entourage.(175,176)
- les soins de pédicurie (ongles et ablation de l'hyperkératose).(13,177,178)
- chaussage de qualité, avec utilisation des orthèses adaptées.(179,180,181)
- la chirurgie correctrice des déformations du pied (diminution de la pression plantaire) (182,183) reste controversée. (13)

## 2.MATERIELS ET METHODES

---

### 2.1 Population étudiée

40 patients présentant une ostéite du pied diabétique ont été randomisés; le recrutement des patients provient de 5 hôpitaux régionaux (Arras, Béthune, Douai, Lens et Tourcoing).

Pour être éligible le patient devait remplir tous les critères d'inclusion et ne présenter aucun critère d'exclusion.

#### 2.1.1 Critères d'inclusion

- patient âgé de 18 à 80 ans
- diabète sucré (définition OMS)
- ostéite du pied :
  - compliquant une plaie chronique (> 4 semaines)
  - sans dermo-hypodermite concomitante
  - ne nécessitant pas le recours à la chirurgie d'emblée du fait des lésions ostéo-articulaires (poly-fragmentation osseuse, destruction articulaire)
  - concernant un seul rayon ostéo-articulaire de l'avant pied :
    - métatarse hors base
    - articulation métatarso-phalangienne
    - 1<sup>ère</sup> phalange
  - documentée par des images évocatrices d'ostéite sur :
    - la radiographie standard, ou
    - une IRMN, ou
    - une scintigraphie osseuse (Ga/Te, leucocytes marqués ou Leukoscan<sup>®</sup>)
  - microbiologiquement documentée par une biopsie osseuse
- deux pouls artériels distaux normalement palpables, ou en l'absence d'un pouls, une pression transcutanée d'oxygène (TPCO<sub>2</sub>) > 30 mmHg ou un index de pression (IPS) cheville/bras > 0.9

- clairance de la créatinine > 30 ml/min
- hémoglobine glyquée HbA<sub>1</sub>C < 12 % datant de moins de 2 mois
- sujet ayant donné son consentement éclairé par écrit
- absence d'antibiothérapie dans les 2 semaines précédant l'inclusion dans la présente étude
- décharge effective réalisable

### 2.1.2 Critères de non inclusion

- atteinte concomitante de plusieurs rayons osseux
- contre-indication à la réalisation d'une biopsie osseuse,
- contre-indication à la mise en décharge de la plaie par chaussure de décharge, botte plâtrée, ou autre moyen contraignant (amputation majeure de l'autre membre, instabilité sévère à la marche, allergie aux protéines de bas poids moléculaire, psychose)
- hépatopathie définie par une cytolysse supérieure à 3 fois la normale ou une insuffisance hépatocellulaire (définie biologiquement par : une diminution du taux de facteur V, un allongement du temps de Quick, une diminution de la concentration sérique de l'albumine, et une augmentation de la concentration sérique de la bilirubine)
- immunodépression, corticothérapie au long cours
- pied de Charcot homolatéral à l'ostéite
- toute maladie ou comportement ou contexte psychosocial rendant l'exécution du protocole ou l'interprétation des résultats difficiles
- grossesse
- intolérance connue contre-indiquant les fluoroquinolones, la rifampicine, les macrolides apparentés, l'acide fusidique ou le triméthoprime-sulfaméthoxazole
- gangrène au moment de la prise en charge
- traitement en cours par radiothérapie et/ou chimiothérapie pour néoplasie

## 2.2 Prélèvements

Pour être retenue dans l'analyse, l'ostéite doit être documentée microbiologiquement et histologiquement par l'étude d'un fragment osseux obtenu par biopsie osseuse. Il s'agit d'une ponction-biopsie transcutanée radiologique ou chirurgicale réalisée à distance de la lésion (minimum 20 mm) pour éviter la contamination des prélèvements par la flore résidente et/ou transitaire. (110,112)

Deux fragments osseux sont prélevés, l'un mis en culture dans un pot stérile ou dans un milieu de transport standard immédiatement amené au laboratoire de bactériologie où les milieux sont mis en culture pour une durée de 5 jours pour les bactéries aérobies, et de 2 semaines pour les bactéries anaérobies, l'autre dans un milieu adapté pour acheminement au laboratoire pour analyse anatomo-pathologique à la recherche de signes en faveur d'une ostéite.

En cas de plaie, un prélèvement superficiel (écouvillon) de la plaie et si possible une aspiration à la seringue a été réalisé. (112)

En cas de sepsis des hémocultures ont été réalisées .



## 2.3 Schémas thérapeutiques

Une antibiothérapie adaptée aux données de la culture des prélèvements osseux est débutée une fois que les résultats définitifs de la culture des prélèvements osseux sont disponibles. Une antibiothérapie probabiliste peut être débutée après la réalisation de la biopsie osseuse si le clinicien le juge utile.

La durée programmée du traitement antibiotique est randomisée 6 versus 12 semaines (randomisation 1/1).

Afin d'harmoniser les traitements antibiotiques administrés aux patients de l'étude, une fiche comprenant les caractéristiques du patient et les données microbiologiques a été adressée par l'investigateur au centre hospitalier de Tourcoing (Service Régional Universitaire des Maladies Infectieuses et du Voyageur) qui envoyait en retour une proposition de traitement antibiotique

En l'absence de contre-indication classique (données Vidal), il est proposé systématiquement aux patients retenus pour l'étude :

- en cas d'infection à bactérie(s) à Gram positif (staphylocoques, streptocoques, entérocoques, corynébactéries, *Propionibacterium* sp.): une association comprenant la rifampicine et une autre molécule active selon les données de l'antibiogramme en privilégiant, dans la mesure du possible, l'ofloxacine ou la lévofloxacine. Lorsque la rifampicine ne peut être utilisée (intolérance ou résistance bactérienne), toute autre association comprenant 2 molécules actives est proposée et laissée au choix du clinicien.
- en cas d'infection à bactérie(s) à Gram négatif (entérobactéries, *Pseudomonas* sp.): une association comprenant la ciprofloxacine et une autre molécule active selon les données de l'antibiogramme en privilégiant, dans la mesure du possible, la ceftazidime. Cette association est administrée pendant 3 semaines à la suite de quoi, la ciprofloxacine est poursuivie en monothérapie. Lorsque la ciprofloxacine ne peut pas être utilisée (intolérance ou résistance), la ceftazidime est prescrite en monothérapie. Si la ceftazidime ne peut être utilisée (intolérance ou résistance), une autre molécule sera choisie par le clinicien.
- en cas de difficultés d'envisager une antibiothérapie, le centre investigateur a pris contact avec le centre de Tourcoing.

En fonction de la survenue d'effets secondaires ou d'autres événements empêchant la poursuite du traitement de première intention, toute autre association voire monothérapie est laissée au libre choix du clinicien avec éventuelle discussion avec le Service des Maladies Infectieuses de Tourcoing.

La posologie des principaux antibiotiques utilisés chez les patients du groupe schéma type « ostéite chronique » sont :

- rifampicine (Rifadine, Rimactan) : 10 mg/kg/12h à jeun sans dépasser 900 mg/12h
- ofloxacine (Oflocet) : 400 mg /12h
- lévofloxacine (Tavanic) : 750 mg en une prise par jour
- acide fusidique (Fucidine) : 500 mg /8h à prendre au milieu du repas
- clindamycine (Dalacine) : 600-900 mg/8h
- pristinamycine (Pyostacine) : 1g/8h
- téicoplanine (Targocid): 10mg/kg/12h pendant 6 jours, puis relais en monothérapie lorsque les concentrations sériques sont situées entre 25 et 35 mg/l
- ceftazidime (Fortum): 2g/8h-12h (/8h en cas d'infection à *Pseudomonas* spp., /12h pour les autres bacilles à Gram négatif)
- ciprofloxacine (Ciflox): 400mg /8-12h (/8h en cas d'infection à *Pseudomonas* spp., /12h pour les autres bacilles à Gram négatif) ; relais oral : 750mg-1gr/12h (1gr en cas d'infection à *Pseudomonas* spp., 750mg pour les autres bacilles à Gram négatif)
- triméthoprim-sulfaméthoxazole : sous sa forme Bactrim Forte : 1cp/8h si moins de 80 kg ; 1cp + 1/2cp /8h si plus de 80 kg.

La voie d'administration des antibiotiques disposant à la fois d'une voie orale et parentérale est laissée au choix du clinicien, de même que la durée du traitement par voie parentérale, le cas échéant. Afin d'harmoniser les traitements antibiotiques administrés aux patients de l'étude, une fiche comprenant les caractéristiques du patient et les données microbiologiques a été adressée par l'investigateur au centre hospitalier de Tourcoing (Service Régional Universitaire des Maladies Infectieuses et du Voyageur) qui envoyait en retour une proposition de traitement antibiotique.

## 2.4 Déroulement de l'étude

### Chronologie et contenu des visites

#### **Visite de pré-inclusion** :

- vérification des critères d'inclusion et de non inclusion
- caractéristiques patient, plaie, imagerie, microbiologie
- consentement écrit après présentation de l'étude et remise de la notice d'information

#### **Visite d'inclusion J0** :

- début du traitement antibiotique (dans les 15 jours suivant la biopsie osseuse)

#### **Consultations de suivi** :

- J42+/-3 et J84+/-5 après le début du traitement antibiotique et J63 +/- 4 (pour les patients du groupe 6 semaines)
- un bilan biologique comprenant NF-plaquettes, ASAT/ALAT, urée, créatinine , CRP a été réalisé tous les 15 jours durant la phase de traitement antibiotique.
- une radiographie face-profil du pied infecté a été réalisée pour tous les patients avec la recherche par examen comparatif avec les clichés antérieurs de l'inclusion de la stabilité des lésions osseuses (absence de diffusion de l'ostéite) et de l'absence de récurrence locale de l'ostéite (aggravation des lésions osseuses sur le site de l'ostéite initiale)
- à chaque visite de suivi, une évaluation de la plaie initiale a été réalisée (2 plus grands diamètres, profondeur, contact osseux, présence de pus, signes d'inflammation péri-lésionnelle et systémiques permettant la gradation dans la classification de l'IWGFD-annexe2)
- en cas de diffusion de l'ostéite initiale, ou de récurrence de l'ostéite au niveau du site initial dans les 12 mois suivant la cicatrisation, le traitement a été considéré comme un échec. La prise en charge thérapeutique ultérieure a été laissée à l'appréciation de l'investigateur du centre concerné
- en cas d'évolution locale défavorable (augmentation de la taille de la plaie, reprise ou aggravation des signes inflammatoires) un nouveau prélèvement

bactériologique et une radiographie standard ont été prescrits afin d'adapter le traitement

- la mise en décharge de la plaie a été interrompue lorsque l'épithélialisation avait été jugée comme complète (date de cicatrisation) et relayée par un dispositif médical adapté
- Evaluation de la compliance aux consignes de mise en décharge du pied (observance complète  $\geq 80$  % du temps de décharge proposée, incomplète  $< 80$  %  $\geq 20$  %, et nulle  $< 20$  %)
- Durant la période de suivi, le nombre et la durée des hospitalisations motivées par un épisode infectieux au site initial et le type de chirurgie le cas échéant ont été notés

#### **Contrôle 6 mois après la fin du traitement antibiotique**

- consultation physique, évaluation de l'existence ou non d'épisodes de récurrences infectieuses au site initial, et réalisation d'une radiographie de contrôle du foyer d'ostéite initial.

#### **Contrôle 9 mois après la fin du traitement antibiotique**

- consultation physique, évaluation de l'existence ou non d'épisodes de récurrences infectieuses au site initial, et réalisation d'une radiographie de contrôle du foyer d'ostéite initial.

#### **Contrôle 12 mois après la fin du traitement antibiotique**

- consultation physique, évaluation de l'existence ou non d'épisodes de récurrences infectieuses au site initial, et réalisation d'une radiographie de contrôle du foyer d'ostéite initial.

#### **Remarques :**

Pour les patients dont la plaie n'est pas cicatrisée à la fin du traitement antibiotique, une surveillance mensuelle de l'évolution de la cicatrisation (dimension, état de la ré-épithélialisation) a été assurée par le centre investigateur.

## 2.5 Actes, examens et prélèvements

Mise en place d'un moyen de mise en décharge le plus adapté au patient (à la discrétion de l'investigateur du centre) selon les habitudes des centres.

Les 3 types de moyens de décharge utilisables sont :

- la botte en résine fenêtrée,
- la chaussure « Ransart »,
- la chaussure « de Barouk ».

Les soins quotidiens de la plaie ont été réalisés par une infirmière selon les pratiques habituelles des centres, jusqu'à cicatrisation.

## 2.6 Objectifs de l'étude

### 2.6.1 Hypothèse testée

L'hypothèse testée est que le traitement antibiotique des ostéites secondaires à une plaie du pied diabétique neuropathique ne relevant pas d'emblée d'une chirurgie de résection osseuse, maintenu durant 6 semaines donnent des résultats non inférieurs à 12 semaines de traitement. L'appréciation du taux de succès au terme du traitement a été faite sur :

- l'absence de diffusion locale de l'ostéite
- l'obtention et le délai de cicatrisation de la plaie
- l'absence de récurrence locale de l'ostéite (rayon initial et rayons adjacents) dans les 12 mois de la période de suivi post-fin de traitement

### 2.6.2 Objectif principal

Comparer le taux de succès thérapeutique de l'ostéite secondaire à une plaie du pied diabétique, obtenu soit par un traitement antibiotique de 6 semaines, soit par 12 semaines.

Le succès thérapeutique est évalué à la fin de la période de suivi post-fin de traitement antibiotique de 12 mois et défini par l'association :

- d'une cicatrisation complète et persistante (> 4 semaines consécutives) de la plaie initiale en regard de l'ostéite (si présente à l'inclusion)
- de l'absence de récurrence de l'infection au site initial (ayant motivé la réalisation d'une antibiothérapie en présence de signes d'infection de la plaie)
- de l'absence d'aggravation visible de l'aspect radiologique jugé sur la comparaison entre les clichés à l'inclusion et ceux réalisés à la fin du traitement antibiotique)
- de l'absence de chirurgie de résection osseuse ou d'amputation sur le site osseux initial pendant cette période.

### 2.6.3 Objectifs secondaires

Comparer :

- le taux d'obtention de cicatrisation des plaies,
- le délai de cicatrisation des plaies,
- le taux d'amputation mineure,
- le taux d'amputation majeure
- le taux de récurrence d'une plaie sur le même pied, au niveau du site initial (y compris rayons adjacents)

## 2.7 L'analyse statistique

Les données ont été recueillies d'une manière prospective à partir d'une fiche établie selon les objectifs de l'étude.

La randomisation a été centralisée (table de hasard), de type 1/1.

Les données ont ensuite été saisies dans un tableau Excel<sup>®</sup>, puis stockées dans un logiciel gestionnaire de base de données (Access).

L'analyse statistique a été réalisée avec STATA version 12 et les représentations graphiques avec MATHEMATICA 8. Les tests utilisés pour comparer les variables étaient : le test de Chi<sup>2</sup> pour les variables qualitatives, l'analyse des moyennes par le test de Student pour les variables quantitatives. Les données temporelles ont été analysées par une méthode de survie, avec des représentations graphiques Kaplan-Meier et éventuellement test du log-rank.

On a exclu de l'analyse tout patient qui aura reçu un traitement antibiotique par voie générale, actif sur le(s) pathogène(s) identifié(s) dans la culture osseuse et qui allongerait la durée du traitement antibiotique de plus de 6 jours pour les patients du groupe 6 semaines et de plus de 12 jours pour les patients du groupe 12 semaines.

### **Calendrier de l'étude :**

Date de début : janvier 2007

Période d'inclusion des patients : 24 mois

Durée du suivi pour un patient : 12 mois

Le protocole de cet essai, le formulaire d'information aux patients et le formulaire de consentement ont reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) du Nord le 1<sup>er</sup> février 2007.

L'autorisation d'essai clinique a été accordée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) le 15 mars 2007.



## 3. RESULTATS

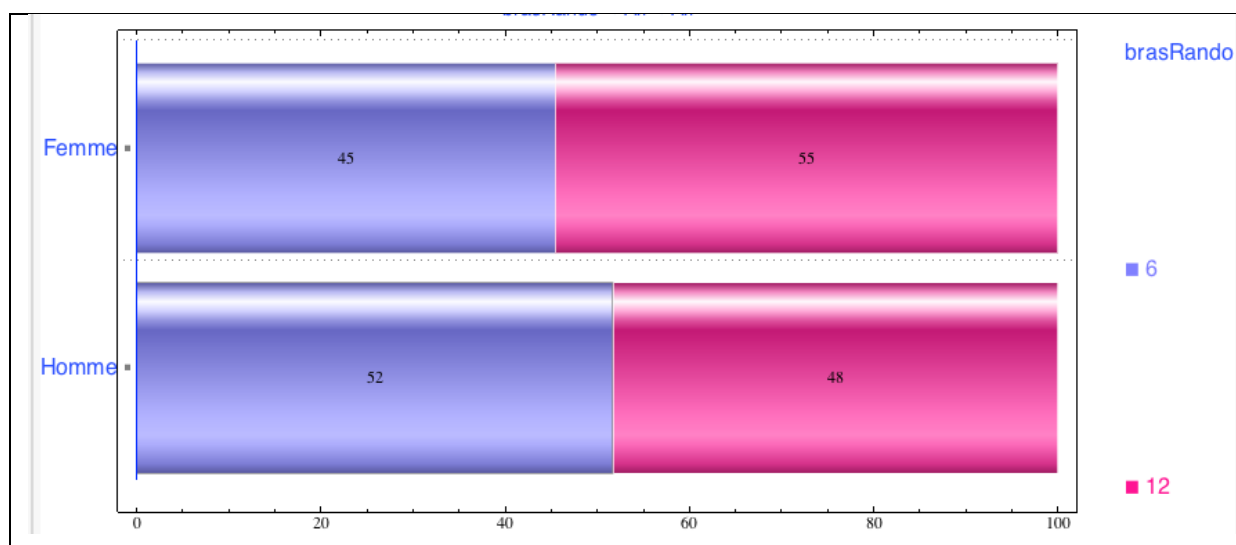
### 3.1 Population

40 patients ayant eu une infection osseuse du pied diabétique ont été inclus dans l'étude. Un patient est décédé pendant la durée de l'étude; la cause du décès n'est pas liée à l'infection osseuse. Il n'y a pas eu de patient perdu de vue.

#### 3.1.1 Le sexe

Le sex-ratio est de 11 femmes (28%) pour 29 hommes (72%). La distribution selon le sexe entre les deux groupes « durée de traitement » (6 versus 12 semaines) est homogène; il n'y a pas de différence significative les deux groupes.

**Figure 2** - Répartition par sexe dans les deux groupes (6 et 12 semaines) (%)



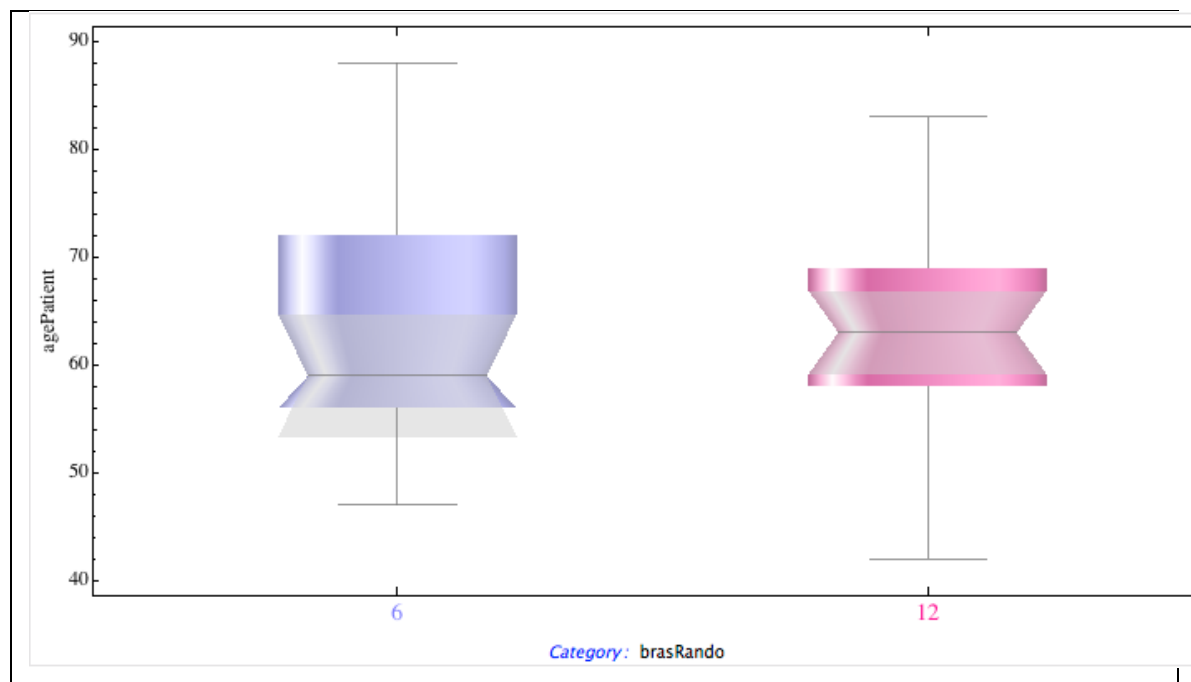
**Tableau 5** - Répartition par sexe dans les deux groupes (6 et 12 semaines)

Groupe randomisation/sexe	Homme	Femme	Total
6	15 (75%)	5 (25%)	20(100%)
12	14(70%)	6 (30%)	20(100%)
<b>Total</b>	<b>29(72.5)</b>	<b>11(27.5%)</b>	<b>40(100%)</b>

### 3.1.2 L'âge

L'âge moyenne est de 64.2 ans; les médianes d'âge sont de 59 (groupe 6 semaines) et 63 ans (groupe 12 semaines); selon les test de Student , on ne note pas de différence significative entre les moyennes d'âges des 2 groupes.

**Figure 3** - Les médianes d'âge selon les groupes 6 /12

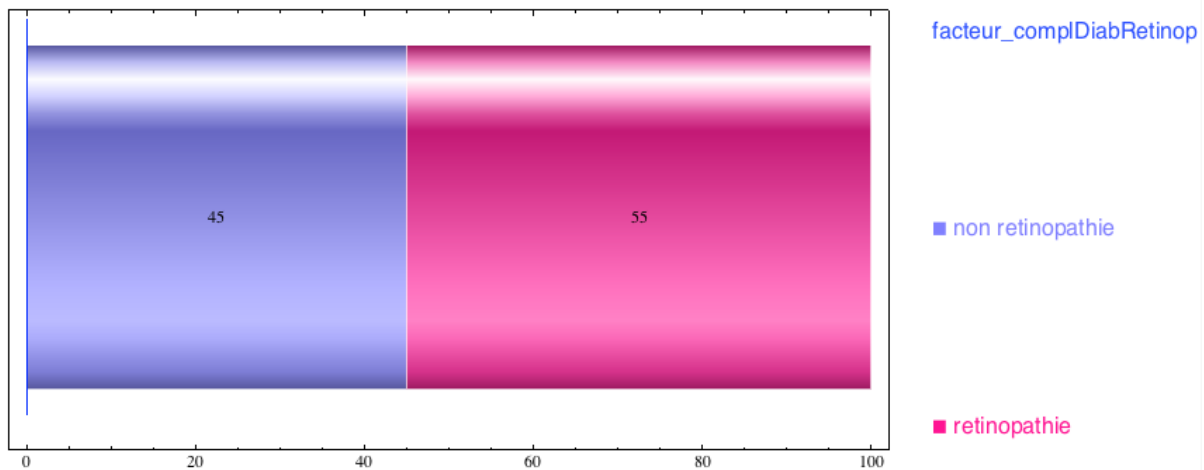


### 3.1.3 Complications du diabète

#### 3.1.3.1 Rétinopathie

22 patients (55%) sont atteints, dont 9 dans le groupe 6 et 13 dans le groupe 12; la répartition dans les deux groupes ne montre pas de différence significative ( $p=0,204$ )

**Figure 4** - Complication du diabète-rétinopathie (%)



#### 3.1.3.2 Néphropathie

La moitié de l'effectif de l'étude présente une néphropathie diabétique, 1 sur 40 est dialysés; la répartition est parfaitement symétrique entre les 2 groupes (10 patients dans le groupe 6 et 10 dans le groupe 12).

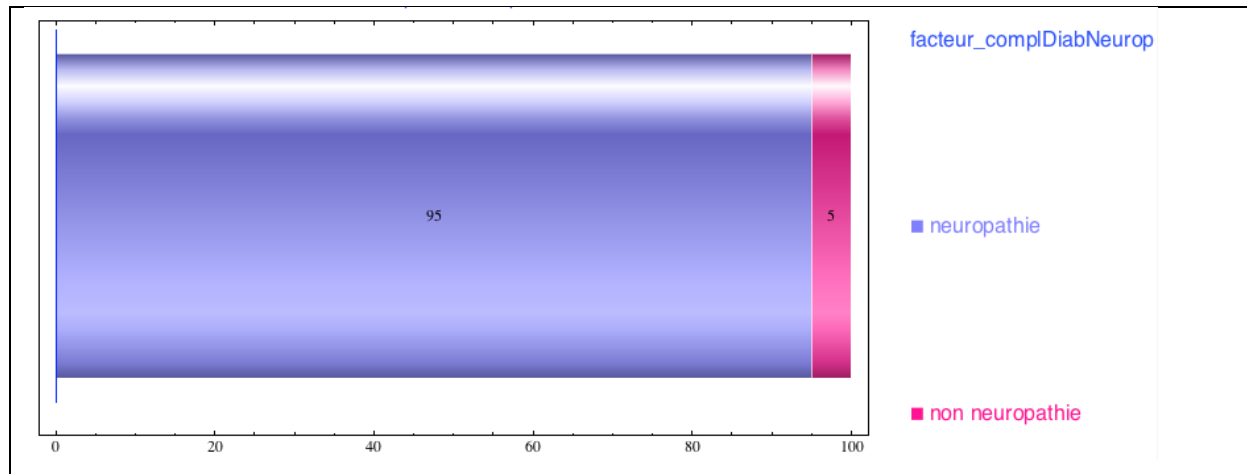
**Tableau 6** - Complication du diabète - néphropathie

Groupe randomisation	Néphropathie	Non néphropathie	Total
6	10	10	20
12	10	10	20
Total	20	20	40

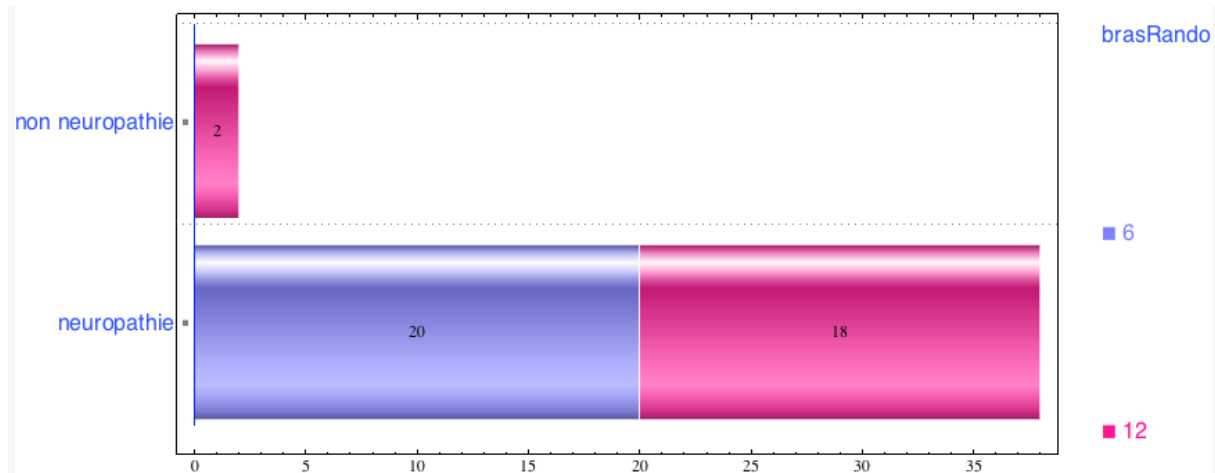
### 3.1.3.3 Neuropathie diabétique

Parmi les 40 patients étudiés, seulement 2 patients ne sont pas atteints de neuropathie (5%); tous les patients du groupe 6 (20 patients) sont atteints; les deux groupes du traitement sont comparables, la différence est non significative ( $p=0,147$ ).

**Figure 5 - Complication du Diabète - neuropathie (%)**



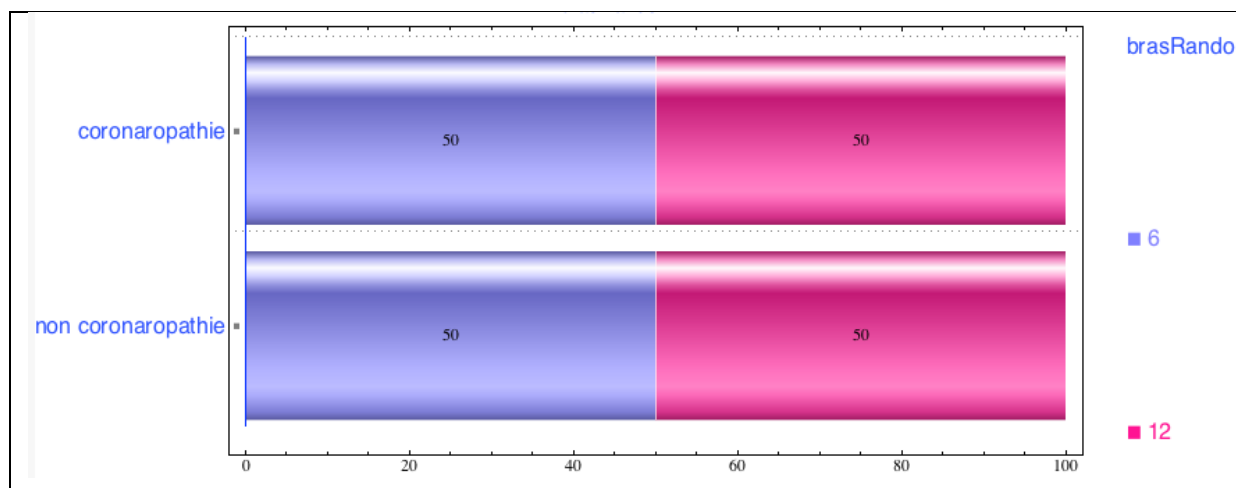
**Figure 6 - Complication du Diabète – Neuropathie (distribution par groupe)(nombre)**



### 3.1.3.4 Coronaropathie

10 patients (25%) ont des antécédents de cardiopathie ischémique, avec ou sans épisode d'infarctus du myocarde; la distribution entre les 2 groupes est symétrique, avec 5 patients par groupe.

**Figure 7 - Complication du Diabète - coronaropathie (%)**



### 3.1.3.5 L'atteinte vasculaire

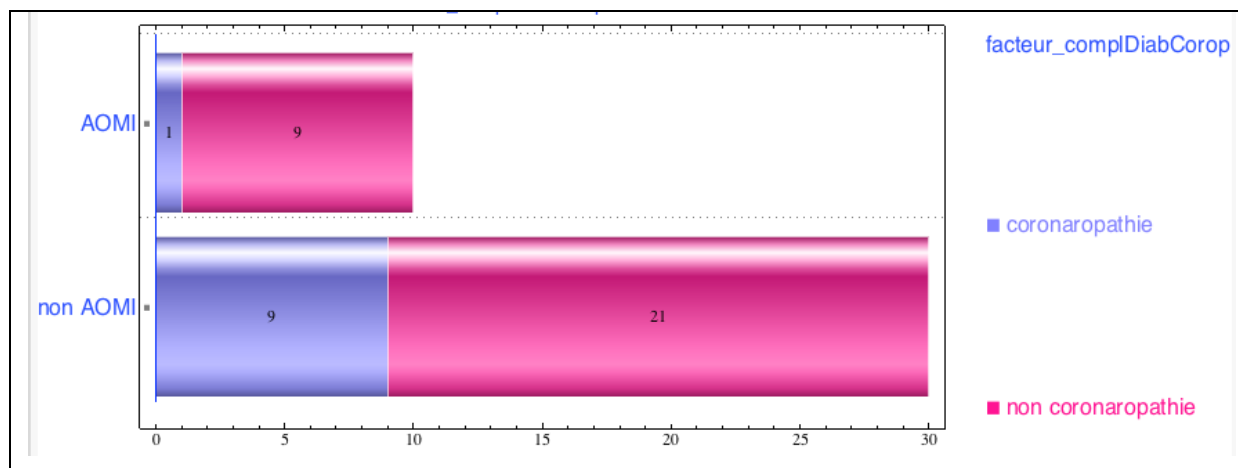
- l'AOMI, tout stades confondus, concerne 10 patients sur 40 (25%); dont 5 dans le groupe 6 et 5 dans le groupe 12.
- les antécédents d'amputation (majeure ou mineure) concernent 9 patients sur 40 (22.5%), dont 5 dans le groupe 6; parmi les 9 patients amputés, 5 présentent une AOMI.
- on note 2 gestes de revascularisation, dont 1 dans le groupe 6 et 1 dans le groupe 12.

**Tableau 7 - Complications du Diabète – amputation (%)**

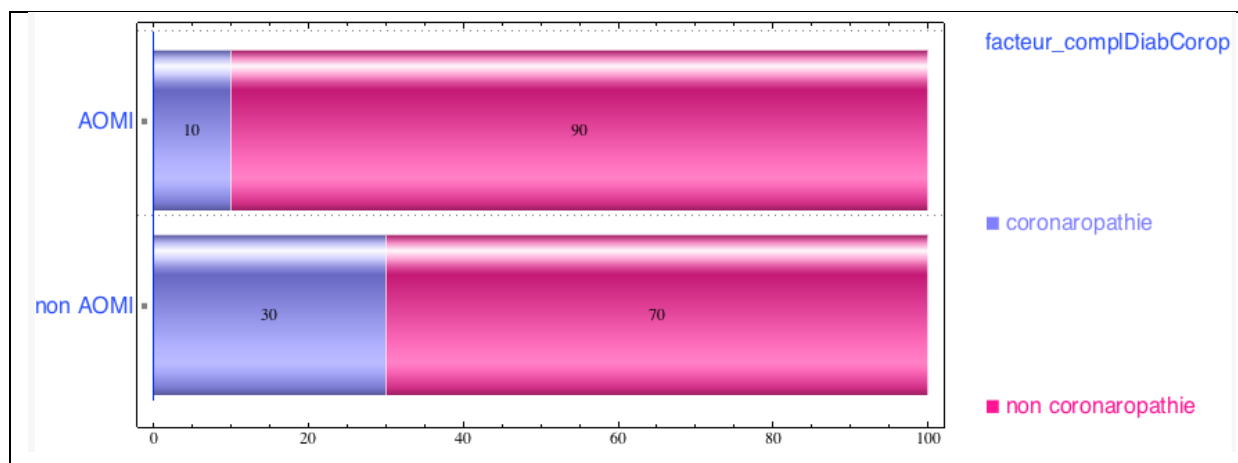
Groupe randomisation	Amputation	Non Amputation	Total
6	5 (25%)	15 (75%)	20 (100%)
12	4 (20%)	16 (80%)	20 (100%)
<b>Total</b>	9 (22.5)	31 (78.5%)	40 100%)

### 3.1.3.6 Corrélation AOMI – coronaropathie

**Figure 8** - Association AOMI – Coronaropathie (nombre)



**Figure 9** - Association AOMI – Coronaropathie (%)



Parmi les 10 patients présentant une AOMI, 1 seul patient a une cardiopathie ischémique et parmi les 30 patients non diagnostiqués avec une AOMI, 21 ne présentent pas de coronaropathie.

### 3.1.3.7 La dénutrition

8 patients sont porteurs de signes biologiques de dénutrition (20%) (albumine<30g/dl), 3 dans le groupe 6 et 5 dans le groupe 12 semaines , (la différence entre les deux groupes n'est pas significative, p=0,429)

**Tableau 8** – Complications du diabète – Dénutrition

<b>Groupe randomisation/dénutrition</b>	<b>Dénutris</b>	<b>Non dénutris</b>	<b>Total</b>
<b>6</b>	3 (15%)	17 (85%)	20
<b>12</b>	5 (25%)	15 (75%)	20
<b>Total</b>	8 (20%)	32 (80%)	40

### 3.1.3.8 La durée du diabète

28 patients inclus dans l'étude(70%) présentaient un diabète depuis plus de 10 ans; la distribution entre les 2 groupe est symétrique (14 dans chaque groupe)

## 3.2 Diagnostic

### 3.2.1 Clinique

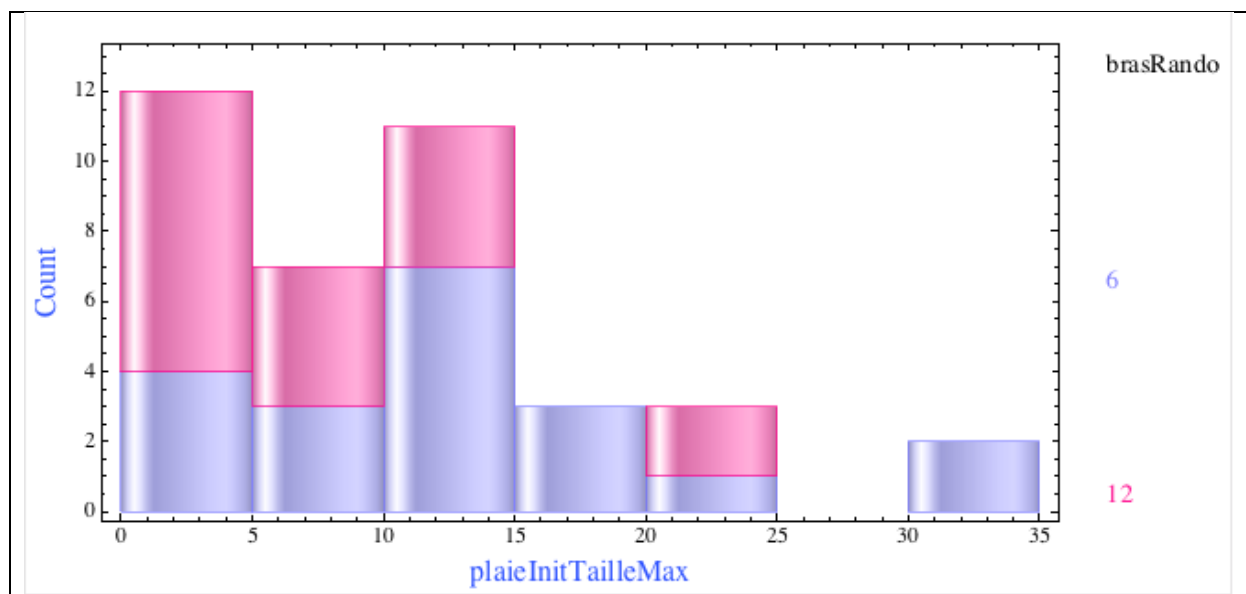
**3.2.1.1 Fièvre:** 4 patients(10%) présentaient de la fièvre au moment de l'inclusion.

**3.2.1.2 Sepsis:** 2 sepsis ont été diagnostiqués à l'inclusion ,1 dans le groupe 6 semaines et l'autre dans le groupe 12 semaines - les bactéries retrouvées dans les hémocultures sont ceux retrouvées également dans la biopsie osseuse.

#### 3.2.1.3 La plaie

- **Dimensions :** 6 patients sur 40 (3 dans chaque groupe) ont eu des plaies avec une des dimensions (longueur ou largeur) supérieure à 20 mm ; la taille moyenne de la plaie dans les 2 groupe était de 10 mm; en comparant les médianes des tailles de la plaie pour les 2 groupes, on ne note pas de différence significative ( $P=0,16$ )

**Figure 10** – Dimensions de la plaie



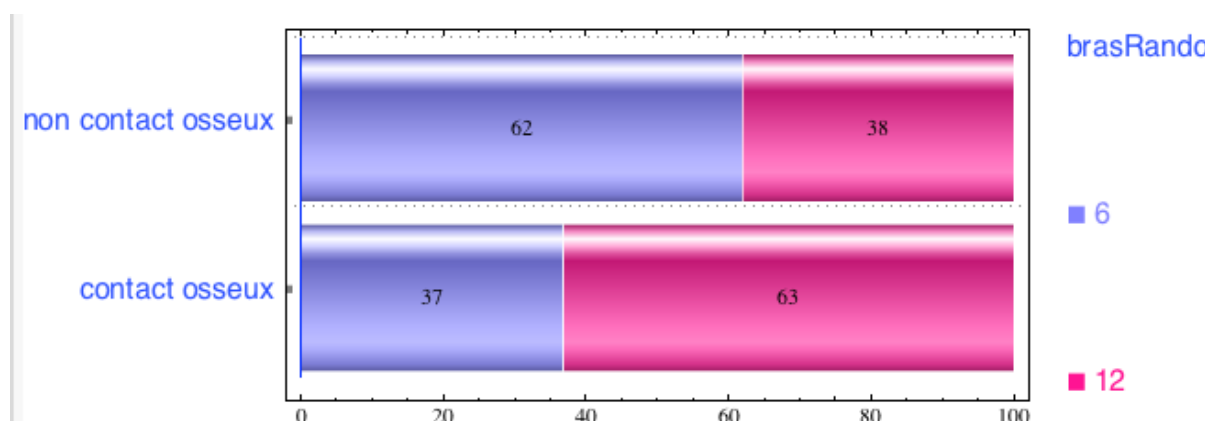


- Contact osseux rugueux - 19 patients (48%) ont eu des plaies pour lesquelles on a objectivé un contact osseux rugueux, dont 12 patients dans le groupe 12 ; le test de chi 2 ne montre pas de différence significative entre les 2 groupes. (P=0,113)

**Tableau 9** - Présence d'un contact osseux rugueux au niveau de la plaie

Groupe	Contact osseux rugueux	Non contact osseux rugueux	Total
6	7 (35%)	13 (65%)	20 (100%)
12	12 (12%)	8 (40%)	20 (100%)
<b>Total</b>	19 (47,5%)	21 (52,5%)	40 (100%)

**Figure 11** - Présence d'un contact osseux rugueux au niveau de la plaie(%)



- Classification de la plaie

Selon la classification UT, la majorité des patients (24 sur 40) sont dans la classe 3 (atteint au-delà des structures cutanées); il y a un seul patient dans la classe 3 C (atteinte ischémique uniquement). La répartition entre les 2 groupes est homogène. (Tableau 10)

**Tableau 10** – La répartition des plaies selon la classification UT

Groupe/Classe UT	1A	1B	2B	3A	3B	3C	Total
6	1(5%)	6(30%)	2(10%)	2(10%)	8(40%)	1(5%)	20(100%)
12	2(10%)	4(20%)	1(5%)	3(15%)	10(50%)	0(0%)	20(100%)
<b>Total</b>	3(7,5%)	10(25%)	3(7,5%)	5(12,5%)	18(45%)	1(2,5%)	40(100%)

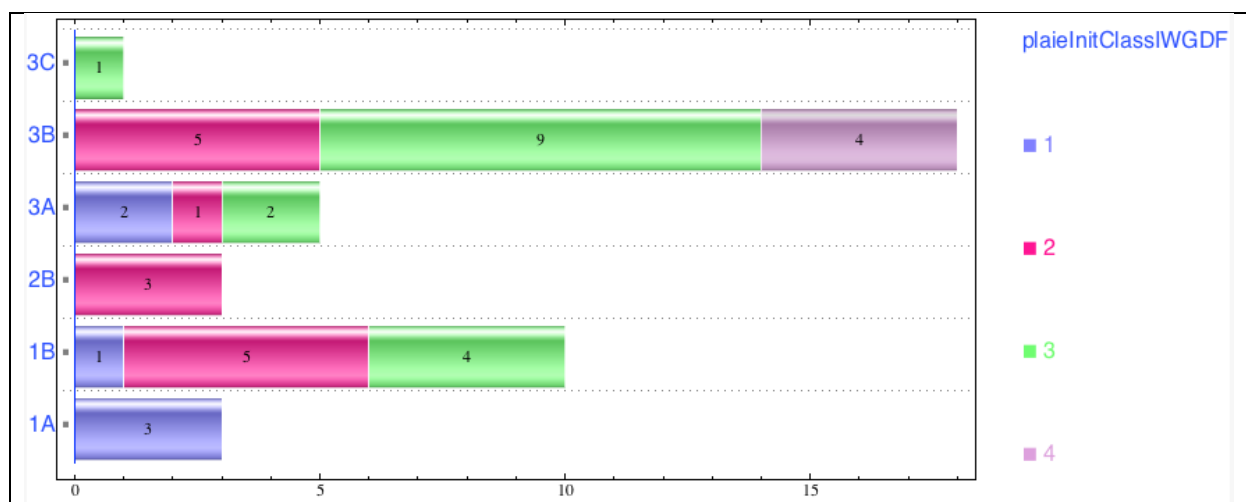
Selon la classification IGWDF, la répartition entre les classes se fait comme suit :

- 6 patients en classe1 (15%)
- 14 en classe 2 (35%)
- 16 en classe3 (40%)
- 4 en classe 4 (10%)

La répartition entre les différentes classes est strictement identique.

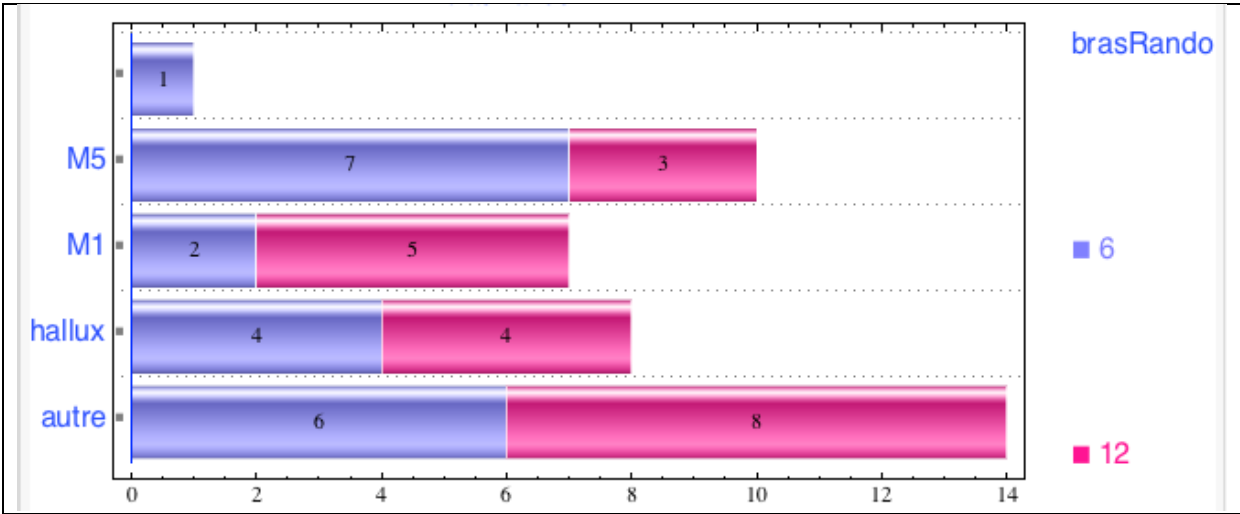
En ce qui concerne la comparaison entre les 2 classifications, elles ne sont pas superposables, car les critères de classifications ne sont pas identiques.

**Figure 12** – La répartition des plaies entre les différentes classes



- Localisation de la plaie - selon la localisation nous distinguons 4 catégories :
  - hallux : 8 patients (21%)
  - premier métatarsien: 7 patients (18%)
  - cinquième métatarsien : 10 (25%)
  - autre (orteils , métatarsiens): 14 patients(36%)
  - absence de plaie : 1 patient (2,5%)

**Figure 13** – La distribution des plaies entre les deux groupe selon la localisation



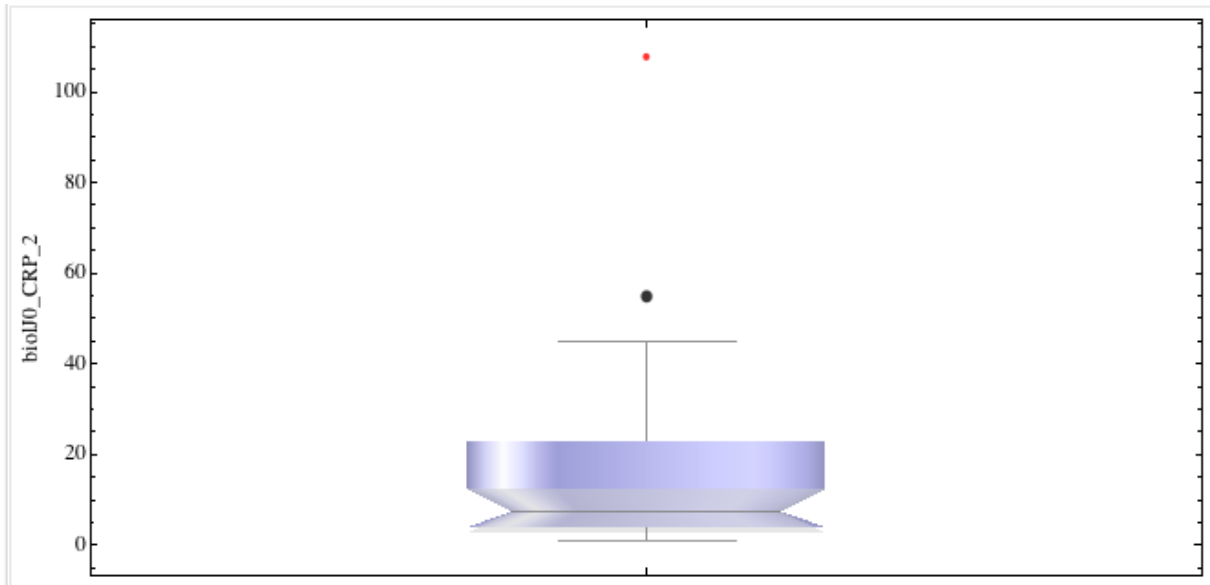
Selon le test de chi2, la différence entre les deux groupes n'est pas significative(p=0,369)

## 3.2.2 Marqueurs biologiques

### 3.2.2.1 CRP

La médiane pour la population globale de l'étude est à 7.5 mg/l et la moyenne à 16mg/l.

**Figure 14** – Les marqueurs biologiques – la CRP



**Tableau 11** – La CRP (test de Student entre les deux groupes)

Groupe	Observés	Moyenne	Erreur Standard	Déviation Standard	IC 95%	
6	20	12,225	3,488733	15,60209	4,922998	19,527
12	18	20,9	5,710419	24,22726	8,852068	32,94793
<b>Total</b>	38					
<b>Différence</b>		- 8,675	6,543593		-21,94602	4,596021

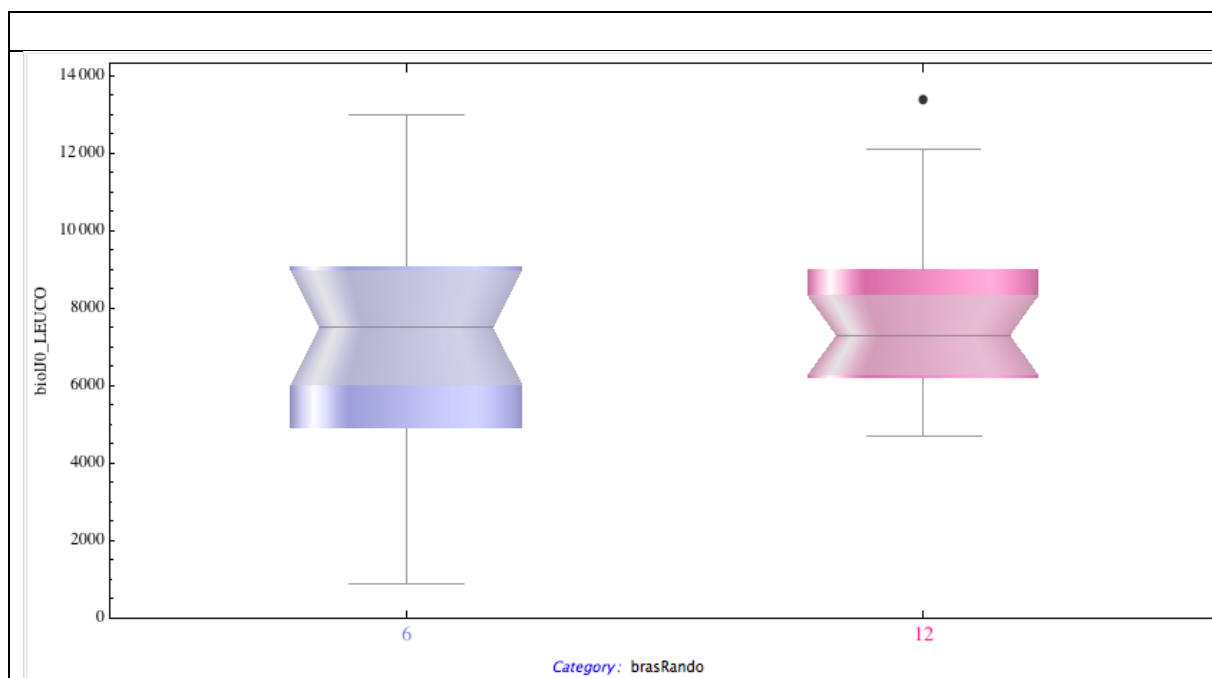
$t = -1,3257$

La différence des moyennes entre les 2 groupes n'est pas significative ( $p=0,99$ )

### 3.2.2.2 Leucocytes

Les médianes dans le groupe 6 et 12 sont de 7500/mm<sup>3</sup> et respectivement de 7300/mm<sup>3</sup>, la moyenne globale et de 7677/mm<sup>3</sup>.

**Figure 15** – Les marqueurs biologiques – les leucocytes



**Tableau 12** – Les leucocytes (test de Student)

Groupe	Observés	Moyenne	Erreur Standard	Déviation Standard	IC 95%	
6	20	7542	659,3292	2948,61	6162,008	8921,992
12	18	7827,778	558,0548	2367,626	6650,385	9005,171
<b>Total</b>	38	7677,368	431,0693	2657,277	6803,943	8550,794
<b>Différence</b>		-285,7778	873,9428		-2058,216	1486,66

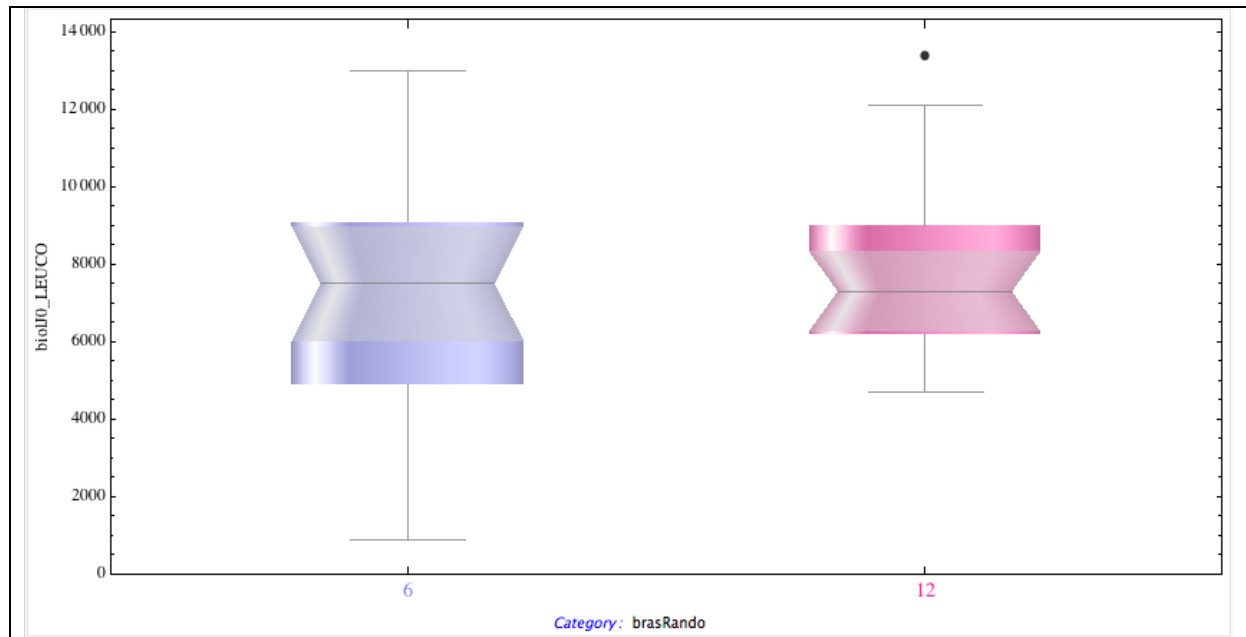
t = -0,3270

Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes.

### 3.2.2.3 Neutrophiles

La médiane globale est de 4320/mm<sup>3</sup> et les médianes de 2 groupes sont de 4500/mm<sup>3</sup> pour le groupe 6 semaines et de 4156/mm<sup>3</sup> pour le groupe 12 semaines.

**Figure 16** – Les marqueurs biologiques – les neutrophiles



**Tableau 13** – Les neutrophiles (test de Student)

Groupe	Observés	Moyenne	Erreur Standard	Déviatoin Standard	IC 95%	
6	19	5037,263	466,8084	2034,771	4056,535	6017,991
12	18	5165,278	478,0155	2028,048	4156,753	6173,802
<b>Total</b>	37	5099 ,541	329,4793	2004,144	4431,326	5767,755
<b>Différence</b>		-128,0146	668,1999		-1484,532	1228,503

t = -0,1916

Là encore on ne note pas de différence significative entre les groupes.

### 3.2.2.4 Hémoglobine

**Tableau 14** – L'hémoglobine (test de Student)

Groupe	Observés	Moyenne	Erreur Standard	Déviation Standard	IC 95%	
6	18	12,54444	0,4437086	1,882496	11,6083	13,48059
12	18	12,15556	0,2881338	1,222448	11,54765	12,76346
<b>Total</b>	36	12,35	0,2627842	1,576705	11,81652	12,88348
<b>Différence</b>		0,3888889	0,5290542		-0,6862785	1,464056

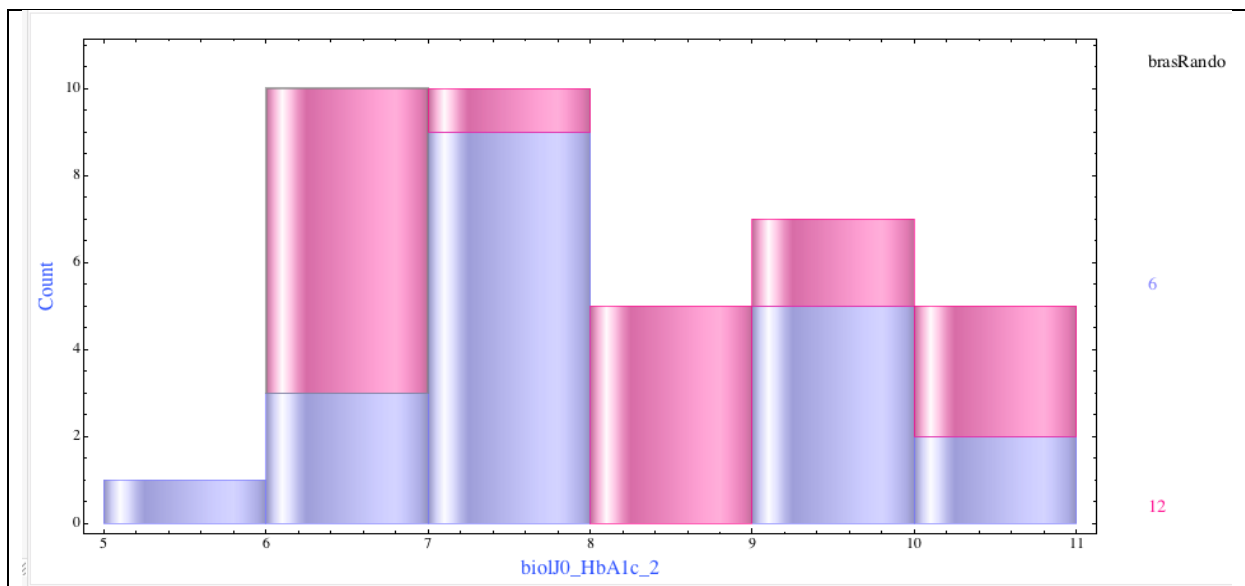
t = -0,7351

La valeur moyenne globale est de 12 g/dl.

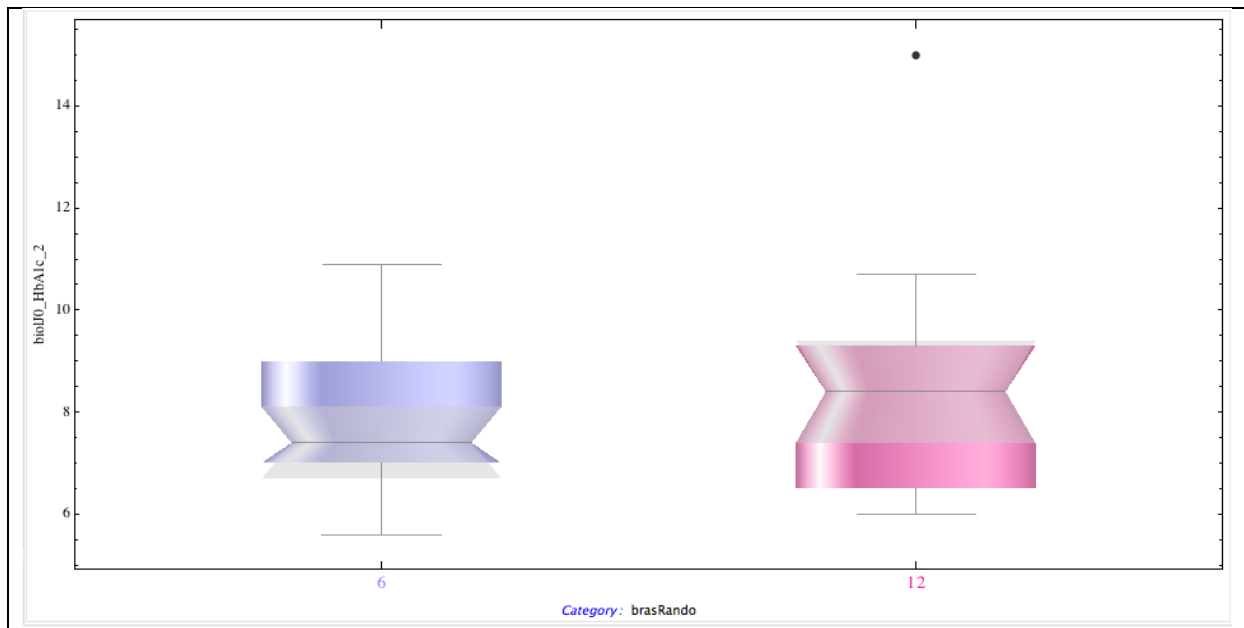
### 3.2.2.5 HbA1C

La médiane globale est de 7,8% et la médiane dans le groupe 12 semaines semble plus élevée (8.4%) que celle du groupe 6 semaines (7.4%).

**Figure 17** – Les marqueurs biologiques – l'HbA1C



**Figure 18** – Les marqueurs biologiques – l'HbA1C (médiane par groupe)



**Tableau 15** – L'HbA1C (test de Student entre les deux groupes)

Groupe	Observés	Moyenne	Erreur Standard	Déviatoin Standard	IC 95%	
6	20	7,905	0,303443	1,357038	7,269887	8,540113
12	19	8,357895	0,4957312	2,160842	7,316402	9,399387
<b>Total</b>	39	8,125641	0,2857789	1,784689	7,547112	8,70417
<b>Différence</b>		-0,4528947	0,574617		-1,617179	0,7113899

$t = -0,7882$

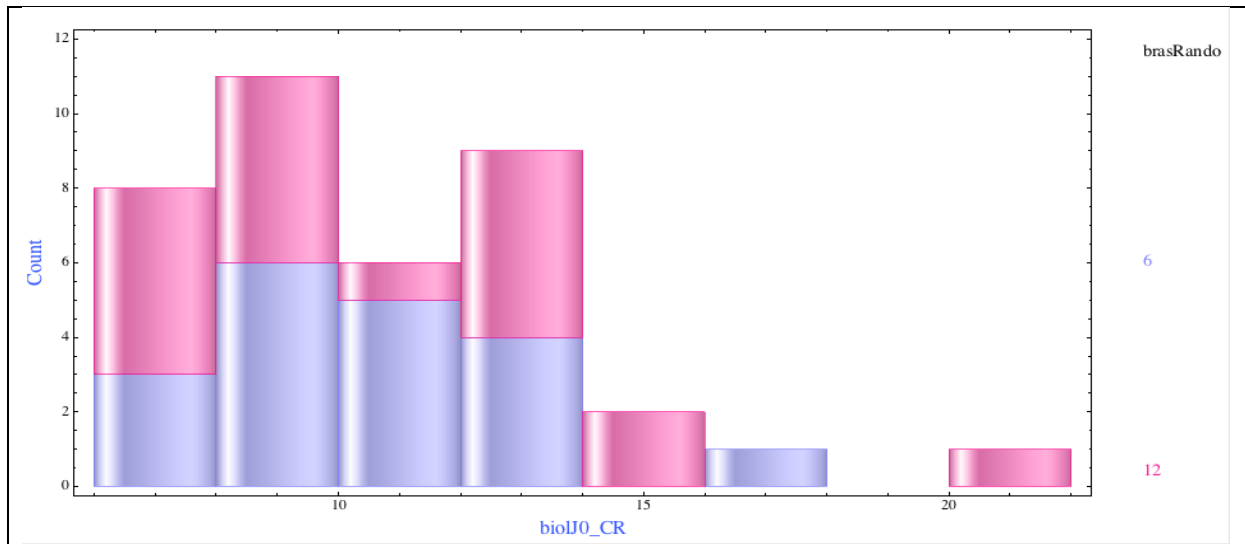
Le test de comparaison de moyennes de Student ne retrouve pas de différence significative.



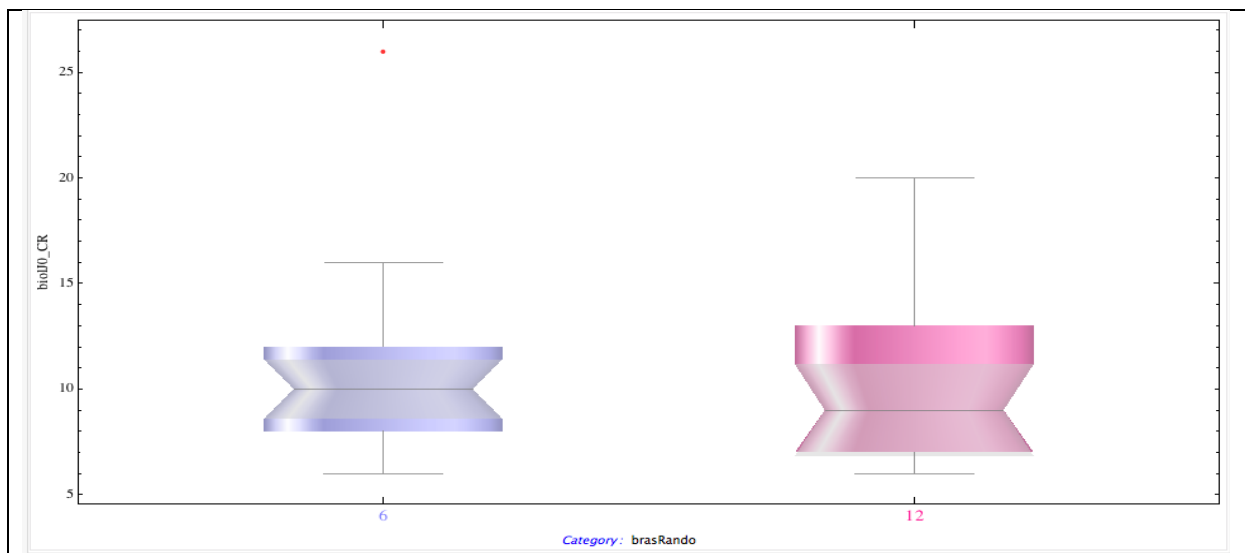
### 3.2.2.6 Créatinine

La valeur médiane retrouvée pour la créatinine est de 10 mg/L. La différence entre les médianes des 2 groupes n'est pas significative. (10 pour le groupe 6 et 9 pour le groupe 12 semaines) ( $p=0,4$ )

**Figure 19** – Les marqueurs biologiques – la créatinine



**Figure 20** – Les marqueurs biologiques – la créatinine (médiane par groupe)



**Tableau 16 – La créatinine (test de Student)**

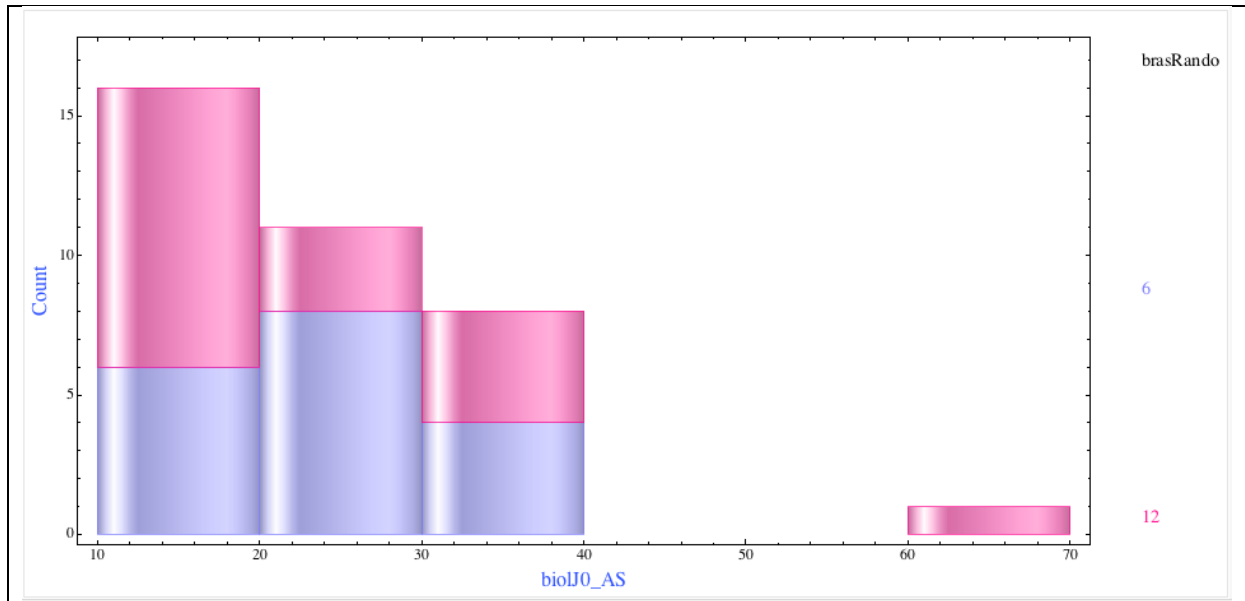
<b>Groupe</b>	<b>Observés</b>	<b>Moyenne</b>	<b>Erreur Standard</b>	<b>Déviatiion Standard</b>	<b>IC 95%</b>	
<b>6</b>	20	10,75	0,9756914	4,363425	8,707854	12,79215
<b>12</b>	19	10,42105	0,8353162	3,641059	8,666118	12,17599
<b>Total</b>	39	10,58974	0,6370457	3,978349	9,300112	11,87938
<b>Différence</b>		0,3289474	1,290486		-2,285826	2,943721

t = 0,2549

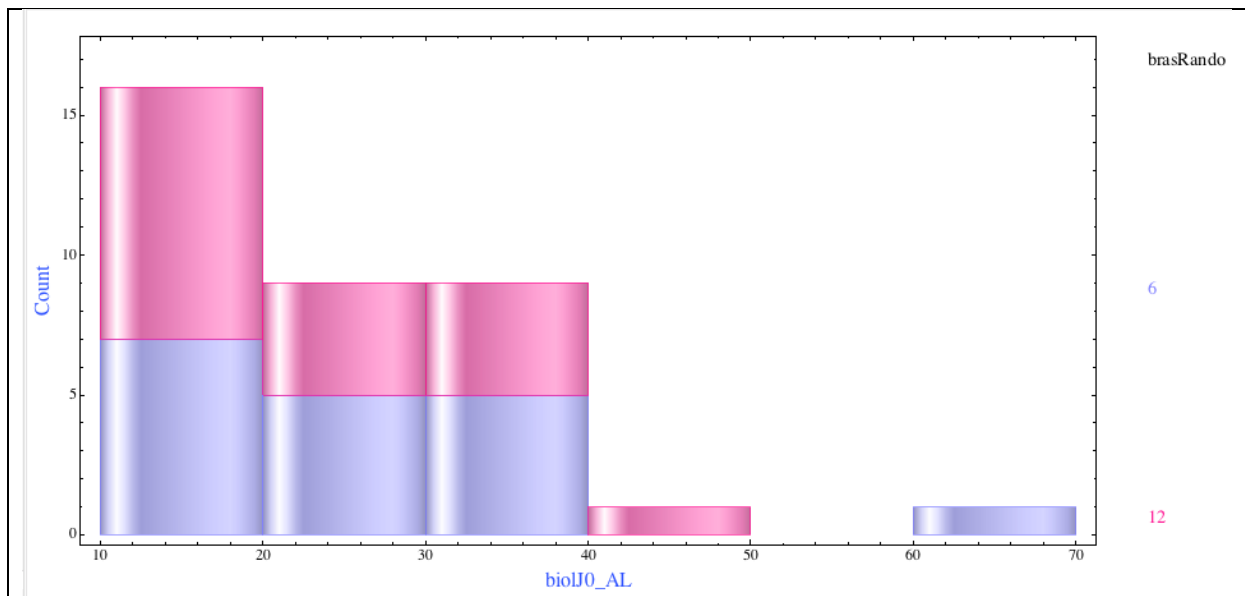
### 3.2.2.7 Les transaminases

La valeur moyenne globale pour l'ASAT est de 23UI/L et pour l'ALAT 24UI/L. La différence entre les deux groupes n'est pas significative ( $p=0.5$  et respectivement 0.23)

**Figure 21** – Les marqueurs biologiques – les transaminases (ASAT)



**Figure 22** – Les marqueurs biologiques – les transaminases (ALAT)



### 3.2.3 Imagerie

- Radiographie : tous les patients ont eu une radiographie du pied à l'inclusion; il n'y a que 2 radiographies normales au moment de l'inclusion.
- Scanner : 4 patients sur 40 (10%) ont bénéficié d'un scanner du pied à l'inclusion.
- Résonance magnétique nucléaire : 2 patients sur 40 (0.5%) ont eu une IRM.
- Scintigraphie : 1 seul patient a eu une scintigraphie.

### 3.2.4 Microbiologie

Tous les patients ont eu une biopsie osseuse. 18 patients sur 40 (45%) ont eu des écouvillons cutanés, 4 une aspiration à l'aiguille et 1 un curetage profond.

Par ailleurs 2 patients ont eu un ECBU.

Pour les 2 patients présentant un sepsis, des hémocultures ont été réalisées, dont les résultats sont concordants avec la biopsie osseuse.

**Tableau 17 - Micro-organismes écouvillon/biopsie (N/%)**

Germes	Biopsie	Ecouvillon	Biopsie et écouvillon	Total	Corrélation (%)
<i>S. aureus</i>	20	14	9	43	20
SAMS	13	5	4	21	19
SARM	7	5	5	17	29
SCN	16	3	2	21	9
Corynébactéries	3	0	0	3	0
Streptocoques	2	5	2	9	22
Entérocoques	6	1	1	8	20
Bacilles à Gram négatif	9	7	5	21	24
<i>P. aeruginosa</i>	2	3	1	6	16
<i>Proteus spp.</i>	4	4	3	11	27
<i>E. coli</i>	2	3	1	6	16
Anaérobies	1	3	1	5	20
Polymicrobien	18	9	6	33	18
Stérile	0	1	0	1	0

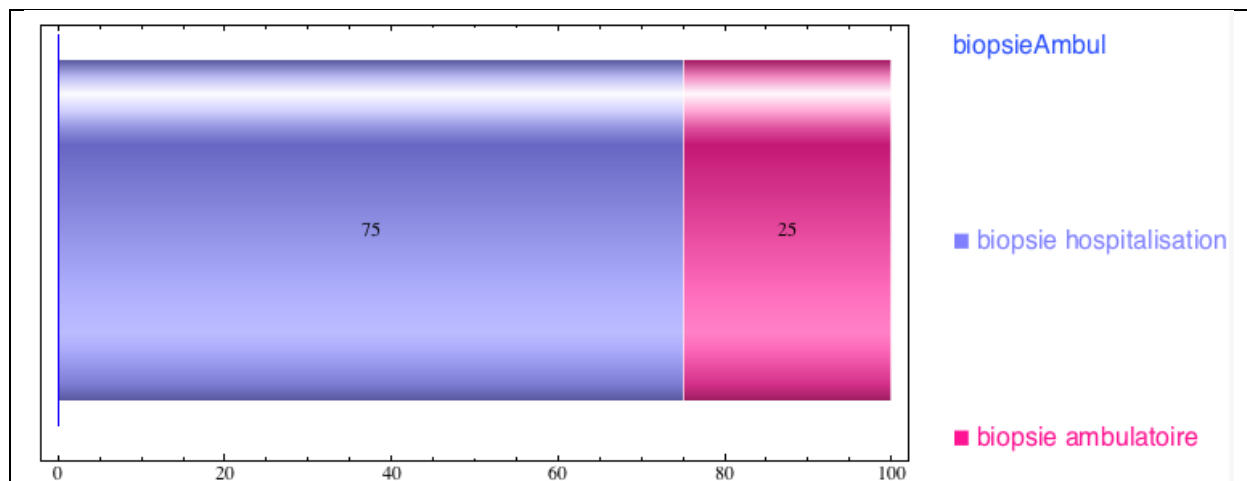
Le pathogène prédominant dans la biopsie profonde et dans l'écouvillon est *S.aureus* (50% et 46%). Le SARM est présent dans 17% des biopsies profondes. Presque la moitié des biopsies et des écouvillons sont poly-microbiens. Nous n'avons retrouvé aucune biopsie stérile. La concordance globale biopsie-écouvillon est de 20%.

La répartition des micro-organismes dans la biopsie profonde ne retrouve pas de différence significative entre les groupes de traitement ( $p=0.374$ ).

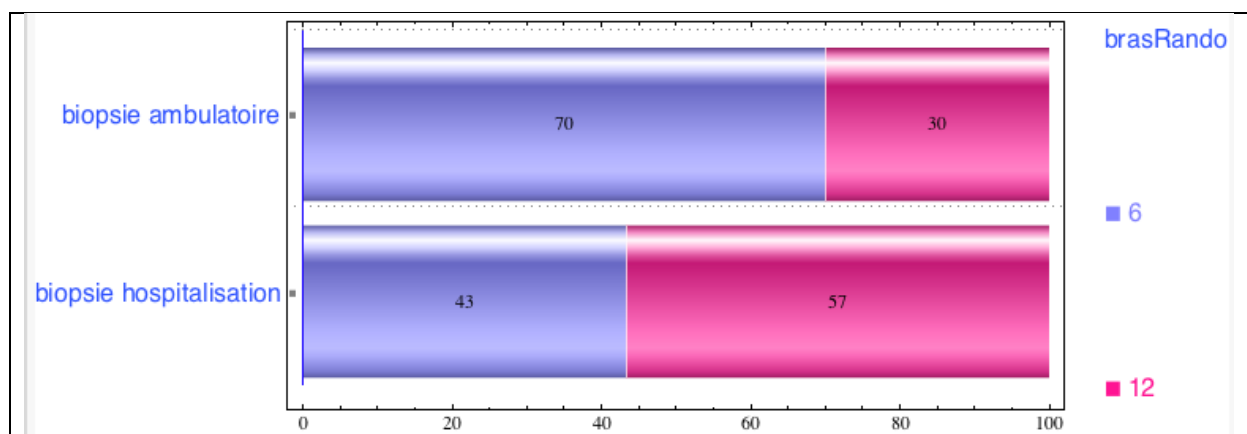
### **Biopsie osseuse**

- voie radiologique / chirurgicale : 14 patients ( soit 38%) ont eu une biopsie par voie radiologique
- ambulatoire : 10 patients (25%) ont bénéficié d'une biopsie en ambulatoire, dont 7 dans le groupe 6 semaines et 3 dans le groupe 12 semaines; la différence entre les 2 groupes n'est pas significative ( $P=0,144$ )
- histologie : pour 8 (20%) nous avons eu des résultats histologiques, parmi lesquels, 4 retrouvent des signes spécifiques d'ostéite.

**Figure 23** – Biopsie osseuse en hospitalisation ou ambulatoire (% global)



**Figure 24** – Biopsie osseuse en hospitalisation ou ambulatoire (% par groupe)



**Tableau 18** - Biopsie osseuse en hospitalisation ou ambulatoire (Test de Chi2)

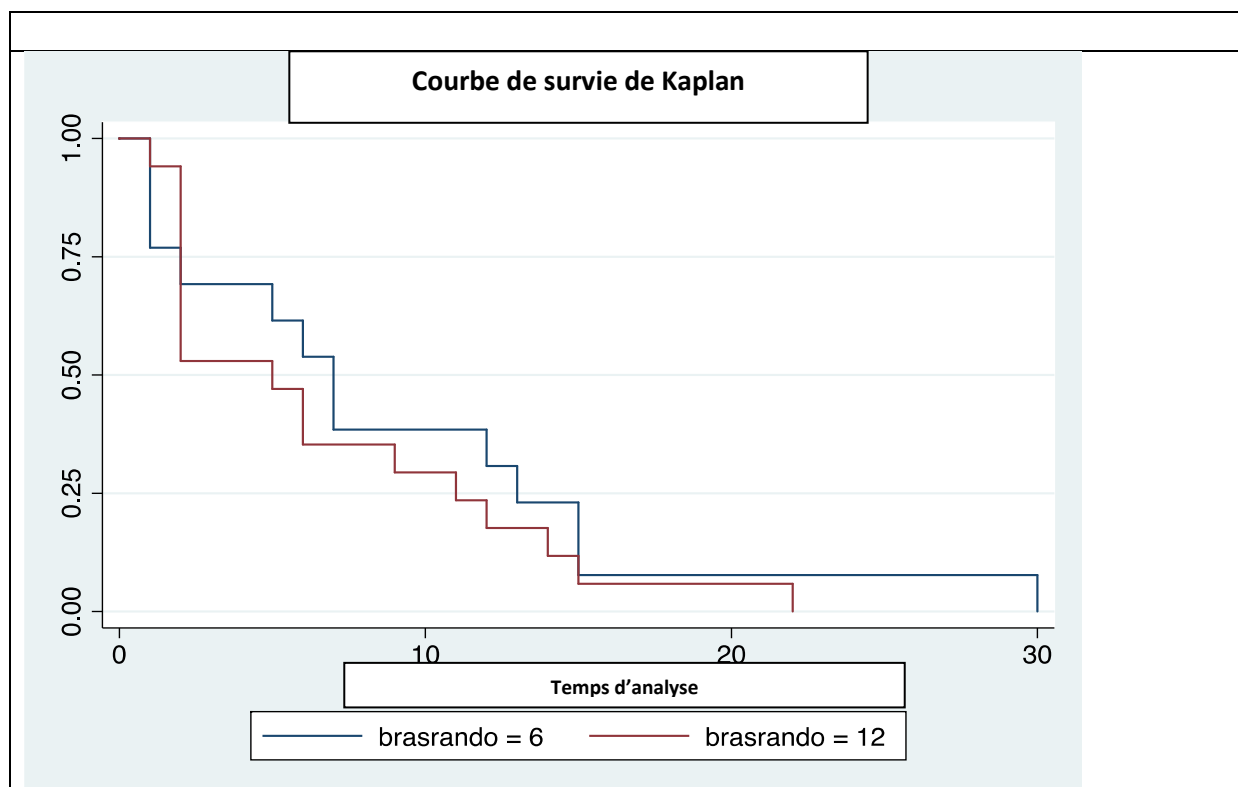
<b>Groupe</b>	<b>Biopsie ambulatoire</b>	<b>Biopsie hospitalière</b>	<b>Total</b>
<b>6</b>	7 (35%)	13 (65%)	20 (100%)
<b>12</b>	3 (15%)	17 (85 %)	20 (100%)
<b>Total</b>	10 (25%)	30 (75%)	40 (100%)

La différence entre les deux groupes n'est pas significative (Chi2 (1) = 2,1333 ;p = 0,144 )

### 3.3 Traitement

- Hospitalisation: 30 patients (75%) ont eu la biopsie en hospitalisation
- la durée moyenne de l'hospitalisation est de 9,2 jours; par groupe, elle est de 9,8 jours dans le groupe 6 semaines et de 9,9 jours dans le groupe 12 semaines
- La courbe de survie de Kaplan ne retrouve pas de différence significative entre les durées d'hospitalisation entre les 2 groupes.

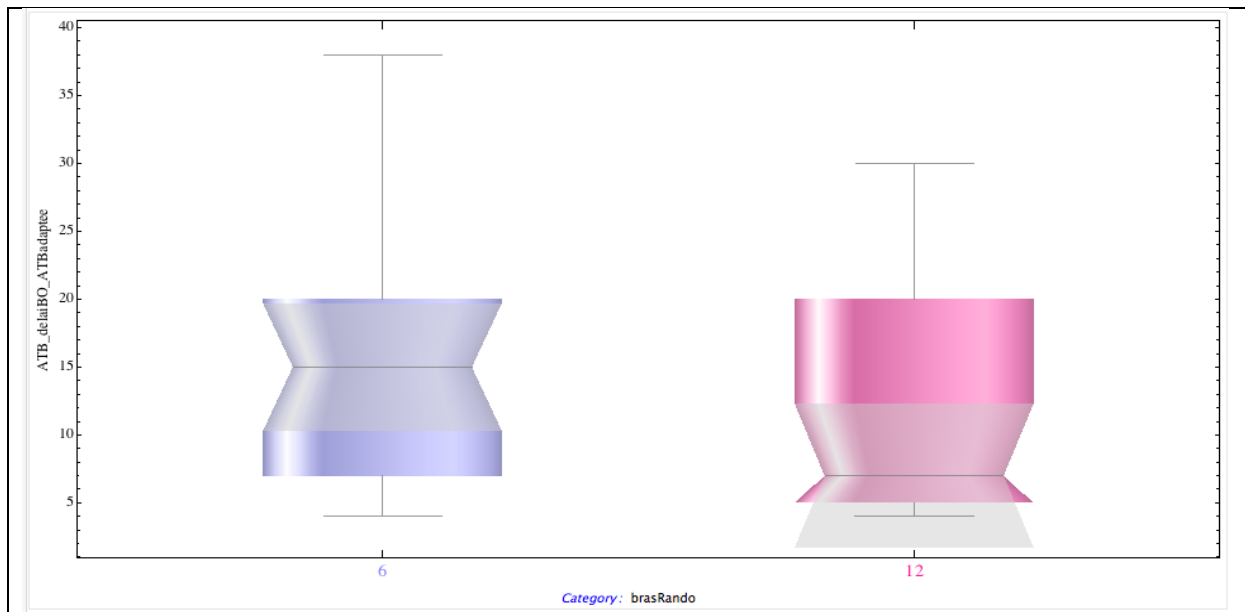
**Figure 25** - La courbe de survie de Kaplan



- iv /per os: 18 patients (45%) ont débuté le traitement en IV, dont la répartition est égale entre les 2 groupes; la durée moyenne du traitement intraveineux est de 8 jours; dans le groupe 6 semaines c'est 10 jours et dans le groupe 12 semaines c'est 7 jours.
- 18 patients ont eu une antibiothérapie probabiliste(45%)
- la médiane calculée pour le délai du traitement entre la biopsie et l'antibiothérapie adaptée est de 14 jours.

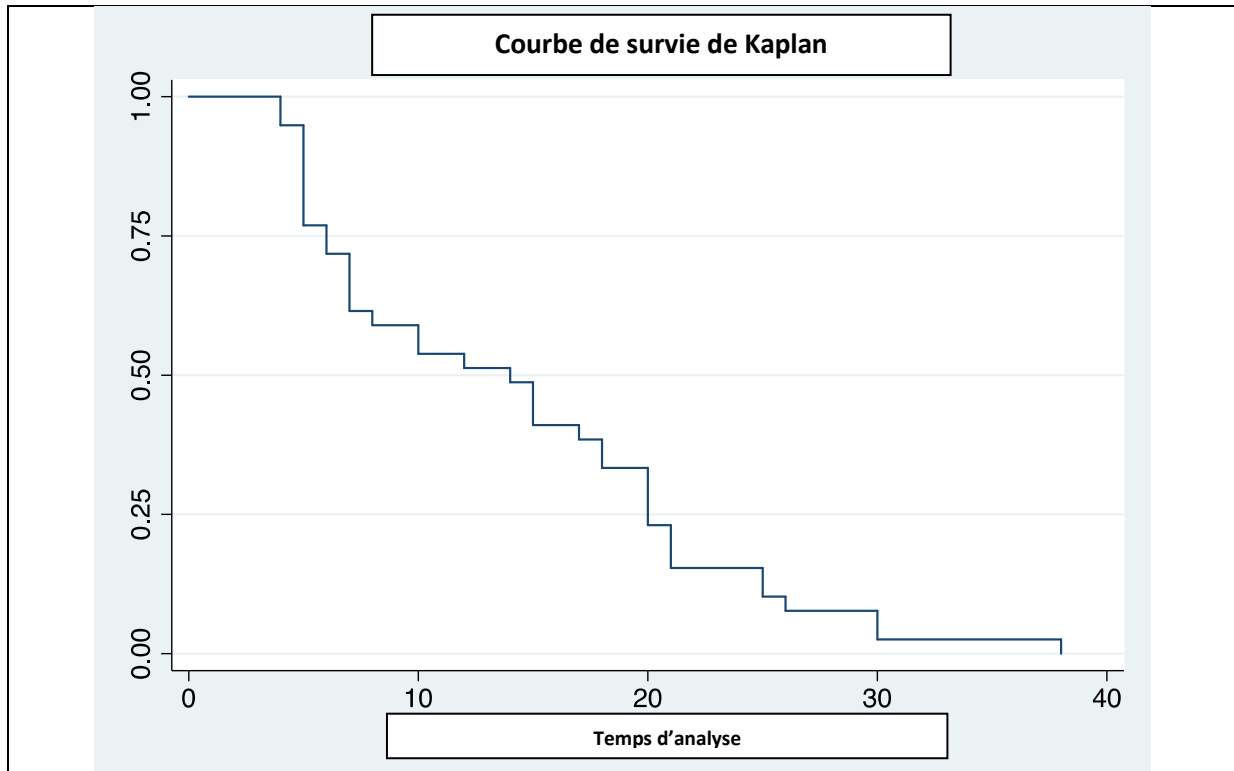


**Figure 26** – Délai de traitement (médiane)



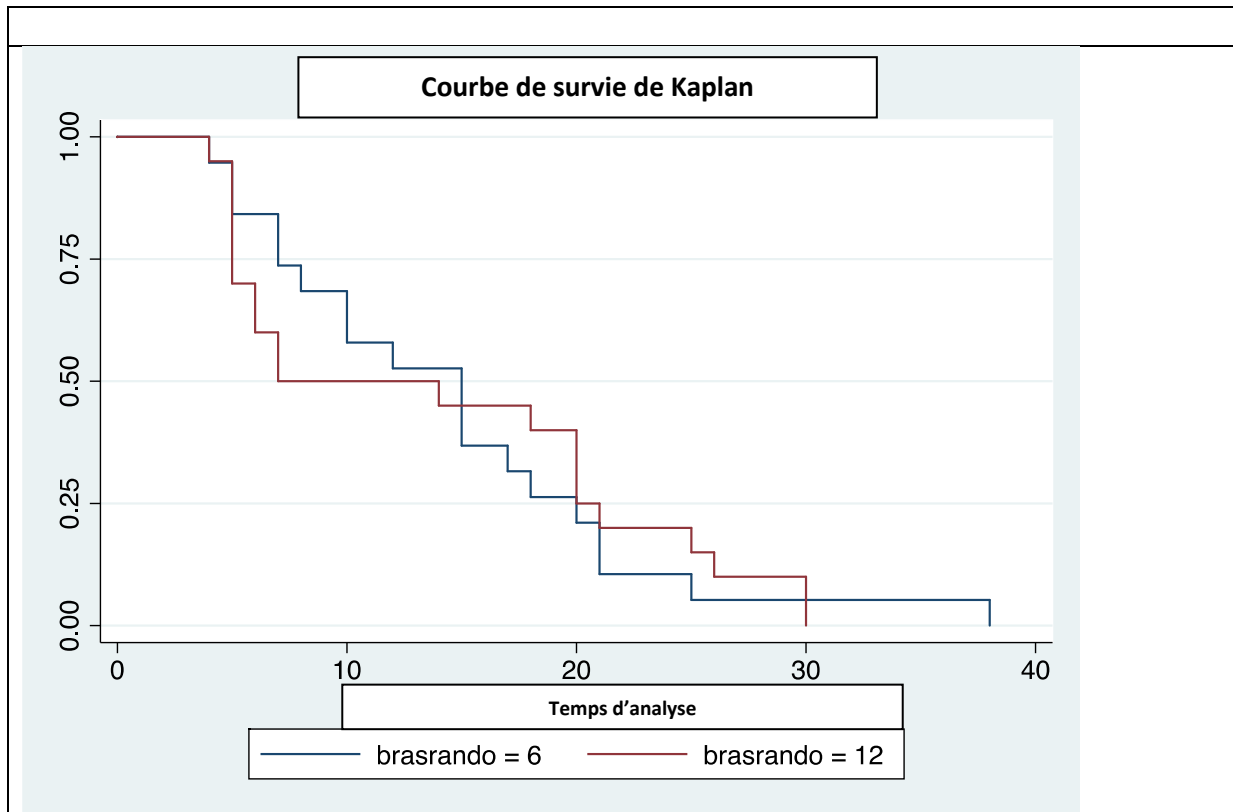
La médiane dans le groupe 6 semaines semble plus élevée (15 jours) que celle du groupe 12 semaines (7 jours).

**Figure 27** - Courbe de Kaplan-Meier (Délai biopsie – ATB adaptée)



La courbe de survie de Kaplan-Meier indique que 50% des patients étaient traités par une antibiothérapie adaptée, 14 jours après la biopsie osseuse.

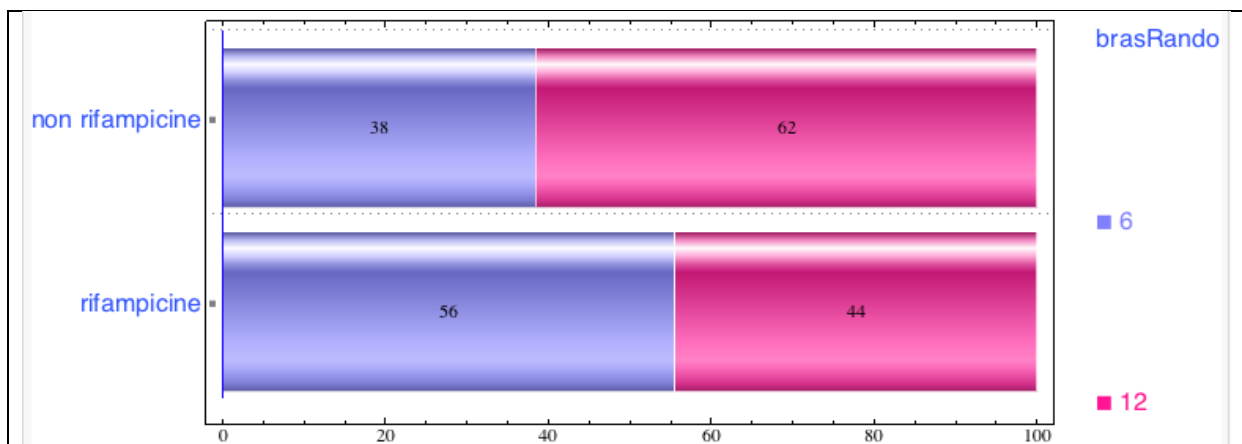
**Figure 28** - Courbe de Kaplan-Meier (Délai biopsie-ATB adaptée selon les 2 groupes durée de traitement)



Quand on compare les 2 courbes de survie pour les 2 groupes de l'étude, la différence n'est pas significative.

- l'antibiotique le plus utilisé est le rifampicine; 68% (27 patients) des patients ont eu la rifampicine; en ce qui concerne la répartition par groupe, on retrouve 56% (15 patients) dans le groupe 6 semaines et 44% (12 patients) dans le groupe 12 semaines.

**Figure 29** – Traitement par rifampicine (répartition dans les deux groupes (%))



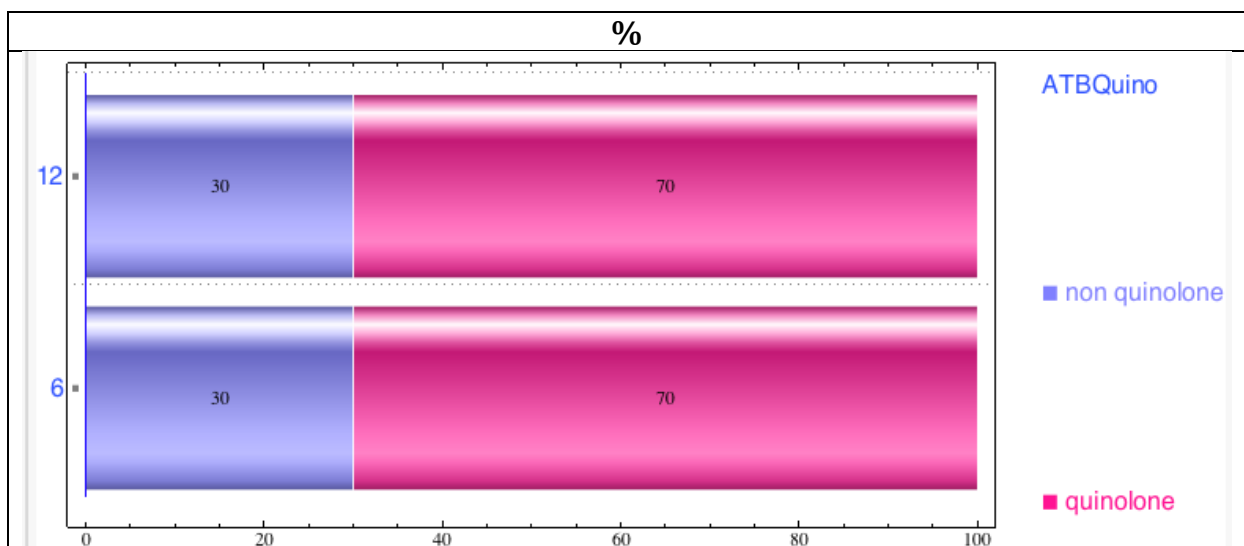
**Tableau 19** – Traitement par Rifampicine (Test de Chi2)

Groupe	Non Rifampicine	Rifampicine	Total
6	5 (25%)	15 (75%)	20 (100%)
12	8 (40%)	12 (60%)	20 (100%)
<b>Total</b>	13 (32,5%)	27 (67,5%)	40 (100%)

La différence entre les deux groupes n'est pas significative (Chi2(1) = 1,0256 ; p = 0,311)

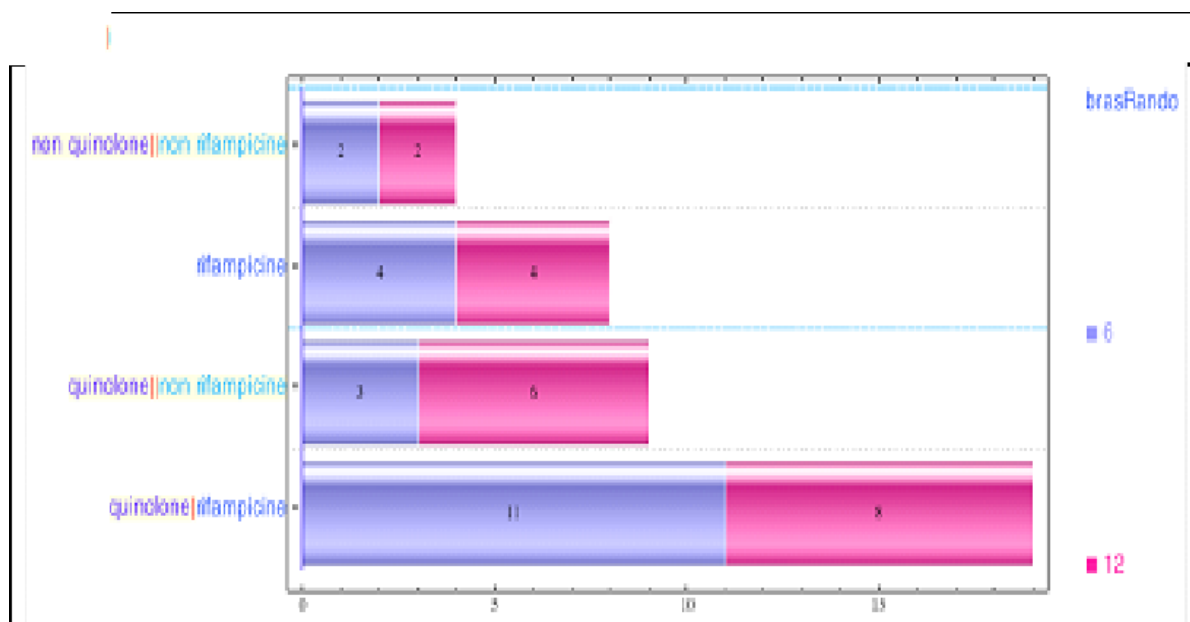
- le deuxième groupe d'antibiotiques le plus utilisé est celui des quinolones; 28 patients ont été traités par quinolones (soit 70%) ; la répartition est symétrique entre les 2 groupes (14 patients dans chaque groupe).

**Figure 30** – Traitement quinolones (répartition dans les deux groupes (%))



- la combinaison antibiotique la plus utilisée pour l'antibiothérapie adaptée est l'association Rifampicine-Fluoroquinolones; 19 patients ont été traités par cette combinaison, (soit 47% des patients), dont 11 dans le groupe 6 semaines

**Figure 31** – Traitement antibiotique par Rifampicine - Fluoroquinolones



**Tableau 20** - Traitement par Rifampicine-Quinolones (Test de Chi2)

ATB	Non F-Quinolone	F-Quinolone	Total
<b>Non Rifampicine</b>	4 (30,77%)	9 (69,23%)	13 (100%)
<b>Rifampicine</b>	8 (29,63%)	19 (70,37%)	27 (100%)
<b>Total</b>	12 (30%)	28 (70%)	40 (100%)

Chi2(1) = 0,0054

P= 0,941

- les effets secondaires: 16 patients/40 (40%) ont eu des effets secondaires, dont 6 dans le groupe 6 semaines et 10 dans le groupe 12 semaines; les effets indésirables les plus fréquentes étaient d'origine digestifs (8 patients sur 16)
- Décharge J0-cicatrisation: il y a que 12 patients(30%) qui ont eu une décharge satisfaisante entre l'inclusion dans l'étude et la date de la cicatrisation, dont 3 dans le groupe 6 et 9 dans le groupe 12 semaines.

**Tableau 21 - Résumé de comparabilité des groupes**

	<b>Groupes de durée d'antibiothérapie adaptée (ATG)</b>		Test (S / NS)
	6 semaines (20)	12 semaines (20)	
Sexe	5F/15H	6F/14H	0,723
Age	64.65	63.8	0,807
Diabète - rétinopathie	9/20	13/20	0,204
Diabetes - néphropathie	10/20	10/20	1
Diabète - neuropathie	20/20	18/20	0,147
Diabète - coronaropathie	5/20	5/20	1
Vasculaire - AOMI	5/20	5/20	1
Dénutrition	3/20	5/20	0,429
Plaie - IWGDF (World)	3-7-8-2 / 20	3-7-8-2 / 20	1
Plaie - UT (Texas)	1-6-2-2-8- 1/20	2-4-1-3-10-0/20	0,778
Plaie - dimension (moyennes)	11.45	8.52	0,326
Plaie - contact osseux	7/20	12/20	0,113
Plaie - localisation			
M1	2/19	5/20	0,369
M5	7/19	3/20	
Autre	6/19	8/20	
hallux	4/19	4/20	
CRP	12.22	20,9	0,19
Leucocytes	7542	7827.77	0,74
PNN	5037.26	5165.27	0,84
Hb	12.54	12.15	0,467
HbA1C	7.90	8.35	0,435
Créatinine	10,75	10,42	0,800
ASAT	22.94	23.72	0,816
ALAT	25.55	22.61	0,467
Biopsie ambulatoire	7/20	3/20	0,144
ATB - délai probabiliste (med)	15 j	7 j	0,92 (log Rank)
ATB - Rifampicine	15/20	12/20	0,311
ATB - Quinolone	14/20	14/20	1
ATB Rifampicine + Quinolone	11/20	8/20	NS
Biopsie profonde - J0 - SARM	3/19	4/19	0,676
Biopsie profonde - J0 - Strepto	1/19	1/19	1
Biopsie profonde - J0 - Entero	4/19	2/19	0,374
<b>Succès - Echec</b>	<b>12/20</b>	<b>14/20</b>	<b>0,507</b>

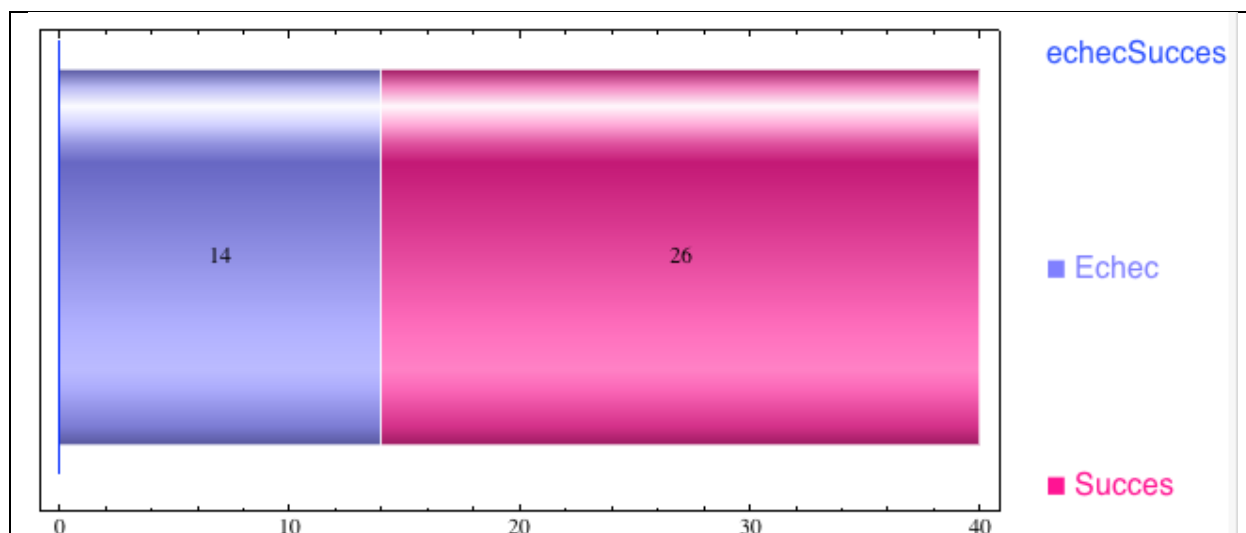
Les deux groupes de 6 et 12 semaines comparables. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les groupes, au vue des paramètres étudiés.

## 3.4 Evolution

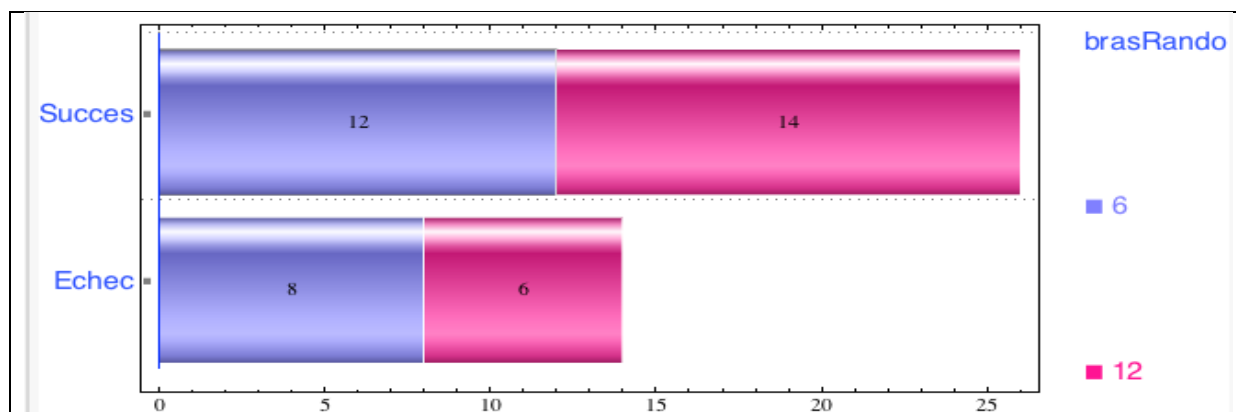
### 3.4.1 OBJECTIF PRINCIPAL

- 1) **échec**: 14 patients sont en échec dans les 2 groupes, selon les critères ci-dessous.
  - diffusion: 6 patients/40 (15%) ont eu une diffusion de l'infection dans les rayons osseux adjacents, dont 4 dans le groupe 6 semaines.
  - résection: 4 patients sur 40(10%) ont eu des résections osseuses, la distribution entre les 2 groupes étant symétrique.
  - amputation: 4 patients sur 40(10%) ont eu des amputations mineures, 2 patients dans chaque groupe.
  - récurrence site initial ou rayons adjacentes: 6 patients sur 40(15%) , dont 3 dans le groupe 6 semaines et 3 dans le groupe 12 semaines.
  - décès : 1 patient est décédé 4 mois après le début de l'étude; la cause du décès n'est pas liée à l'infection osseuse;
  
- 2) **succès** : 26 patients sur 40(65%) sont en succès dans les 2 groupes

**Figure 32** – Le nombre de succès/échec global



**Figure 33** – Succès/Echec selon la durée du traitement (6 semaines versus 12 semaines)



**Tableau 22** – Succès/Echec – comparaison des deux groupes (Test de Chi2)

Groupe	Echec	Succès	Total
6	8 (40%)	12 (60%)	20 (100%)
12	6 (30%)	14 (70%)	20 (100%)
Total	14 (35%)	26 (65%)	40 (100%)

Chi2(1) = 0,4396

P = 0,507

Il n'y a pas de variation significative du taux d'échec en fonction de la durée d'antibiothérapie (6 semaines ou 12 semaines).

De même pour la modalité succès : pas de variation significative des pourcentages pour les succès en fonction de la durée d'antibiothérapie 6 semaines ou 12 semaines.

Par ailleurs, il y a plus de succès que d'échecs pour chacune des deux durées de traitement (6 semaines ou 12 semaines).

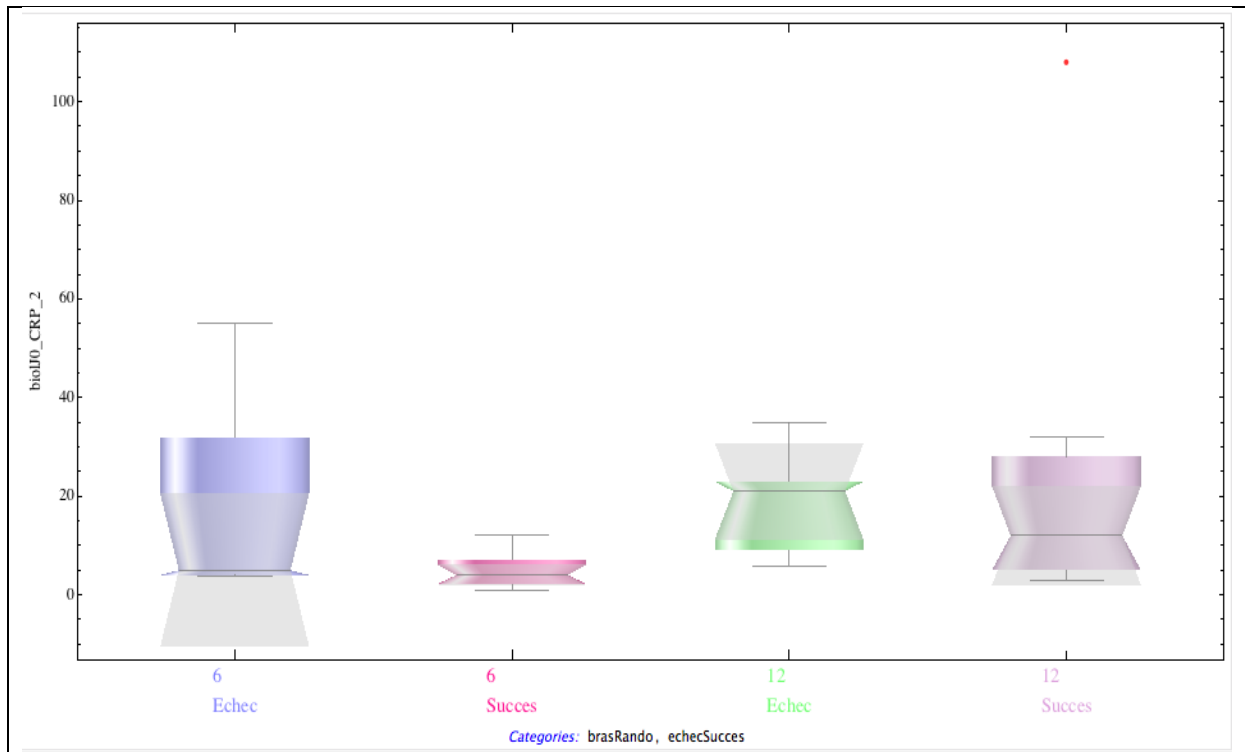
On ne note pas d'association statistiquement significative entre le succès et la durée du traitement antibiotique.

### 3.4.2 OBJECTIFS SECONDAIRES

- le délai de cicatrisation et le taux de cicatrisation : 34 patients ont cicatrisé (85%), dont 18 dans le groupe 6 semaines (45%); le délai moyen de cicatrisation est de 15 semaines; par groupe, le délai moyen de cicatrisation est de 13 semaines dans le groupe 6 semaines et de 20 semaines dans le groupe 12 semaines.
- le taux d'amputation (10%) est égal dans les deux groupes 6 et 12 semaines (5%)
- le taux de récurrence (15%) : est strictement égal dans les 2 groupes (7,5%)

### 3.5 Comparabilité des groupes de traitement (succès-échec)

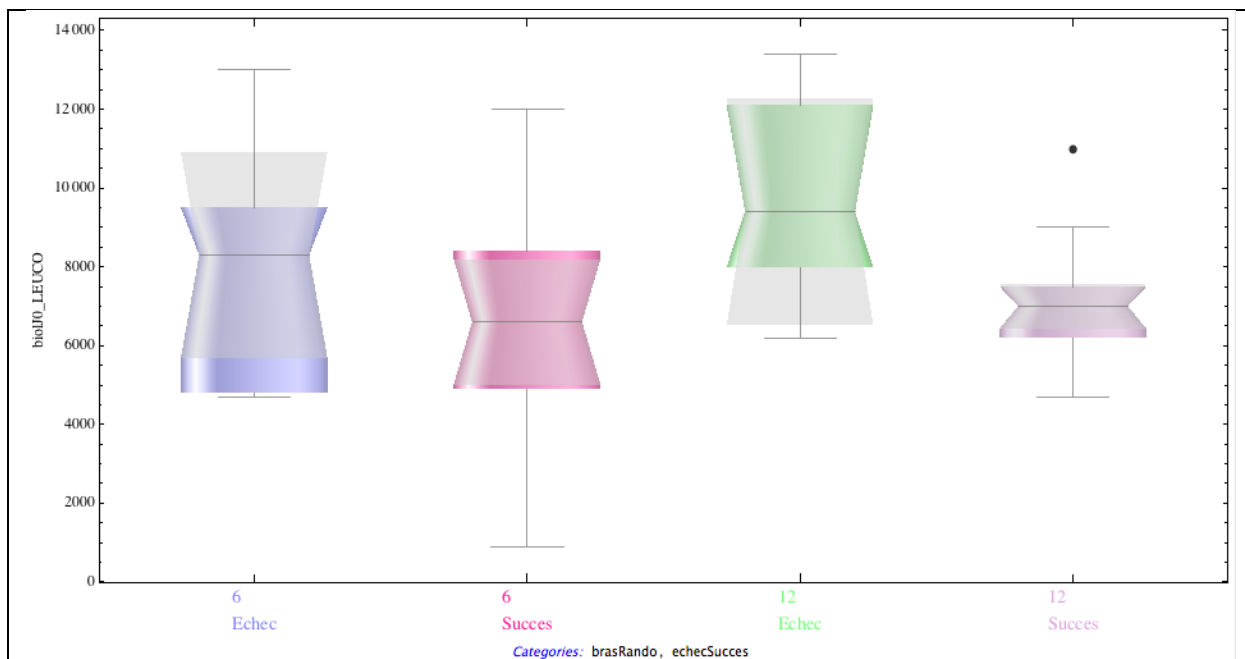
**Figure 34** - Comparabilité des groupes de traitement (CRP)



Médiane Echec 6sem = 5  
Médiane Echec 12sem = 21

Médiane Succès 6sem = 4  
Médiane Succès 12sem = 12

**Figure 35** – Comparabilité des deux groupes (leucocytes)

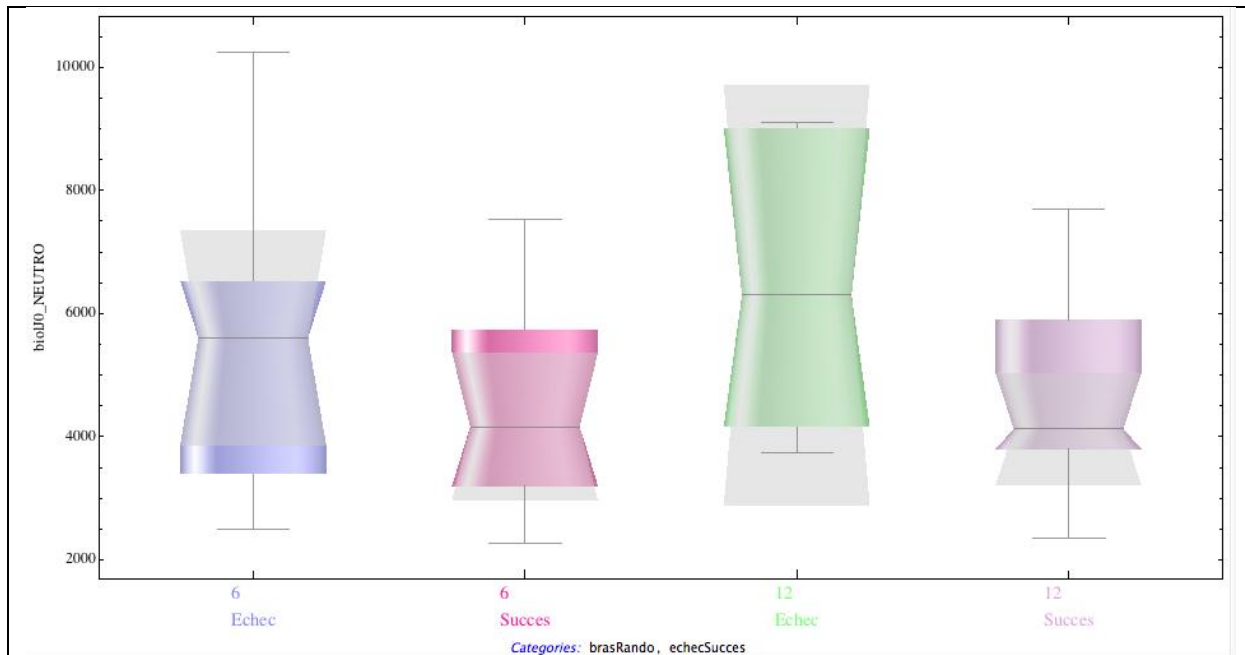


Médiane Echec 6sem = 8300  
Médiane Echec 12sem = 9400

Médiane Succès 6sem = 6600  
Médiane Succès 12sem = 7000

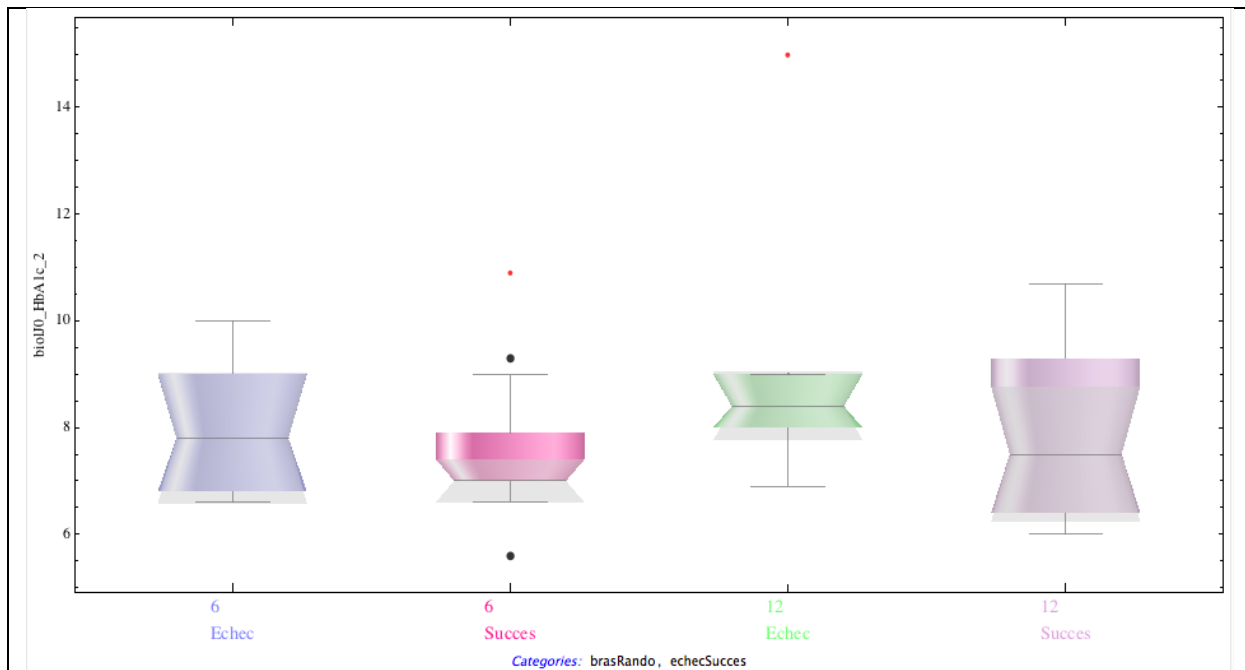


**Figure 36** – Comparabilité des deux groupes (polynucléaires neutrophiles)



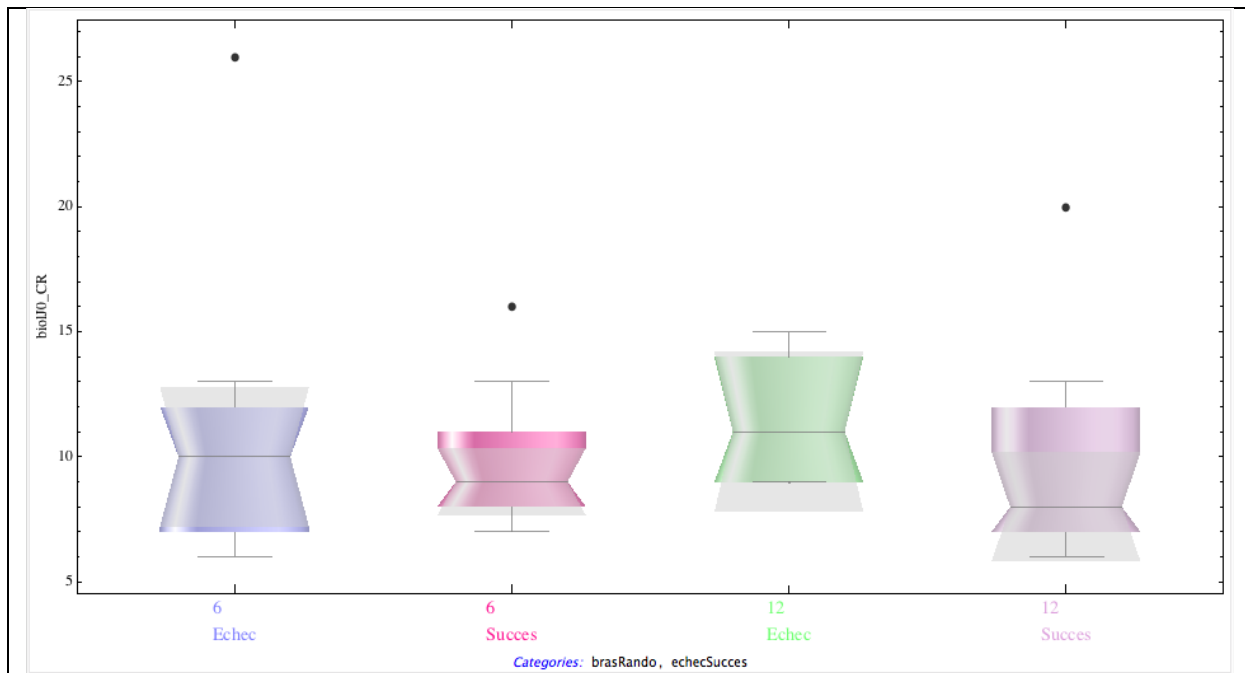
Médiane Echech 6sem = 5606      Médiane Succès 6sem = 4160  
 Médiane Echech 12sem = 6298      Médiane Succès 12sem = 4123

**Figure 37** – Comparabilité des deux groupes (HbA1c)



Médiane Echech 6sem = 7.8      Médiane Succès 6sem = 7  
 Médiane Echech 12sem = 8.4      Médiane Succès 12sem = 7.5

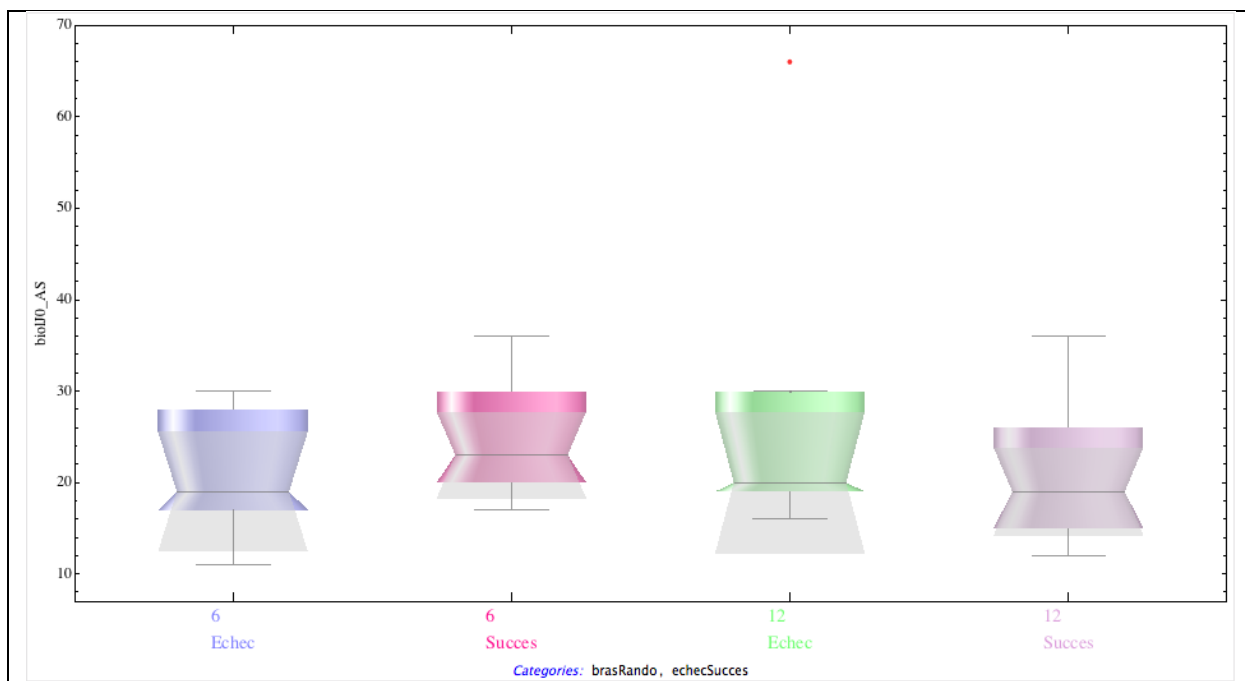
**Figure 38** – Comparabilité des deux groupes (créatinine)



Médiane Echec 6sem = 10  
Médiane Echec 12sem = 11

Médiane Succès 6sem = 9  
Médiane Succès 12sem = 8

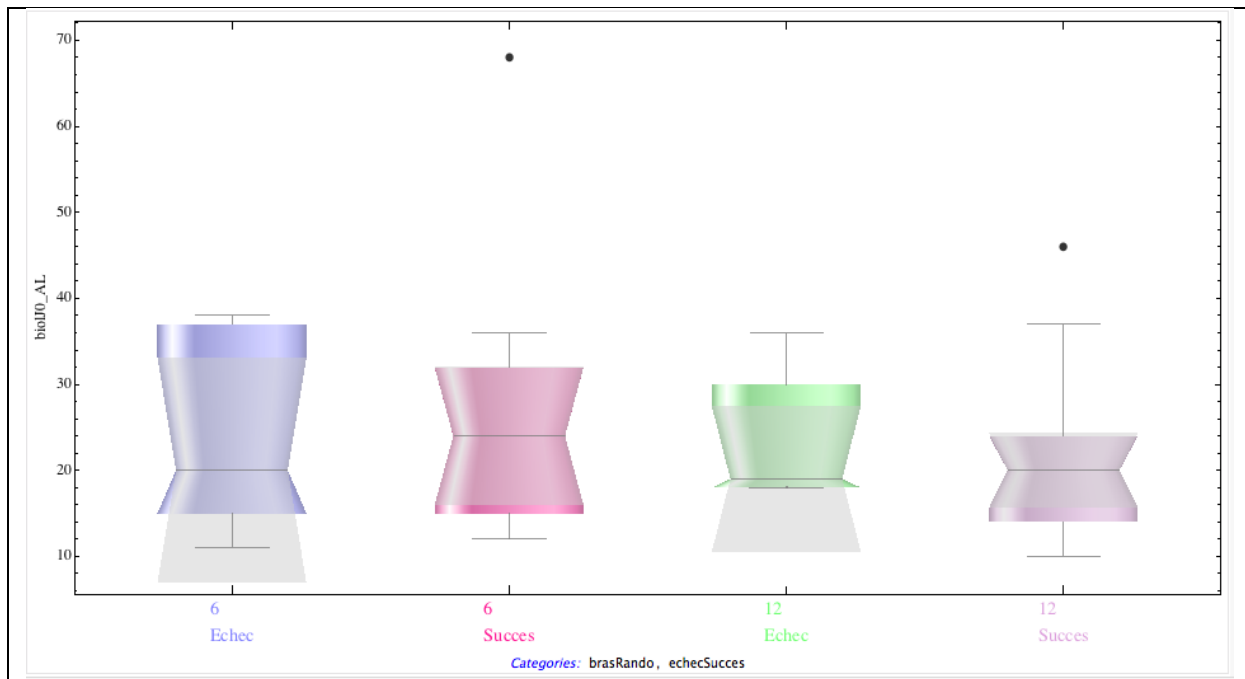
**Figure 39** – Comparabilité des deux groupes (ASAT)



Médiane Echec 6sem = 19  
Médiane Echec 12sem = 20

Médiane Succès 6sem = 23  
Médiane Succès 12sem = 19

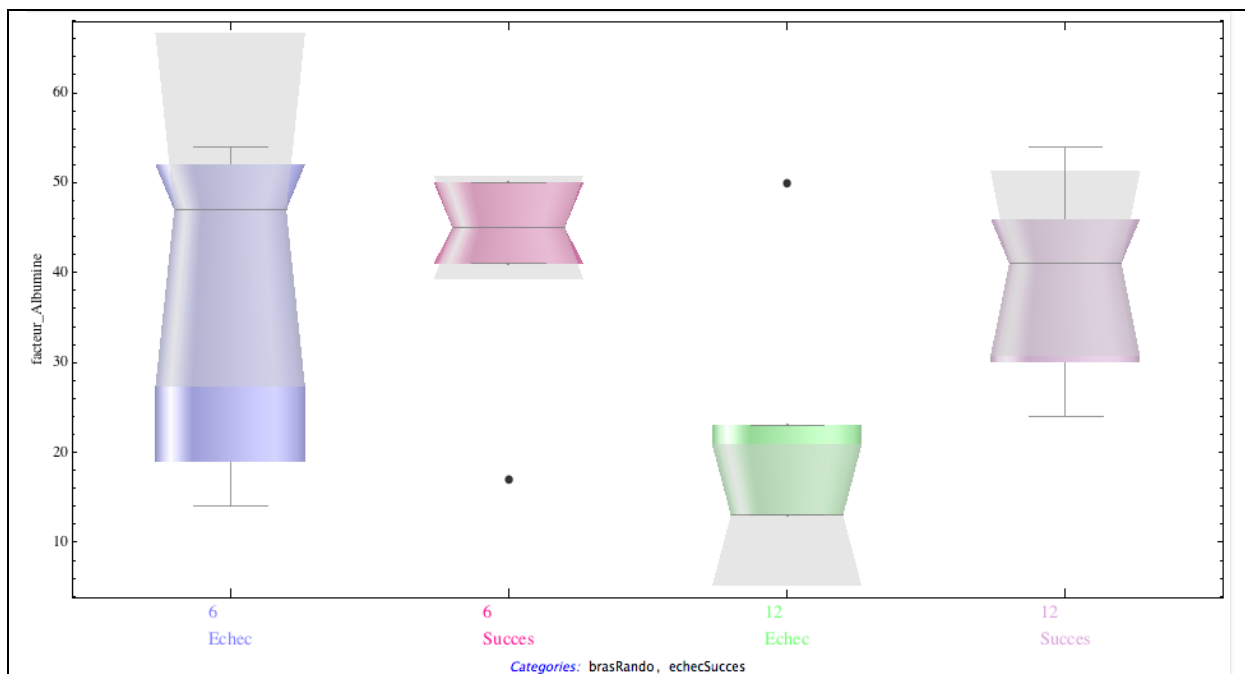
**Figure 40** – Comparabilité des deux groupes (ALAT)



Médiane Echec 6sem = 20  
Médiane Echec 12sem = 19

Médiane Succès 6sem = 22  
Médiane Succès 12sem = 20

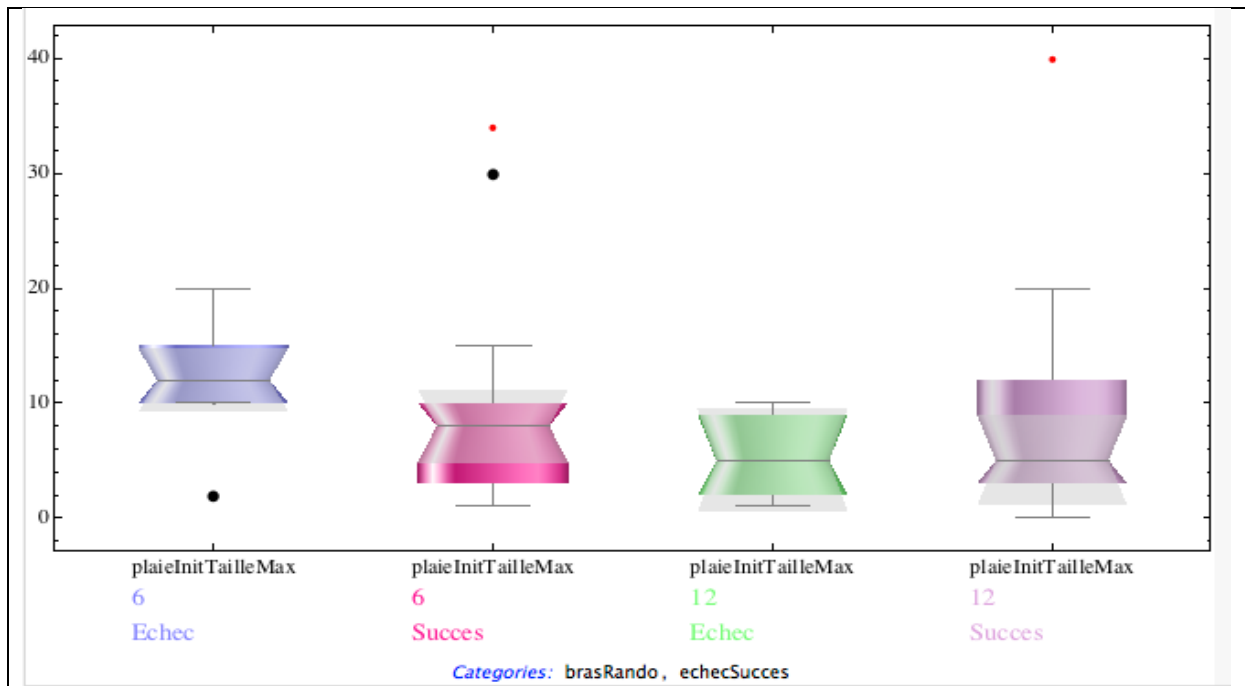
**Figure 41** – Comparabilité des deux groupes (albumine)



Médiane Echec 6sem = 47  
Médiane Echec 12sem = 13

Médiane Succès 6sem = 45  
Médiane Succès 12sem = 41

**Figure 42** – Comparabilité des deux groupes (taille plaie)



Médiane Echec-6sem : 12  
Médiane Echec-12sem : 5

Médiane Succès-6sem : 8  
Médiane Succès -12sem : 5

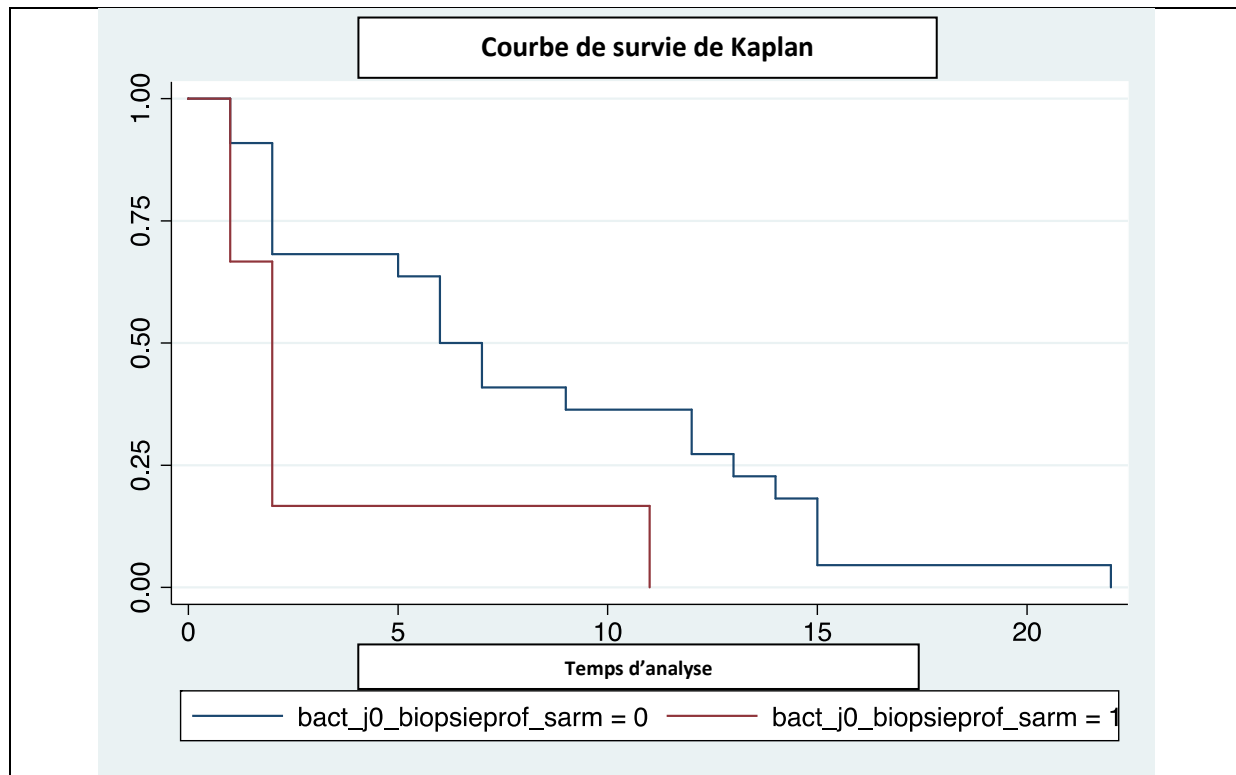
**Tableau 23** - Comparaisons des moyennes des Echecs – 6 semaines versus Succès – 6 semaines (NS)

Two-sample t test with equal variances						
Group	Obs	Mean	Std. Err.	Std. Dev.	[95% Conf. Interval]	
Echec	8	12	1.841971	5.209881	7.644431	16.35557
Succes	12	11.08333	3.058665	10.59553	4.351258	17.81541
combined	20	11.45	1.939174	8.672249	7.391263	15.50874
diff		.9166667	4.061046		-7.615273	9.448607
diff = mean(Echec) - mean(Succes)				t =	0.2257	
Ho: diff = 0				degrees of freedom =	18	
Ha: diff < 0		Ha: diff != 0		Ha: diff > 0		
Pr(T < t) = 0.5880		Pr( T  >  t ) = 0.8240		Pr(T > t) = 0.4120		

Le test de comparaison des moyennes des paramètres étudiés dans les sous-groupes succès et échec ne retrouve pas de différence significative. Aucun des paramètres étudiés ci-dessus n'est associé à l'échec.

### 3.6 Durée d'hospitalisation- SARM à la biopsie profonde

Figure 43 - Durée d'hospitalisation - SARM



En comparant les durées d'hospitalisation en fonction de la présence du SARM à la biopsie profonde, on retrouve que presque 60% de patients qui ont du SARM à la biopsie ont des durée d'hospitalisation plus courtes que ceux qui ont d'autres agents pathogènes.

La différence entre les durées d'hospitalisation des deux groupes (SARM et non SARM) est statistiquement significative. ( $\chi^2=5,24$  ;  $p=0,0221$ )

## 4. DISCUSSION

---

### 4.1 Revue de la littérature

La durée optimale du traitement antibiotique des ostéites du pied diabétique est difficile à préciser en raison du nombre limité d'études cliniques. (13)

Il est d'autant plus difficile de définir une durée optimale de traitement qu'il n'existe pas de consensus sur les critères de définition de la guérison de l'ostéite du pied diabétique. Le terme de guérison pour l'ostéite du pied diabétique doit être utilisé avec prudence, en raison du taux de récurrence important pendant la période de suivi post-traitement (146). La difficulté pour comparer le taux de guérison dans les différentes études existantes vient également de la notion de durée de suivi, car on présente des moyennes de durée de suivi et on ne connaît pas vraiment la durée de suivi minimum au bout de laquelle on pourrait évaluer la guérison (19). En raison de ces inconnues il semble préférable de parler de rémission plutôt que de guérison.

Les recommandations 2012 de la Société Américaine de Pathologie Infectieuse (IDSA) précisent des intervalles de durée, en fonction de la présence des tissus infectés résiduels, mais pas une durée optimale. (72)

D'autres auteurs comme Temple et Nahata recommandent entre 3 et 10 semaines de traitement afin de prévenir les récurrences. (184,21,185,186,187)

Dans différentes études réalisées jusqu'à présent, on retrouve des durées prolongées de l'antibiothérapie pour l'ostéite du pied diabétique, variant de 6 semaines jusqu'à 40 semaines (tableau 4).

Embil et coll (146) suggèrent que la durée prolongée de ces études incitent à des études prospectives pour évaluer la durée optimale du traitement des ostéites du pied diabétique.

Si on trouve dans la littérature des recommandations sur la durée du traitement, on ne retrouve pas d'étude qui compare des durées du traitement, afin d'évaluer le taux de succès du traitement antibiotique (sans traitement chirurgical adjuvant).

Nous avons tenté de répondre à l'incitation de plusieurs auteurs sur ce sujet, en conduisant ce travail.

## 4.2 Discussion des résultats

L'objectif principal de l'étude a été atteint, sous réserve de la taille réduite de l'effectif étudié. Les résultats de cette étude suggèrent qu'une antibiothérapie de 6 semaines n'est pas associée à un taux d'échec supérieur à celui d'une antibiothérapie de 12 semaines dans le cadre du traitement médical des ostéites du pied diabétique

### 4.2.1. Population étudiée-caractéristiques

Les données démographiques de notre étude sont comparables dans les 2 groupes de traitement.

L'âge moyen retrouvé par notre étude (64 ans) est comparable avec celle retrouvée par Eneroth, Vankatessan et Hill. (144,187,188).

Comme les autres études sur l'ostéite (188,144,189,31), nous retrouvons une prédominance masculine de la pathologie.

En ce qui concerne les complications du diabète, nous retrouvons une distribution symétrique entre les deux groupes de l'étude et des résultats comparables avec ceux de la littérature. (188)

Ce qui est surprenant pour les complications du diabète, c'est la discordance entre la distribution de l'AOMI et de la coronaropathie; on retrouve exactement le même nombre de cas d'AOMI et de coronaropathie, et la même répartition dans les 2 groupes, mais parmi les 10 patients présentant une AOMI il y a 1 patient qui présente une coronaropathie, alors que les patients non AOMI ne présentent une coronaropathie que pour 30% d'entre eux; ce résultat incite au dépistage de la coronaropathie chez les patients AOMI.

### 4.2.2 .Le diagnostic

Les données de la littérature montrent que le diagnostic de l'ostéite est très difficile à établir.

Il n'y a pas de marqueur clinique ou biologique spécifique de l'ostéite :

- clinique:
  - la fièvre: dans notre étude elle n'est présente que chez 4 patients (soit 10%) ce qui concorde avec la littérature; Lavery et Armstrong montrent que la fièvre peut être absente chez 80% des patients. (96)
  - le sepsis: 2 patients étaient septiques à l'inclusion, dont 1 dans chaque groupe de l'étude. Les deux cas sont en échec du traitement, en raison d'un débridement des tissus nécrotiques, respectivement d'une amputation mineure. Les deux patients ont une AOMI et des antécédents d'amputation mineure.  
Dans les hémocultures, nous avons retrouvé les mêmes germes que dans la biopsie osseuse, respectivement du streptocoque du groupe B et de *S. aureus* méticilline sensible. Le bilan à la recherche d'endocardite a été négatif. Dans les deux cas, la durée du traitement parentéral a été de 14 jours.
- en ce qui concerne les caractéristiques de la plaie (dimensions, contact osseux rugueux, localisation), nous ne retrouvons pas de différence significative entre les 2 groupes.
- le contact osseux n'est retrouvé que chez 48% des patients, ce qui est encore moindre que dans les données de la littérature (95)(96); ceci confirme aussi les conclusions des études préexistantes qui affirment qu'un test positif n'est pas un bon indicateur pour le diagnostic et qu'on a besoin d'indicateurs supplémentaires pour affirmer le diagnostic. (96)
- pour la localisation de la plaie, nous retrouvons comme localisation la plus fréquente les orteils, sauf le hallux et le cinquième orteil. Les données de littérature retrouvent le premier rayon comme localisation la plus fréquente (144); la différence pourrait s'expliquer par le fait qu'on a séparé le hallux et le premier métatarsien; si on cumule les deux localisations, nous retrouvons également le premier rayon comme la localisation la plus fréquente;



- pour ce qui est de la classification de la plaie, la majorité des patients sont dans la classe 3 de la classification UT. Selon la classification IWGDF, on retrouve également que la moitié des patients sont dans les classes 3 et 4.

Pour la concordance entre les 2 classifications, on observe que UT et IWGDF ne sont pas superposables, car on ne prend pas en compte les mêmes critères de classifications; la classification de l'UT ne tient pas compte de la gravité, ce qui explique que dans les classes 1 et 2 de l'UT, on pourrait associer des classes 3 de l'IWGDF; IWGDF ne prend pas en compte la présence de l'ischémie, ni les facteurs métaboliques. Les études actuelles montrent qu'il n'y a pas de classification exhaustive pour l'ostéite afin d'orienter la prise en charge pour diminuer le risque d'amputation et de récurrence. La classification IDSA prend en compte la clinique et la sévérité de l'infection, mais néglige l'environnement péri-lésionnel. (45)

- biologie

Malheureusement, il n'y a pas de marqueur biologique spécifique pour l'ostéite.

L'absence de marqueurs biologiques d'inflammation n'élimine pas le diagnostic, même en cas de forme sévère d'infection. (72)

Certains auteurs (98) retrouvent que des valeurs de CRP supérieures à 3.2 g/dl pourraient distinguer l'ostéite des infections des tissus mous. Dans notre étude la valeur moyenne pour la CRP était à 16 ; la différence des moyennes entre les deux groupes n'est pas significative.

Par contre les marqueurs de l'inflammation sont utiles pour l'évolution post-thérapeutique. (72)

La procalcitonine, que nous n'avons pas étudiée, fait partie actuellement des paramètres biologiques associés au diagnostic d'infection du pied diabétique. (72)

- microbiologie

### **La biopsie osseuse**

Le diagnostic microbiologique est la clé du diagnostic et celui qui orientera le traitement antibiotique.

Dans notre travail, tous les patients ont eu une biopsie osseuse (la majorité par voie chirurgicale); les biopsies par voie radiologique concernent un seul centre. Parmi les 40 patients, 18 ont eu des écouvillons cutanés, 4 une aspiration profonde et 1 un curetage profond.

Le pathogène le plus fréquemment impliqué est *S. aureus* (50%) ce qui est concordant avec les données de la littérature (20,89,92,86), suivi des staphylocoques à coagulase négative (SCN) (40%) (84); la fréquence de bacilles à Gram négatif est aussi comparable avec les données de littérature. (19,86,89,92)

Par contre nous ne retrouvons qu'une seule bactérie anaérobie, ce qui est beaucoup moins que dans la littérature; une explication possible est l'absence de l'ischémie sévère à l'inclusion (critère d'exclusion si pouls périphériques absents) et la présence des plaies plutôt superficielles; la présence des bactéries anaérobies est très dépendante des conditions de recueil du prélèvement, ainsi que de la présence de l'ischémie et de la profondeur de la plaie (87); Hartemann(47) explique la fréquence réduite de bactéries anaérobies par le fait d'une antibiothérapie préexistante; les patients de l'étude ont eu une fenêtre d'au moins 2 semaines d'antibiothérapie.

L'ensemble des bactéries provenant le plus souvent de la flore microbienne présente dans les ulcères situés à proximité du foyer de l'ostéite, peuvent être impliquées dans l'étiologie de l'ostéite (84); dans notre étude nous retrouvons une moyenne de 1,6 pathogène par biopsie profonde, ce qui correspond aux résultats retrouvés également par Embil et coll. (146)

En ce qui concerne les bactéries multi-résistantes, nous retrouvons 17% de SARM dans la biopsie osseuse, A. Hartemann retrouve 18% de SARM (143) et Korda (15) entre 15 et 40%. Nous n'avons pas retrouvé d'autre bactérie multi-résistante.

Les bactéries commensales de la peau, comme les SCN et les corynébactéries posent le problème de la contamination éventuelle des prélèvements profonds (90); c'est là également l'intérêt de réaliser une étude histopathologiques associée aux données bactériologiques (19,18) et d'identifier le prélèvement le plus performant pour éviter la contamination.

## **Écouvillon**

La répartition des bactéries dans le prélèvement superficiel est comparable avec celui de la biopsie, sauf pour le SCN; dans plusieurs laboratoires, on ne rend pas les SCN dans le prélèvement superficiel, en les considérant comme non pathogènes. Le pathogène prédominant est *S. aureus* (77%) ce qui est concordant avec les données de la littérature. (19,110)

La corrélation globale entre biopsie et écouvillon est faible (20%) ce qui correspond aux résultats des études de la littérature. (110)

## **Ponction aspiration à l'aiguille**

4 patients ont eu une ponction-aspiration, dont 2 résultats sont stériles; même si les résultats sont plus fiables que l'écouvillon, ils ne sont pas non plus corrélés avec ceux de la biopsie (19,111). Kessler et coll. retrouvent également dans leur travail princeps sur le sujet, un nombre élevé de prélèvements stériles. (112)

Nous n'avons pas noté d'effet secondaire à la biopsie osseuse, notamment de neuropathie de Charcot, ce qui correspond également aux données de la littérature.

**L'étude anatomopathologique** n'a été réalisée que chez 10 patients sur 40; la Société Américaine de Pathologie Infectieuse (IDSA) recommande, pour le diagnostic de certitude de l'ostéite, la réalisation de l'examen histologique corrélié avec l'examen microbiologique; les patients de notre étude inclus vers la fin de la période de recrutement ont bénéficié de biopsie, selon les recommandations, mais cela nécessite un fragment osseux supplémentaire et les résultats ne sont pas spécifiques pour l'ostéite (19); Weiner et coll retrouve que la performance des critères bactériologiques et histologiques est similaire. (114)

## **Imagerie**

Tous les patients de notre étude ont eu une radiographie du pied à l'inclusion.

2 patients (0,05 %) avaient une radiographie strictement normale à l'inclusion, ce qui confirme le fait que les signes radiologiques apparaissent plus tardivement, au moment où il existe une atteinte osseuse importante. Korda précise que les signes radiologiques n'apparaissent que si 30 à 50% de l'os est atteint, processus qui peut durer plus de deux semaines. (15)

A 12 mois après l'arrêt du traitement antibiotique, 17 patients sur 40 (42.5%) ont eu des radiographies de contrôle, dont 11 présentent une amélioration par rapport à l'inclusion. Parmi les améliorations radiologiques, 10 patients sont dans le sous-groupe succès (3 dans le groupe 6 semaines et 7 dans le groupe 12 semaines); 1 patient considéré en échec présentait une amélioration sur la radiographie de contrôle 12 mois après l'arrêt du traitement; il s'agissait d'une récurrence précoce.

Très peu de patients ont eu une IRM à l'inclusion (4 patients sur 40, soit 10%), alors que l'IRM est l'examen le plus sensible et le plus spécifique. (126,190,127)

#### 4.2.3 Traitement

Dix-huit patients sur 40 (45%) ont débuté le traitement antibiotique en hospitalisation et par voie intraveineuse. Ceci correspond au traitement probabiliste initié en urgence relative, pour les patients septiques et pour les classes 3 de la classification IWGDF.

La durée moyenne d'hospitalisation de 9,2 jours est plus courte que celle retrouvée dans la littérature (au moins 14 jours Senneville (2) et 6 jours Pittet (145)); une durée d'hospitalisation moyenne encore plus courte est retrouvée par Vankatesan (7 jours)(144); ceci pourrait s'expliquer par l'utilisation des antibiotiques avec une très bonne biodisponibilité orale, ce qui permet le relais par voie orale plus rapidement.

La durée moyenne pour le traitement intraveineux est de 8 jours; une durée moyenne de 9 jours a été retrouvée par Vankatesan (144). Des durées plus longues (de 13-14 jours) ont été retrouvées dans l'étude de Embil. (146)

L'antibiotique le plus utilisé était la rifampicine, ce qui est retrouvé aussi dans une autre étude dans laquelle le traitement antibiotique est adapté aux résultats de la biopsie osseuse. (167)

La combinaison antibiotique la plus utilisée était Rifampicine-Quinolone (19 patients sur 4 soit 45%), ce qui est encore plus important que dans l'étude de Senneville et coll (32%).

Deux patients qui présentaient une infection à bacilles à Gram négatif ont eu une monothérapie par ciprofloxacine, après une bithérapie de 3 semaines. Aucun patient n'a reçu de monothérapie en traitement adapté, avec des molécules à visée osseuse.

Les effets secondaires les plus fréquents sont les effets digestifs (pour 16 patients sur 40 (soit 40%); des résultats similaires (47% d'effets secondaires) ont été retrouvés dans une étude de la combinaison Rifampicine-quinolone (2); pour 4 patients la posologie de la Rifampicine a été diminuée de 50%. Aucun patient n'a présenté un effet indésirable grave conduisant à l'exclusion de l'étude.

La décharge fait partie intégrante du traitement de l'ostéite du pied diabétique; dans notre étude, seulement 12 patients (39%) ont eu une décharge satisfaisante, dont la majorité dans le groupe 12 semaines (9 sur 12). Dans l'étude de Benotmane la décharge était le facteur de risque principal associé à l'échec. (191)

#### **D. Evolution**

Le but de ce travail était de comparer l'efficacité de 2 durées de traitement antibiotique (6 versus 12 semaines) administré à des patients diabétiques traités exclusivement de façon médicale; le recours au débridement des tissus nécrotiques ou à l'amputation mineure est considéré comme un échec au traitement. Dans d'autres études, le traitement d'exérèse et l'amputation mineure font partie du traitement initial de l'ostéite du pied diabétique. (192)

Le taux de rémission global est de 65%, ce qui est comparable aux taux de rémission global (63% de taux de rémission dans les études citées dans le tableau ci-dessus (19,146). Un taux de 64.5% est retrouvé dans l'étude de Senneville et coll (167). Il est encore difficile de comparer les différents taux de rémission car, à ce jour, on ne dispose pas de consensus pour les critères de rémission pour l'ostéite du pied diabétique. La répartition des paramètres qui définissent l'échec est similaire entre les 2 groupes de l'étude (pour le taux d'amputation, de résection osseuse et de récurrence); il existe plus de diffusion de l'infection dans le groupe 6 semaines (4

patients versus 2 ); on note 1 décès pendant la durée de l'étude dans le groupe 6 semaines.

Le taux de récurrence pendant la période de suivi de 12 mois après le traitement est de 15%. Un taux similaire est retrouvé dans l'étude de Tice. (193)

Le taux d'amputation est de 10%; le même taux est trouvé par Embil.(146) ; des taux de 5%, et 6.7% sont trouvés par Korda et Margolis (15,194). Parmi les 4 patients amputés de notre étude, il y a qu'un seul avec des antécédents d'amputation.

La cicatrisation globale est de 85% (34 patients). La durée moyenne de cicatrisation de 15 semaines et plus courte que celles des données de la littérature (26 semaines trouvées dans l'étude de Kessler) (112); les délais les plus longs de cicatrisation (au-delà de 20 semaines) ou la non cicatrisation sont retrouvés chez les patients présentant une AOMI, ce qui a été également retrouvé par A . Hartemann (195). Le délai de cicatrisation n'est pas lié à la présence des bactéries multi-résistantes (143); nous retrouvons un seul patient BMR (SARM) dans notre étude qui a un délai de cicatrisation plus long (de 24 semaines).

### **Les sous-groupes succès -échec**

La comparaison des paramètres biologique entre les sous-groupes succès-échec (CRP, leucocytes, créatinine, hémoglobine glyquée, transaminases, albumine) ne retrouve aucune association avec l'échec. Les dimensions de la plaie ne sont pas associées à l'échec. Ces résultats sont un peu surprenants car dans différents études de la littérature, on retrouve les facteurs associés à l'échec. Cet inconvénient de notre étude est peut-être dû à l'effectif réduit de l'étude.

Parmi les 14 patients en échec, 7 (50%) ont des antécédents d'AOMI et 6 ont été déjà amputés. Six patients présentent également une dénutrition. Dans l'étude de Tice, on retrouve l'AOMI comme facteur associé à une récurrence de l'infection, donc à l'échec. (193)

Dans l'étude de Pittet, la fièvre, le niveau élevé de la créatinine et la diminution de la pression transcutanée en oxygène sont associés à l'échec. (145)

Dans un travail réalisé dans la Région Nord Pas de Calais sur les infections du pied diabétique traitées médicalement, le seul facteur associé au succès était la biopsie osseuse.(167)

L'association du SARM à l'échec est controversée, comme le montre plusieurs études. L'identification du SARM ou des autres BMR dans la biopsie osseuse n'est pas synonyme de virulence augmentée. (113,114,115)

Dans l'enquête OPIDIA, les BMR (y compris le SARM) ne sont pas associés au risque d'amputation, donc à l'échec. (170)

Dans notre travail, sur les 7 patients pour lesquels le SARM est retrouvé dans le prélèvement osseux profond, 5 sont en succès.

Par contre, un résultat surprenant pour notre travail est la durée d'hospitalisation plus courte pour les patients qui ont eu du SARM à la biopsie profonde, résultat confirmé par les courbes de survie de Kaplan – Meyer( $P=0.02$ ); en analysant le profil des patients, les 5 patients proviennent du même centre et il étaient déjà hospitalisés dans un autre service, au moment de l'inclusion, donc la durée d'hospitalisation pour ces patients n'est pas la durée réelle. Pour les 2 autres patients, les durées d'hospitalisation sont de 7 et 9 jours ce qui correspond à la durée moyenne d'hospitalisation retrouvée dans différentes études. La biodisponibilité orale excellente de la rifampicine et des quinolones et la sensibilité du SARM à ces 2 molécules ont permis le relais per os précoce, fait qui a permis la réduction de la durée d'hospitalisation.

### **Implications de la réduction de la durée de l'antibiothérapie**

Une durée d'antibiothérapie prolongée conduit à plus d'effets indésirables (dans notre étude, nous avons retrouvé aussi plus d'effets secondaires principalement digestifs dans le groupe 12 semaines). Ceci pourrait conduire à un arrêt du traitement ou à un passage en intraveineux du traitement.

**Le coût** de 6 semaines de traitement en I.V, par Hill (189) est de 9700 \$.

Le coût de 18 à 21 jours d'hospitalisation pour lésion du pied diabétique se situe entre 20000 et 25000 \$. (41)

10% des coûts pour les soins du pied diabétique sont attribués au traitement médical. (47)

Dans l'étude de Girod, les coûts mensuels pour le pied diabétique sont de 1556 euros, en cas d'hospitalisation de courte durée. (47)

Korda rapporte que les coûts annuel du traitement médical de l'ulcère du pied diabétique s'élèvent à 17500 \$ (15); si on rajoute le traitement chirurgical, on arrive à 30000-35000 \$.(15). Hill rapporte que seulement l'amputation d'une phalange coûte 1000\$. (189)

**La résistance aux antibiotiques** est un problème de santé publique, car elle prolonge la durée d'hospitalisation (196) et augmente les coûts (197). Nous avons retrouvé paradoxalement une durée plus courte d'hospitalisation pour le SARM, mais c'était un résultat biaisé par la non prise en compte de l'hospitalisation dans un autre service hospitalier.

Si l'on arrive à diminuer la durée du traitement, on peut espérer pouvoir diminuer la résistance, les effets secondaires et les coûts liés au traitement.

Ces trois paramètres sont finalement intriqués, car la résistance aux antibiotiques et les effets secondaires peuvent nécessiter une hospitalisation (pour administration intraveineuse si effets secondaires digestifs ou choix limité en raison de la multi-résistance) ce qui augmente les coûts.



### **Les limites de l'étude:**

Les résultats obtenus dans notre travail sont issus d'un faible effectif de la population présentant une ostéite.

Aucun facteur associé à l'échec n'a été retrouvé dans notre étude, alors que les autres études décrivent un ou plusieurs facteurs; cela est peut être lié également au petit effectif .

De plus, il y a un biais dans la durée d'hospitalisation concernant le SARM. Ce biais est lié à la non prise en compte des durées d'hospitalisation dans les autres services hospitaliers.

## 5. CONCLUSIONS

---

Les résultats de notre étude suggèrent qu'une antibiothérapie de 6 semaines n'est pas associée à un taux d'échec supérieur à celui d'une antibiothérapie de 12 semaines dans le cadre du traitement médical des ostéites du pied diabétique. La taille réduite de la population étudiée dans ce travail nécessite une confirmation des résultats sur des effectifs plus conséquents.

Les avantages d'une durée plus courte de l'antibiothérapie de l'ostéite seraient :

- la diminution de sélection des mutants résistants
- l'amélioration de l'observance au traitement
- la diminution des effets secondaires
- la diminution des coûts

La diminution de la durée du traitement antibiotique serait envisageable si l'on disposait de critères de remissions objectifs bien définis; les marqueurs biologiques et les examens d'imagerie ne sont pas validés pour définir la guérison; les critères de guérison restent subjectifs, donc la décision d'arrêter un traitement antibiotique bien conduit est toujours difficile. Les recommandations actuelles sur la durée du traitement tiennent compte de la présence de l'os infecté résiduel, or malgré les moyens modernes d'imagerie, la présence de l'os résiduel est difficile à objectiver.

La difficulté du traitement médical vient également du fait qu'il y a "des ostéites" et "des patients" et pour chaque cas il s'agit de déterminer l'option thérapeutique la mieux adaptée, que ce soit en terme de durée ou de choix de molécule antibiotique.

Les perspectives seraient de réaliser des études similaires, mais sur un effectif plus conséquent et de parvenir à un consensus pour définir la guérison de l'ostéite.

# BIBLIOGRAPHIE

---

1. Lipsky BA. Medical treatment of diabetic foot infections. *Clin. Infect. Dis.* 2004 août 1;39 Suppl 2:S104-114.
2. Senneville E, Yazdanpanah Y, Cazaubiel M, Cordonnier M, Valette M, Beltrand E, et al. Rifampicin-ofloxacin oral regimen for the treatment of mild to moderate diabetic foot osteomyelitis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001 déc;48(6):927-30.
3. Jeffcoate WJ, Lipsky BA. Controversies in diagnosing and managing osteomyelitis of the foot in diabetes. *Clin. Infect. Dis.* 2004 août 1;39 Suppl 2:S115-122.
4. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin. Infect. Dis.* 2004 oct 1;39(7):885-910.
5. Armstrong DG, Lipsky BA. Diabetic foot infections: stepwise medical and surgical management. *Int Wound J.* 2004 juin;1(2):123-32.
6. Snapshot [Internet]. [cité 2012 sept 16]. Available de: <http://www.who.int/inf-pr-1998/en/pr98-63.html>
7. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. Synthèse épidémiologique [Internet]. [cité 2011 nov 15]. Available de: <http://www.invs.sante.fr/surveillance/diabete/default.html>
8. Roeckl-Wiedmann I, Bennett M, Kranke P. Systematic review of hyperbaric oxygen in the management of chronic wounds. *Br J Surg.* 2005 janv;92(1):24-32.
9. Hobizal KB, Wukich DK. Diabetic foot infections: current concept review. *Diabet Foot Ankle* [Internet]. 2012 [cité 2012 sept 16];3. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22577496>
10. Smith CL. Pharmacotherapy of Diabetic Foot Ulcers. *Journal of Pharmacy Practice.* 2004 janv 2;17(1):66-74.
11. Detournay B, Cros S, Charbonnel B, Grimaldi A, Liard F, Cogneau J, et al. Managing type 2 diabetes in France: the ECODIA survey. *Diabetes Metab.* 2000 nov;26(5):363-9.
12. Malgrange D, Richard JL, Leymarie F. Screening diabetic patients at risk for foot ulceration. A multi-centre hospital-based study in France. *Diabetes Metab.* 2003 juin;29(3):261-8.
13. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Recommandations pour la pratique clinique Prise en charge du pied diabétique infecté. *Médecine et maladies infectieuses.* 37(1):26-50.
14. Lipsky B. Infectious problems of the foot in diabetic patients. Levin and O'Neal's *The diabetic foot*. 2001 Bowker JH, Pfeifer MA, eds. St Louis: Mosby;(6th edition):467-80.
15. Korda J, Mezőő R, Bálint GP. Treatment of musculoskeletal infections of the foot in patients with diabetes. *Therapy.* 2005 mars;2(2):287-300.

16. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Tredwell J, Boulton AJM. Diabetic foot syndrome: evaluating the prevalence and incidence of foot pathology in Mexican Americans and non-Hispanic whites from a diabetes disease management cohort. *Diabetes Care*. 2003 mai;26(5):1435-8.
17. Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J, et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet. Med*. 2002 mai;19(5):377-84.
18. Ramsey SD, Newton K, Blough D, McCulloch DK, Sandhu N, Reiber GE, et al. Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 1999 mars;22(3):382-7.
19. Senneville E. Apport de la biopsie osseuse transcutanée dans le traitement de l'osteite du pied diabétique [Thèse docteur en Médecine]. [Lille]: Lille 2; 2011.
20. Newman LG, Waller J, Palestro CJ, Schwartz M, Klein MJ, Hermann G, et al. Unsuspected osteomyelitis in diabetic foot ulcers. Diagnosis and monitoring by leukocyte scanning with indium in 111 oxyquinoline. *JAMA*. 1991 sept 4;266(9):1246-51.
21. Grayson ML, Gibbons GW, Habershaw GM, Freeman DV, Pomposelli FB, Rosenblum BI, et al. Use of ampicillin/sulbactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of limb-threatening foot infections in diabetic patients. *Clin. Infect. Dis*. 1994 mai;18(5):683-93.
22. Frykberg RG, Wittmayer B, Zgonis T. Surgical management of diabetic foot infections and osteomyelitis. *Clin Podiatr Med Surg*. 2007 juill;24(3):469-482, viii-ix.
23. Fincke BG, Miller DR, Turpin R. A classification of diabetic foot infections using ICD-9-CM codes: application to a large computerized medical database. *BMC Health Serv Res*. 2010;10:192.
24. Stockl K, Vanderplas A, Tafesse E, Chang E. Costs of lower-extremity ulcers among patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2004 sept;27(9):2129-34.
25. O'Meara S, Cullum N, Majid M, Sheldon T. Systematic reviews of wound care management: (3) antimicrobial agents for chronic wounds; (4) diabetic foot ulceration. *Health Technol Assess*. 2000;4(21):1-237.
26. Edmond S. Experience in a multidisciplinary diabetic foot clinic. In: *The foot in diabetes: Proceedings of the first National Conference on the Diabetic Foot*. 1987.
27. O'Meara SM, Cullum NA, Majid M, Sheldon TA. Systematic review of antimicrobial agents used for chronic wounds. *Br J Surg*. 2001 janv;88(1):4-21.
28. Bishop JB, Phillips LG, Mustoe TA, VanderZee AJ, Wiersema L, Roach DE, et al. A prospective randomized evaluator-blinded trial of two potential wound healing agents for the treatment of venous stasis ulcers. *J. Vasc. Surg*. 1992 août;16(2):251-7.
29. Smith DG, Assal M, Reiber GE, Vath C, LeMaster J, Wallace C. Minor environmental trauma and lower extremity amputation in high-risk patients with diabetes: incidence, pivotal events, etiology, and amputation level in a prospectively followed cohort. *Foot Ankle Int*. 2003 sept;24(9):690-5.
30. Reiber G. *Epidemiology and Health Care Costs for Diabetic Foot Problems. The Diabetic Foot: A. Veves, J. M. Giurini, and F. W. LoGerfo © Humana Press Inc., Totowa, NJ. Second edition. 2002;*

31. Harkless L, Boghossian J, Pollak R, Caputo W, Dana A, Gray S, et al. An open-label, randomized study comparing efficacy and safety of intravenous piperacillin/tazobactam and ampicillin/sulbactam for infected diabetic foot ulcers. *Surg Infect (Larchmt)*. 2005;6(1):27-40.
32. Grayson ML. Diabetic foot infections. *Antimicrobial therapy. Infect. Dis. Clin. North Am.* 1995 mars;9(1):143-61.
33. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Mohler MJ, Wendel CS, Lipsky BA. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2006 juin;29(6):1288-93.
34. van Battum P, Schaper N, Prompers L, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, et al. Differences in minor amputation rate in diabetic foot disease throughout Europe are in part explained by differences in disease severity at presentation. *Diabet. Med.* 2011 févr;28(2):199-205.
35. Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. Cost-effective management of diabetic foot ulcers. A review. *Pharmacoeconomics*. 1997 juill;12(1):42-53.
36. Larsson J, Apelqvist J, Agardh CD, Stenström A. Decreasing incidence of major amputation in diabetic patients: a consequence of a multidisciplinary foot care team approach? *Diabet. Med.* 1995 sept;12(9):770-6.
37. Deerochanawong C, Home PD, Alberti KG. A survey of lower limb amputation in diabetic patients. *Diabet. Med.* 1992 déc;9(10):942-6.
38. Giacalone VF, Krych SM, Harkless LB. The University of Texas Health Science Center at San Antonio: experience with foot surgery in diabetics. *J Foot Ankle Surg.* 1994 déc;33(6):590-7.
39. Fylling CP, Knighton DR. Amputation in the diabetic population: incidence, causes, cost, treatment, and prevention. *J Enterostomal Ther.* 1989 déc;16(6):247-55.
40. Reiber GE. Diabetic foot care. Financial implications and practice guidelines. *Diabetes Care*. 1992 mars;15 Suppl 1:29-31.
41. Jensen JL, Seeley J, Gillin B. Diabetic foot ulcerations. A controlled, randomized comparison of two moist wound healing protocols: Carrasyn Hydrogel Wound dressing and wet-to-moist saline gauze. *Adv Wound Care*. 1998 déc;11(7 Suppl):1-4.
42. Girod I, Valensi P, Laforêt C, Moreau-Defarges T, Guillon P, Baron F. An economic evaluation of the cost of diabetic foot ulcers: results of a retrospective study on 239 patients. *Diabetes Metab.* 2003 juin;29(3):269-77.
43. Boulton AJM, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*. 2005 nov 12;366(9498):1719-24.
44. Malgrange D. [Physiopathology of the diabetic foot]. *Rev Med Interne*. 2008 sept;29 Suppl 2:S231-237.
45. Prise en charge du pied diabétique infecté. Texte long. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2007 janv;37(1):26-50.
46. Lavigne J, Sotto A. Bactériologie du Pied Diabétique - DESC Maladies Infectieuses. 2011.
47. Hartemann A. Cours de DESC Maladies Infectieuses,. 2011.

48. Joseph WS, LeFrock JL. The pathogenesis of diabetic foot infections--immunopathy, angiopathy, and neuropathy. *J Foot Surg.* 1987 févr;26(1 Suppl):S7-11.
49. Peters EJG, Lavery LA, Armstrong DG. Diabetic lower extremity infection: influence of physical, psychological, and social factors. *J. Diabetes Complicat.* 2005 avr;19(2):107-12.
50. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 1999 déc;26(3-4):259-65.
51. Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care.* 2003 févr;26(2):510-3.
52. Ha Van G, Siney H, Hartmann-Heurtier A, Jacqueminet S, Greau F, Grimaldi A. Nonremovable, windowed, fiberglass cast boot in the treatment of diabetic plantar ulcers: efficacy, safety, and compliance. *Diabetes Care.* 2003 oct;26(10):2848-52.
53. Mueller MJ, Diamond JE, Sinacore DR, Delitto A, Blair VP 3rd, Drury DA, et al. Total contact casting in treatment of diabetic plantar ulcers. Controlled clinical trial. *Diabetes Care.* 1989 juin;12(6):384-8.
54. Senior C. Assessment of infection in diabetic foot ulcers. *J Wound Care.* 2000 juill;9(7):313-7.
55. Rauwerda JA. Foot debridement: anatomic knowledge is mandatory. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2000 oct;16 Suppl 1:S23-26.
56. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJG, Armstrong DG, et al. Executive summary: 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin. Infect. Dis.* 2012 juin;54(12):1679-84.
57. Jude E, Gibbons J. Identifying and treating intermittent claudication in people with diabetes. *The Diabetic Foot.* 2005(8):84-92.
58. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J. Vasc. Surg.* 2000 janv;31(1 Pt 2):S1-S296.
59. Long A, Beuzon S. ANAES. Echographie-Doppler dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. 2002.
60. ANAES. Echographie Doppler dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs [Internet]. 2002. Available de: <http://www.anaes.fr>
61. Catalano C, Fraioli F, Laghi A, Napoli A, Bezzi M, Pediconi F, et al. Infrarenal aortic and lower-extremity arterial disease: diagnostic performance of multi-detector row CT angiography. *Radiology.* 2004 mai;231(2):555-63.
62. Kreitner KF, Kalden P, Neufang A, Düber C, Krummenauer F, Küstner E, et al. Diabetes and peripheral arterial occlusive disease: prospective comparison of contrast-enhanced three-dimensional MR angiography with conventional digital subtraction angiography. *AJR Am J Roentgenol.* 2000 janv;174(1):171-9.
63. Kalani M, Brismar K, Fagrell B, Ostergren J, Jörneskog G. Transcutaneous oxygen tension and toe blood pressure as predictors for outcome of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care.* 1999 janv;22(1):147-51.

64. WUTSCHERT R, BONGARD O, BOUNAMEAUX H. Utilité clinique de la mesure transcutanée de la pression partielle d'oxygène. 1998 nov;10(9):581-5.
65. Mars M. Transcutaneous oxygen tension as a predictor of success after an amputation. *J Bone Joint Surg Am.* 1988 oct;70(9):1429-30.
66. Brooks B, Dean R, Patel S, Wu B, Molyneaux L, Yue DK. TBI or not TBI: that is the question. Is it better to measure toe pressure than ankle pressure in diabetic patients? *Diabet. Med.* 2001 juill;18(7):528-32.
67. Orchard TJ, Strandness DE Jr. Assessment of peripheral vascular disease in diabetes. Report and recommendations of an international workshop sponsored by the American Diabetes Association and the American Heart Association September 18-20, 1992 New Orleans, Louisiana. *Circulation.* 1993 août;88(2):819-28.
68. Robson MC, Mannari RJ, Smith PD, Payne WG. Maintenance of wound bacterial balance. *Am. J. Surg.* 1999 nov;178(5):399-402.
69. Lavery LA, Armstrong DG, Harkless LB. Classification of diabetic foot wounds. *J Foot Ankle Surg.* 1996 déc;35(6):528-31.
70. Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I, Nguyen HC, Harkless LB, Boulton AJ. A comparison of two diabetic foot ulcer classification systems: the Wagner and the University of Texas wound classification systems. *Diabetes Care.* 2001 janv;24(1):84-8.
71. Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJG, Lipsky BA. Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. *Clin. Infect. Dis.* 2007 févr 15;44(4):562-5.
72. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJG, Armstrong DG, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin. Infect. Dis.* 2012 juin;54(12):e132-173.
73. Aragón-Sánchez J. Clinical-pathological characterization of diabetic foot infections: grading the severity of osteomyelitis. *Int J Low Extrem Wounds.* 2012 juin;11(2):107-12.
74. Lipsky BA. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Clin. Infect. Dis.* 1997 déc;25(6):1318-26.
75. Armstrong DG, Wrobel J, Robbins JM. Guest Editorial: are diabetes-related wounds and amputations worse than cancer? *Int Wound J.* 2007 déc;4(4):286-7.
76. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet.* 2004 juill 24;364(9431):369-79.
77. Ciampolini J, Harding KG. Pathophysiology of chronic bacterial osteomyelitis. Why do antibiotics fail so often? *Postgrad Med J.* 2000 août;76(898):479-83.
78. Lipsky BA. A report from the international consensus on diagnosing and treating the infected diabetic foot. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2004 juin;20 Suppl 1:S68-77.
79. Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects. 3. Osteomyelitis associated with vascular insufficiency. *N. Engl. J. Med.* 1970 févr 5;282(6):316-22.

80. Aragón-Sánchez FJ, Cabrera-Galván JJ, Quintana-Marrero Y, Hernández-Herrero MJ, Lázaro-Martínez JL, García-Morales E, et al. Outcomes of surgical treatment of diabetic foot osteomyelitis: a series of 185 patients with histopathological confirmation of bone involvement. *Diabetologia*. 2008 nov;51(11):1962-70.
81. Buckholz JM. The surgical management of osteomyelitis: with special reference to a surgical classification. *J Foot Surg*. 1987 févr;26(1 Suppl):S17-24.
82. Cierny G 3rd, Mader JT, Penninck JJ. A clinical staging system for adult osteomyelitis. *Clin. Orthop. Relat. Res*. 2003 sept;(414):7-24.
83. Cierny G 3rd, Mader JT. Approach to adult osteomyelitis. *Orthop Rev*. 1987 avr;16(4):259-70.
84. Ge Y, MacDonald D, Hait H, Lipsky B, Zasloff M, Holroyd K. Microbiological profile of infected diabetic foot ulcers. *Diabet. Med*. 2002 déc;19(12):1032-4.
85. Newman LG, Waller J, Palestro CJ, Schwartz M, Klein MJ, Hermann G, et al. Unsuspected osteomyelitis in diabetic foot ulcers. Diagnosis and monitoring by leukocyte scanning with indium in 111 oxyquinoline. *JAMA*. 1991 sept 4;266(9):1246-51.
86. Senneville E. Antimicrobial interventions for the management of diabetic foot infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2005 févr;6(2):263-73.
87. Gerding DN. Foot infections in diabetic patients: the role of anaerobes. *Clin. Infect. Dis*. 1995 juin;20 Suppl 2:S283-288.
88. Johnson S, Lebahn F, Peterson LR, Gerding DN. Use of an anaerobic collection and transport swab device to recover anaerobic bacteria from infected foot ulcers in diabetics. *Clin. Infect. Dis*. 1995 juin;20 Suppl 2:S289-290.
89. Wheat LJ, Allen SD, Henry M, Kernek CB, Siders JA, Kuebler T, et al. Diabetic foot infections. Bacteriologic analysis. *Arch. Intern. Med*. 1986 oct;146(10):1935-40.
90. Armstrong DG, Lanthier J, Lelievre P, Edelson GW. Methicillin-resistant coagulase-negative staphylococcal osteomyelitis and its relationship to broad-spectrum oral antibiotics in a predominantly diabetic population. *J Foot Ankle Surg*. 1995 déc;34(6):563-6.
91. Aragón-Sánchez J, Lázaro-Martínez JL, Hernández-Herrero MJ, Quintana-Marrero Y, Cabrera-Galván JJ. Clinical significance of the isolation of *Staphylococcus epidermidis* from bone biopsy in diabetic foot osteomyelitis. *Diabet Foot Ankle* [Internet]. 2010 [cité 2012 sept 21];1. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22396808>
92. Lavery LA, Sariaya M, Ashry H, Harkless LB. Microbiology of osteomyelitis in diabetic foot infections. *J Foot Ankle Surg*. 1995 févr;34(1):61-4.
93. Rajbhandari SM, Sutton M, Davies C, Tesfaye S, Ward JD. « Sausage toe »: a reliable sign of underlying osteomyelitis. *Diabet. Med*. 2000 janv;17(1):74-7.
94. Fleischer AE, Didyk AA, Woods JB, Burns SE, Wrobel JS, Armstrong DG. Combined clinical and laboratory testing improves diagnostic accuracy for osteomyelitis in the diabetic foot. *J Foot Ankle Surg*. 2009 févr;48(1):39-46.



95. Grayson ML, Gibbons GW, Balogh K, Levin E, Karchmer AW. Probing to bone in infected pedal ulcers. A clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients. *JAMA*. 1995 mars 1;273(9):721-3.
96. Lavery LA, Armstrong DG, Peters EJG, Lipsky BA. Probe-to-Bone Test for Diagnosing Diabetic Foot Osteomyelitis Reliable or relic? *Dia Care*. 2007 janv 2;30(2):270-4.
97. Berendt AR, Peters EJG, Bakker K, Embil JM, Eneroth M, Hinchliffe RJ, et al. Diabetic foot osteomyelitis: a progress report on diagnosis and a systematic review of treatment. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2008 juin;24 Suppl 1:S145-161.
98. Fleischer AE, Wrobel JS, Leonards A, Berg S, Evans DP, Baron RL, et al. Post-treatment leukocytosis predicts an unfavorable clinical response in patients with moderate to severe diabetic foot infections. *J Foot Ankle Surg.* 2011 oct;50(5):541-6.
99. Akinci B, Yener S, Yesil S, Yapar N, Kucukyavas Y, Bayraktar F. Acute phase reactants predict the risk of amputation in diabetic foot infection. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2011 févr;101(1):1-6.
100. Lipsky BA, Sheehan P, Armstrong DG, Tice AD, Polis AB, Abramson MA. Clinical predictors of treatment failure for diabetic foot infections: data from a prospective trial. *Int Wound J.* 2007 mars;4(1):30-8.
101. Lipsky BA, Berendt AR, Embil J, De Lalla F. Diagnosing and treating diabetic foot infections. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2004 juin;20 Suppl 1:S56-64.
102. Williams DT, Hilton JR, Harding KG. Diagnosing foot infection in diabetes. *Clin. Infect. Dis.* 2004 août 1;39 Suppl 2:S83-86.
103. Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH, Nabuurs-Franssen MH, Schaper NC. International consensus and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot. International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2000 oct;16 Suppl 1:S84-92.
104. Ledermann HP, Schweitzer ME, Morrison WB. Nonenhancing tissue on MR imaging of pedal infection: characterization of necrotic tissue and associated limitations for diagnosis of osteomyelitis and abscess. *AJR Am J Roentgenol.* 2002 janv;178(1):215-22.
105. Khatri G, Wagner DK, Sohnle PG. Effect of bone biopsy in guiding antimicrobial therapy for osteomyelitis complicating open wounds. *Am. J. Med. Sci.* 2001 juin;321(6):367-71.
106. Slater RA, Lazarovitch T, Boldur I, Ramot Y, Buchs A, Weiss M, et al. Swab cultures accurately identify bacterial pathogens in diabetic foot wounds not involving bone. *Diabet. Med.* 2004 juill;21(7):705-9.
107. Zuluaga AF, Galvis W, Jaimes F, Vesga O. Lack of microbiological concordance between bone and non-bone specimens in chronic osteomyelitis: an observational study. *BMC Infect. Dis.* 2002 mai 16;2:8.
108. Elamurugan TP, Jagdish S, Kate V, Chandra Parija S. Role of bone biopsy specimen culture in the management of diabetic foot osteomyelitis. *Int J Surg.* 2011;9(3):214-6.

109. Senneville E, Melliez H, Beltrand E, Legout L, Valette M, Cazaubiel M, et al. Culture of percutaneous bone biopsy specimens for diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: concordance with ulcer swab cultures. *Clin. Infect. Dis.* 2006 janv 1;42(1):57-62.
110. Senneville E, Morant H, Descamps D, Dekeyser S, Beltrand E, Singer B, et al. Needle puncture and transcutaneous bone biopsy cultures are inconsistent in patients with diabetes and suspected osteomyelitis of the foot. *Clin. Infect. Dis.* 2009 avr 1;48(7):888-93.
111. Kessler L, Piemont Y, Ortega F, Lesens O, Boeri C, Averous C, et al. Comparison of microbiological results of needle puncture vs. superficial swab in infected diabetic foot ulcer with osteomyelitis. *Diabet. Med.* 2006 janv;23(1):99-102.
112. Bernard L, Assal M, Garzoni C, Uçkay I. Predicting the pathogen of diabetic toe osteomyelitis by two consecutive ulcer cultures with bone contact. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2011 févr;30(2):279-81.
113. Weiner RD, Viselli SJ, Fulkert KA, Accetta P. Histology versus microbiology for accuracy in identification of osteomyelitis in the diabetic foot. *J Foot Ankle Surg.* 2011 avr;50(2):197-200.
114. Consensus development conference on diabetic foot wound care. 7-8 April 1999, Boston, MA. American Diabetes Association. *Adv Wound Care.* 1999 sept;12(7):353-61.
115. Frykberg RG, Armstrong DG, Giurini J, Edwards A, Kravette M, Kravitz S, et al. Diabetic foot disorders: a clinical practice guideline. American College of Foot and Ankle Surgeons. *J Foot Ankle Surg.* 2000;39(5 Suppl):S1-60.
116. Dinh MT, Abad CL, Safdar N. Diagnostic accuracy of the physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers: meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2008 août 15;47(4):519-27.
117. Shults DW, Hunter GC, McIntyre KE, Parent FN, Piotrowski JJ, Bernhard VM. Value of radiographs and bone scans in determining the need for therapy in diabetic patients with foot ulcers. *Am. J. Surg.* 1989 déc;158(6):525-529; discussion 529-530.
118. Sella EJ, Grosser DM. Imaging modalities of the diabetic foot. *Clin Podiatr Med Surg.* 2003 oct;20(4):729-40.
119. Kapoor A, Page S, Lavalley M, Gale DR, Felson DT. Magnetic resonance imaging for diagnosing foot osteomyelitis: a meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2007 janv 22;167(2):125-32.
120. Harwood SJ, Valdivia S, Hung GL, Quenzer RW. Use of Sulesomab, a radiolabeled antibody fragment, to detect osteomyelitis in diabetic patients with foot ulcers by leukoscintigraphy. *Clin. Infect. Dis.* 1999 juin;28(6):1200-5.
121. Delcourt A, Huglo D, Prangere T, Benticha H, Devemy F, Tsirtsikoulou D, et al. Comparison between Leukoscan (Sulesomab) and Gallium-67 for the diagnosis of osteomyelitis in the diabetic foot. *Diabetes Metab.* 2005 avr;31(2):125-33.
122. Maugendre D, Poirier JY. [Nuclear medicine in the diagnosis of diabetic foot osteomyelitis]. *Diabetes Metab.* 2001 juin;27(3):396-400.

123. Poirier JY, Garin E, Derrien C, Devillers A, Moisan A, Bourguet P, et al. Diagnosis of osteomyelitis in the diabetic foot with a <sup>99m</sup>Tc-HMPAO leucocyte scintigraphy combined with a <sup>99m</sup>Tc-MDP bone scintigraphy. *Diabetes Metab.* 2002 déc;28(6 Pt 1):485-90.
124. Schweitzer ME, Daffner RH, Weissman BN, Bennett DL, Blebea JS, Jacobson JA, et al. ACR Appropriateness Criteria on suspected osteomyelitis in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Radiol.* 2008 août;5(8):881-6.
125. Lipman BT, Collier BD, Carrera GF, Timins ME, Erickson SJ, Johnson JE, et al. Detection of osteomyelitis in the neuropathic foot: nuclear medicine, MRI and conventional radiography. *Clin Nucl Med.* 1998 févr;23(2):77-82.
126. Marcus CD, Ladam-Marcus VJ, Leone J, Malgrange D, Bonnet-Gausserand FM, Menanteau BP. MR imaging of osteomyelitis and neuropathic osteoarthropathy in the feet of diabetics. *Radiographics.* 1996 nov;16(6):1337-48.
127. Rai NK, Suryabhan, Ansari M, Kumar M, Shukla VK, Tripathi K. Effect of glycaemic control on apoptosis in diabetic wounds. *J Wound Care.* 2005 juin;14(6):277-81.
128. Jeffcoate WJ, Lipsky BA, Berendt AR, Cavanagh PR, Bus SA, Peters EJJ, et al. Unresolved issues in the management of ulcers of the foot in diabetes. *Diabet. Med.* 2008 déc;25(12):1380-9.
129. Hinchliffe RJ, Valk GD, Apelqvist J, Armstrong DG, Bakker K, Game FL, et al. Specific guidelines on wound and wound-bed management. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2008 juin;24 Suppl 1:S188-189.
130. Mills JL Sr. Open bypass and endoluminal therapy: complementary techniques for revascularization in diabetic patients with critical limb ischaemia. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2008 juin;24 Suppl 1:S34-39.
131. Stiegler H, Standl E, Hufen V. [Macroangiopathy in diabetes mellitus]. *Z Gesamte Inn Med.* 1993 mars;48(3):150-6.
132. Senneville E. Prise en charge de l'ostéite du pied diabétique. 2008.
133. Zuluaga AF, Galvis W, Saldarriaga JG, Agudelo M, Salazar BE, Vesga O. Etiologic diagnosis of chronic osteomyelitis: a prospective study. *Arch. Intern. Med.* 2006 janv 9;166(1):95-100.
134. Chantelau E, Wolf A, Ozdemir S, Hachmöller A, Ramp U. Bone histomorphology may be unremarkable in diabetes mellitus. *Med. Klin. (Munich).* 2007 juin 15;102(6):429-33.
135. Norden CW. Lessons learned from animal models of osteomyelitis. *Rev. Infect. Dis.* 1988 févr;10(1):103-10.
136. Lattar SM, Tuchscherer LPN, Caccuri RL, Centrón D, Becker K, Alonso CA, et al. Capsule expression and genotypic differences among *Staphylococcus aureus* isolates from patients with chronic or acute osteomyelitis. *Infect. Immun.* 2009 mai;77(5):1968-75.
137. Widmer AF, Frei R, Rajacic Z, Zimmerli W. Correlation between in vivo and in vitro efficacy of antimicrobial agents against foreign body infections. *J. Infect. Dis.* 1990 juill;162(1):96-102.

138. Rissing JP. Antimicrobial therapy for chronic osteomyelitis in adults: role of the quinolones. *Clin. Infect. Dis.* 1997 déc;25(6):1327-33.
139. Widmer AF, Wiestner A, Frei R, Zimmerli W. Killing of nongrowing and adherent *Escherichia coli* determines drug efficacy in device-related infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1991 avr;35(4):741-6.
140. Brodsky JW, Schneidler C. Diabetic foot infections. *Orthop. Clin. North Am.* 1991 juill;22(3):473-89.
141. Diamantopoulos EJ, Haritos D, Yfandi G, Grigoriadou M, Margariti G, Paniara O, et al. Management and outcome of severe diabetic foot infections. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 1998;106(4):346-52.
142. Richard J-L, Sotto A, Jourdan N, Combescure C, Vannereau D, Rodier M, et al. Risk factors and healing impact of multidrug-resistant bacteria in diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab.* 2008 sept;34(4 Pt 1):363-9.
143. Hartemann-Heurtier A, Robert J, Jacqueminet S, Ha Van G, Golmard JL, Jarlier V, et al. Diabetic foot ulcer and multidrug-resistant organisms: risk factors and impact. *Diabet. Med.* 2004 juill;21(7):710-5.
144. Venkatesan P, Lawn S, Macfarlane RM, Fletcher EM, Finch RG, Jeffcoate WJ. Conservative management of osteomyelitis in the feet of diabetic patients. *Diabet. Med.* 1997 juin;14(6):487-90.
145. Pittet D, Wyssa B, Herter-Clavel C, Kursteiner K, Vaucher J, Lew PD. Outcome of diabetic foot infections treated conservatively: a retrospective cohort study with long-term follow-up. *Arch. Intern. Med.* 1999 avr 26;159(8):851-6.
146. Embil JM, Rose G, Trepman E, Math MCM, Duerksen F, Simonsen JN, et al. Oral antimicrobial therapy for diabetic foot osteomyelitis. *Foot Ankle Int.* 2006 oct;27(10):771-9.
147. Nelson E, al. A series of systematic reviews to inform a decision analysis for sampling and treating infected diabetic foot ulcers. *Health Technology Assessment.* 10(12):1-240.
148. Tan JS, Friedman NM, Hazelton-Miller C, Flanagan JP, File TM Jr. Can aggressive treatment of diabetic foot infections reduce the need for above-ankle amputation? *Clin. Infect. Dis.* 1996 août;23(2):286-91.
149. Hill MN, Feldman HI, Hilton SC, Holechek MJ, Ylitalo M, Benedict GW. Risk of foot complications in long-term diabetic patients with and without ESRD: a preliminary study. *ANNA J.* 1996 août;23(4):381-386; discussion 387-388.
150. Armstrong DG, Nguyen HC, Lavery LA, van Schie CH, Boulton AJ, Harkless LB. Off-loading the diabetic foot wound: a randomized clinical trial. *Diabetes Care.* 2001 juin;24(6):1019-22.
151. Caravaggi C, Faglia E, De Giglio R, Mantero M, Quarantiello A, Sommariva E, et al. Effectiveness and safety of a nonremovable fiberglass off-bearing cast versus a therapeutic shoe in the treatment of neuropathic foot ulcers: a randomized study. *Diabetes Care.* 2000 déc;23(12):1746-51.

152. International Working Group on the Diabetic Foot. International Consensus on the Diabetic Foot [Internet]. 2003. Available de: <http://www.iwgdf.org>
153. Jeffcoate WJ, Price P, Harding KG. Wound healing and treatments for people with diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2004 juin;20 Suppl 1:S78-89.
154. Parer-Richard C, Richard J, Vannereau D. Le pied diabétique. Traitement général et local. Le pied diabétique. 2002<sup>e</sup> éd. MF Editions; p. 83-140.
155. Cullum M, Majid M, O'Meara S, Sheldon T. Use of dressings: is there an evidence base? *The Foot in Diabetes*. Chichester - Wiley. 2000. p. 153-8.
156. Mason J, O'Keeffe C, Hutchinson A, McIntosh A, Young R, Booth A. A systematic review of foot ulcer in patients with Type 2 diabetes mellitus. II: treatment. *Diabet. Med.* 1999 nov;16(11):889-909.
157. Dow G, Browne A, Sibbald RG. Infection in chronic wounds: controverses in diagnosis and treatment. *Ostomy Wound Manage.* 1999 août;45(8):23-27, 29-40; quiz 41-42.
158. Venturi ML, Attinger CE, Mesbahi AN, Hess CL, Graw KS. Mechanisms and clinical applications of the vacuum-assisted closure (VAC) Device: a review. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6(3):185-94.
159. Eginton MT, Brown KR, Seabrook GR, Towne JB, Cambria RA. A prospective randomized evaluation of negative-pressure wound dressings for diabetic foot wounds. *Ann Vasc Surg.* 2003 nov;17(6):645-9.
160. Clare MP, Fitzgibbons TC, McMullen ST, Stice RC, Hayes DF, Henkel L. Experience with the vacuum assisted closure negative pressure technique in the treatment of non-healing diabetic and dysvascular wounds. *Foot Ankle Int.* 2002 oct;23(10):896-901.
161. Armstrong DG, Lavery LA, Abu-Rumman P, Espensen EH, Vazquez JR, Nixon BP, et al. Outcomes of subatmospheric pressure dressing therapy on wounds of the diabetic foot. *Ostomy Wound Manage.* 2002 avr;48(4):64-8.
162. Afssaps Reccomandations: Prescription des antibiotiques par voie locale dans les infections cutanées primitives et secondaires [Internet]. [cité 2012 oct 6]. Available de: [http://www.infectiologie.com/site/medias/\\_documents/consensus/2005-atb-locale-dermato-recos-afssaps.pdf](http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/2005-atb-locale-dermato-recos-afssaps.pdf)
163. Kaye ET. Topical antibacterial agents: role in prophylaxis and treatment of bacterial infections. *Curr Clin Top Infect Dis.* 2000;20:43-62.
164. Armstrong DG, Short B, Espensen EH, Abu-Rumman PL, Nixon BP, Boulton AJM. Technique for fabrication of an « instant total-contact cast » for treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2002 août;92(7):405-8.
165. Large M, al. Generalised tetanus following a diabetic foot ulcer. *The Diabetic Foot.* 2002;(5):187-90.
166. Senneville E. Antibiothérapie des infections du pied diabétique - Cours DESC Maladies Infectieuses. 2011.

167. Senneville E, Lombart A, Beltrand E, Valette M, Legout L, Cazaubiel M, et al. Outcome of diabetic foot osteomyelitis treated nonsurgically: a retrospective cohort study. *Diabetes Care*. 2008 avr;31(4):637-42.
168. Edelman D, Hough DM, Glazebrook KN, Oddone EZ. Prognostic value of the clinical examination of the diabetic foot ulcer. *J Gen Intern Med*. 1997 sept;12(9):537-43.
169. Vardakas KZ, Horianopoulou M, Falagas ME. Factors associated with treatment failure in patients with diabetic foot infections: An analysis of data from randomized controlled trials. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2008 juin;80(3):344-51.
170. Richard J-L, Lavigne J-P, Got I, Hartemann A, Malgrange D, Tsirtsikolou D, et al. Management of patients hospitalized for diabetic foot infection: results of the French OPIDIA study. *Diabetes Metab*. 2011 juin;37(3):208-15.
171. Mayfield JA, Reiber GE, Sanders LJ, Janisse D, Pogach LM. Preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes Care*. 1998 déc;21(12):2161-77.
172. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2005 janv;28 Suppl 1:S4-S36.
173. Lavery LA, Wunderlich RP, Tredwell JL. Disease management for the diabetic foot: effectiveness of a diabetic foot prevention program to reduce amputations and hospitalizations. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2005 oct;70(1):31-7.
174. Leutenegger M, Malgrange D, Boccalon H, Fontaine P, Got I, Valensi P, et al. [The diabetic foot]. *Diabete Metab*. 1995 déc;21(6):452-7.
175. Thomson FJ, Masson EA. Can elderly diabetic patients co-operate with routine foot care? *Age Ageing*. 1992 sept;21(5):333-7.
176. Crausaz FM, Clavel S, Liniger C, Albeanu A, Assal JP. Additional factors associated with plantar ulcers in diabetic neuropathy. *Diabet. Med*. 1988 nov;5(8):771-5.
177. Programme d'actions de prévention et de prise en charge du diabète de type 2, 2002-2005 [Internet]. Available de: <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/diabete/diabete5.htm>
178. McInnes A. The role of chiropodist. 1994;74-91.
179. White J. Therapeutic footwear for patients with diabetes. *J Am Podiatr Med Assoc*. 1994 sept;84(9):470-9.
180. Coleman W. Footwear considerations. *The High Risk Foot in Diabetes Mellitus*. 1991;487-96.
181. Lord M. An overview of footwear provision for the diabetic foot. *The Diabetic Foot*. 1998;(1):64-71.
182. Ha Van G, al. Place de la chirurgie orthopédique conservatrice dans le traitement du pied diabétique. *Diabetes Metab*. 1996;22:80-6.
183. Nicklas B. Prophylactic surgery in the diabetic foot. *The High Risk Foot in Diabetes Mellitus*. 1991;513-41.

184. Temple ME, Nahata MC. Pharmacotherapy of lower limb diabetic ulcers. *J Am Geriatr Soc.* 2000 juill;48(7):822-8.
185. Hughes CE, Johnson CC, Bamberger DM, Reinhardt JF, Peterson LR, Mulligan ME, et al. Treatment and long-term follow-up of foot infections in patients with diabetes or ischemia: a randomized, prospective, double-blind comparison of ceftazidime and ceftizoxime. *Clin Ther.* 1987;10 Suppl A:36-49.
186. Bessman AN, Kasim S. Managing foot infections in the older diabetic patient. *Geriatrics.* 1985 juin;40(6):54-8, 62-3.
187. Smith J, Wiener S. Osteomyelitis: life threatening infections in the elderly. *Drug Therapy.* 1981;(6):63-6.
188. Eneroth M, Apelqvist J, Stenström A. Clinical characteristics and outcome in 223 diabetic patients with deep foot infections. *Foot Ankle Int.* 1997 nov;18(11):716-22.
189. Hill SL, Holtzman GI, Buse R. The effects of peripheral vascular disease with osteomyelitis in the diabetic foot. *Am. J. Surg.* 1999 avr;177(4):282-6.
190. Shults DW, Hunter GC, McIntyre KE, Parent FN, Piotrowski JJ, Bernhard VM. Value of radiographs and bone scans in determining the need for therapy in diabetic patients with foot ulcers. *Am. J. Surg.* 1989 déc;158(6):525-529; discussion 529-530.
191. Benotmane A, Mohammedi F, Ayad F, Kadi K, Azzouz A. Diabetic foot lesions: etiologic and prognostic factors. *Diabetes Metab.* 2000 avr;26(2):113-7.
192. Ha Van G, Siney H, Danan JP, Sachon C, Grimaldi A. Treatment of osteomyelitis in the diabetic foot. Contribution of conservative surgery. *Diabetes Care.* 1996 nov;19(11):1257-60.
193. Tice AD, Hoaglund PA, Shoultz DA. Outcomes of osteomyelitis among patients treated with outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Am. J. Med.* 2003 juin 15;114(9):723-8.
194. Margolis DJ, Allen-Taylor L, Hoffstad O, Berlin JA. Diabetic neuropathic foot ulcers and amputation. *Wound Repair Regen.* 2005 juin;13(3):230-6.
195. Hartemann-Heurtier A, Ha Van G, Danan JP, Koskas F, Jacqueminet S, Golmard JL, et al. Outcome of severe diabetic foot ulcers after standardised management in a specialised unit. *Diabetes Metab.* 2002 déc;28(6 Pt 1):477-84.
196. Abramson MA, Sexton DJ. Nosocomial methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* primary bacteremia: at what costs? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999 juin;20(6):408-11.
197. Rello J, Torres A, Ricart M, Valles J, Gonzalez J, Artigas A, et al. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*. Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994 déc;150(6 Pt 1):1545-9.
198. Hartemann A. Physiopathologie des plaies infectées du pied diabétique - cours DESC 2011. 2011.
199. Wagner FW Jr. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle.* 1981 sept;2(2):64-122.

# INDEX – Tableaux et Figures

---

	Page
<b>Tableau 1</b> : La valeur du contact osseux.....	25
<b>Tableau 2</b> - Critères de diagnostic pour l'ostéite.....	26
<b>Tableau 3</b> Thérapie antibiotique selon la sévérité clinique – voie d'administration, durée-IDSA 2012.....	40
<b>Tableau 4</b> - Etudes rapportant les résultats de l'approche médicale de l'OPD.....	43
<b>Tableau 5</b> - Répartition par sexe dans les deux groupes (6 et 12 semaines).....	59
<b>Tableau 6</b> - Complication du diabète – néphropathie.....	61
<b>Tableau 7</b> - Complications du Diabète – amputation (%).....	63
<b>Tableau 8</b> – Complications du diabète – Dénutrition.....	65
<b>Tableau 9</b> - Présence d'un contact osseux rugueux au niveau de la plaie.....	67
<b>Tableau 10</b> – La répartition des plaies selon la classification UT.....	67
<b>Tableau 11</b> – La CRP (test de Student entre les deux groupes).....	70
<b>Tableau 12</b> – Les leucocytes (test de Student).....	71
<b>Tableau 13</b> – Les neutrophiles (test de Student).....	72
<b>Tableau 14</b> – L'hémoglobine (test de Student).....	73
<b>Tableau 15</b> – L'HbA1C (test de Student entre les deux groupes).....	74
<b>Tableau 16</b> – La créatinine (test de Student).....	76
<b>Tableau 17</b> - Micro-organismes écouvillon/biopsie (N/%).....	79
<b>Tableau 18</b> - Biopsie osseuse en hospitalisation/ambulatoire(Test de Chi2).....	81
<b>Tableau 19</b> – Traitement par Rifampicine (Test de Chi2).....	85
<b>Tableau 20</b> - Traitement par Rifampicine-Quinolones (Test de Chi2).....	86
<b>Tableau 21</b> - Résumé de comparabilité des groupes.....	87
<b>Tableau 22</b> – Succès/Echec – comparaison des deux groupes (Test de Chi2).....	88
<b>Tableau 23</b> - Comparaisons des moyennes des Echecs – 6 semaines versus Succès – 6 semaines.....	94



<b>Figure 1</b> : Schéma de prélèvement superficiel à visée bactériologique ou histologique.....	28
<b>Figure 2</b> Répartition par sexe dans les deux groupes (6 et 12 semaines) (%).....	59
<b>Figure 3</b> : Les médianes d'âge selon les groupes 6 /12.....	60
<b>Figure 4</b> : Complication du diabète-rétinopathie (%).....	61
<b>Figure 5</b> : Complication du Diabète - neuropathie (%).....	62
<b>Figure 6</b> : Complication du Diabète – Neuropathie (distribution par groupe)(nombre).....	62
<b>Figure 7</b> : Complication du Diabète - coronaropathie (%).....	63
<b>Figure 8</b> - Association AOMI – Coronaropathie (nombre).....	64
<b>Figure 9</b> - Association AOMI – Coronaropathie (%).....	64
<b>Figure 10</b> – Dimensions de la plaie.....	66
<b>Figure 11</b> - : Présence d'un contact osseux rugueux au niveau de la plaie (%).....	67
<b>Figure 12</b> – La répartition des plaies entre les différentes classes.....	68
<b>Figure 13</b> – La distribution des plaies entre les deux groupe selon la localisation...	69
<b>Figure 14</b> – Les marqueurs biologiques – la CRP.....	70
<b>Figure 15</b> – Les marqueurs biologiques – les leucocytes.....	71
<b>Figure 16</b> – Les marqueurs biologiques – les neutrophiles.....	72
<b>Figure 17</b> – Les marqueurs biologiques – l'HbA1C.....	73
<b>Figure 18</b> – Les marqueurs biologiques – l'HbA1C (médiane par groupe).....	74
<b>Figure 19</b> – Les marqueurs biologiques – la créatinine.....	75
<b>Figure 20</b> – Les marqueurs biologiques – la créatinine (médiane par groupe).....	75
<b>Figure 21</b> – Les marqueurs biologiques – les transaminases (ASAT).....	77
<b>Figure 22</b> – Les marqueurs biologiques – les transaminases (ALAT).....	77
<b>Figure 23</b> – Biopsie osseuse en hospitalisation ou ambulatoire (% global).....	80
<b>Figure 24</b> – Biopsie osseuse en hospitalisation ou ambulatoire (% par groupe).....	80
<b>Figure 25</b> - La courbe de survie de Kaplan.....	82
<b>Figure 26</b> – Délai de traitement (médiane).....	83
<b>Figure 27</b> - Courbe de Kaplan-Meier (Délai biopsie – ATB adaptée) .....	83
<b>Figure 28</b> - Courbe de Kaplan-Meier (Délai biopsie–ATB adaptée selon les 2 groupes durée de traitement) .....	84
<b>Figure 29</b> – Traitement par rifampicine (répartition dans les deux groupes (%)).....	84
<b>Figure 30</b> – Traitement quinolones (répartition dans les deux groupes (%)).....	85
<b>Figure 31</b> – Traitement antibiotique Rifampicine – Fluoroquinolones.....	86

<b>Figure 32</b> – Le nombre de succès/échec global.....	88
<b>Figure 33</b> – Succès/Echec selon la durée du traitement (6 semaines versus 12 semaines).....	89
<b>Figure 34</b> - Comparabilité des groupes de traitement (CRP).....	90
<b>Figure 35</b> – Comparabilité des deux groupes (leucocytes).....	90
<b>Figure 36</b> – Comparabilité des deux groupes (polynucléaires neutrophiles).....	91
<b>Figure 37</b> – Comparabilité des deux groupes (HbA1c).....	91
<b>Figure 38</b> – Comparabilité des deux groupes (créatinine).....	92
<b>Figure 39</b> – Comparabilité des deux groupes (ASAT).....	92
<b>Figure 40</b> – Comparabilité des deux groupes (ALAT).....	93
<b>Figure 41</b> – Comparabilité des deux groupes (albumine).....	93
<b>Figure 42</b> – Comparabilité des deux groupes (taille plaie).....	94
<b>Figure 43</b> - Durée d'hospitalisation – SARM.....	95

# Annexe 1

---

## La graduation du risque podologique (198)

**Risque 0:** absence de neuropathie

**Risque 1:** neuropathie isolée

**Risque2:** neuropathie et ischémie ou neuropathie et déformations

**Risque 3:** antécédents de plaie chronique

## Annexe 2

---

### **Classification Wagner des lésions du pied diabétique (199)**

- 0** absence de lésion ouverte (lésion pré-ulcération)
- 1** ulcère superficiel
- 2** ulcère profond , avec atteinte tendineuse, capsulaire, osseuse
- 3** stade 2 avec abcès, ostéite ou sepsis à point de départ infection ostéo-articulaire
- 4** gangrène localisée
- 5** gangrène de tout le pied

## Annexe 3

---

**Classification des plaies du pied chez le patient diabétique**  
**Classification UT (Université de Texas)**  
**combinant un grade et un stade (70)**

	<b>Grade 0</b> Lésion épithéliale	<b>Grade 1</b> Plaie superficielle	<b>Grade 2</b> Atteinte du tendon ou de la capsule	<b>Grade 3</b> Atteinte de l'os ou de l'articulation
<b>Stade A</b> Pas d'infection Pas d'ischémie	0A	1A	2A	3A
<b>Stade B</b> Infection Pas d'ischémie	0B	1B	2B	3B
<b>Stade C</b> Pas d'infection Ischémie	0C	1C	2C	3C
<b>Stade D</b> Infection et ischémie	0D	1D	2D	3D

## Annexe 4

---

### **Classification IWGDF (International Working Group on the Diabetic Foot) de l'infection des plaies du pied selon le Consensus International sur le Pied Diabétique (152)**

#### **Grade 1**

- Pas de symptôme, ni de signe d'infection

#### **Grade 2**

- Atteinte cutanée uniquement (sans atteinte des tissus sous-cutanés, ni systémique) avec au moins deux des signes suivants
- Chaleur locale, sensibilité locale ou douleur
- Érythème > 0,5–2 cm autour de l'ulcère
- Tuméfaction locale ou induration
- Décharge purulente (sécrétion épaisse, opaque à blanchâtre ou sanguinolente)
- Les autres causes de réaction inflammatoire de la peau doivent être éliminées (par exemple : traumatisme, goutte, pied de Charcot aigu, fracture, thrombose, stase veineuse)

#### **Grade 3**

- Érythème > 2 cm et une des constatations décrites ci-dessus ou
- Infection atteignant les structures au-delà de la peau et du tissu sous-cutané, comme un abcès profond, une lymphangite, une ostéite, une arthrite septique ou une fasciite
- Il ne doit pas y avoir de réponse inflammatoire systémique (cf. grade 4)

#### **Grade 4**

- Quelle que soit l'infection locale, si présence de signes systémiques manifestés par au moins deux des caractéristiques suivantes
- Température > 38 °C ou < 36 °C
- Fréquence cardiaque > 90 battements par minute
- Fréquence respiratoire > 20 cycles par minute
- PaCO<sub>2</sub> < 32 mmHg
- Leucocytes > 12 000 ou < 4 000 /mm<sup>3</sup> ; 10 % de formes leucocytaires immatures

## Annexe 5

---

### Classification IDSA (Infectious Diseases Society of America) des infections du pied diabétique (71)

Description clinique	Infectious Diseases Society of America	International Working Group on the Diabetic Foot
Plaie non purulente et sans signes d'inflammation	Plaie non infectée	1
≥ 2 signes d'inflammation (purulente ou érythème, douleurs, œdème, chaleur, induration); cellulite ou érythème ≤2 cm autour de la plaie, infection limitée à la peau ou aux tissus sous-cutanés superficiels; absence de complications ou de maladies systémiques	Plaie superficielle	2
Infection chez un patient sans affection systémique, métaboliquement stable, et plaie ≥2 cm avec lymphangite étendue au fascia; abcès des tissus profonds; gangrène; atteinte des muscles, tendons, articulations ou os	Modérée	3
Infection chez un patient avec affection systémique ou instabilité métabolique (e.g. : fièvre, frissons, tachycardie, hypotension, confusion, vomissements, leucocytose, acidose, hyperglycémie, or azotémie)	Severe	4

## Annexe 6

### Recommandations pour le choix de l'antibiothérapie lors d'ostéite aiguë du pied chez le diabétique (SPILF 2007) (13)

#### *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline

Molécule	Posologie par 24 heures	Voie d'administration	Périodicité	Remarques
Oxacilline ou cloxacilline	100–150 mg/kg par jour	i.v.	4 ou 6 heures	Jusqu'à réception des prélèvements
± gentamicine	4 mg/kg par jour	i.v.	24 heures	Pendant 48 heures
OU				
Ofloxacin ou péfloxacin <sup>b</sup>	600 mg/par jour 800 mg/par jour	i.v.–PO i.v.–PO	8 heures 12 heures	<i>per os</i> dès que possible
+ rifampicine	20 à 30 mg/kg par jour	i.v.–PO	8 ou 12 heures	
OU				
Ofloxacin ou péfloxacin <sup>b</sup>	600 mg/par jour 800 mg/par jour	i.v.–PO i.v.–PO	8 heures 12 heures	<i>per os</i> dès que possible
+ acide fusidique	1500 mg/par jour	i.v.–PO	8 heures	
OU				
Rifampicine + acide fusidique	20 à 30 mg/kg par jour 1500 mg/par jour	i.v.–PO i.v.–PO	8 ou 12 heures 8 heures	<i>per os</i> dès que possible
OU				
Clindamycine <sup>a</sup> + rifampicine	1800 mg/par jour 20 à 30 mg/kg par jour	i.v.–PO i.v.–PO	8 heures 8 ou 12 heures	<i>per os</i> dès que possible
OU				
[Triméthoprim + sulfaméthoxazole]	640/3200 mg	i.v.–PO	12 heures (équivalent 2 cp/12 heures de [Triméthoprim + sulfaméthoxazole] (Bactrim forte <sup>®</sup> ))	<i>per os</i> dès que possible
+ rifampicine	20 à 30 mg/kg par jour	i.v.–PO	8 ou 12 heures	

<sup>a</sup> Uniquement si sensible à l'érythromycine.

<sup>b</sup> Prudence chez les sujets de plus de 60 ans (1/2 dose).

#### *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

Molécule	Posologie par 24 heures	Voie d'administration	Périodicité	Remarques
Vancomycine	1 g (dose de charge) puis 30 mg/kg	I.V. IVC	Dose de charge (1 h) IVC ou par 12 heures	Ajuster selon dosages sériques <sup>a</sup>
± gentamicine	4 mg/kg par jour	I.V.	24 heures	Pendant 48 heures
Ou + rifampicine	20 à 30 mg/kg par jour	I.V.–PO	8 ou 12 heures	I.V. les 24–48 premières heures, le passage à la voie orale dès que possible
Ou + fosfomycine	200 mg/kg par jour	I.V.	8 heures	Perfusion de 1 à 2 heures
OU				
Rifampicine + acide fusidique	20 à 30 mg/kg par jour 1500 mg/par jour	I.V.–PO I.V.–PO	8 ou 12 heures 8 heures	I.V. les 24–48 premières heures, le passage à la voie orale dès que possible
OU				
[Triméthoprim + sulfaméthoxazole]	640/3200 mg	I.V.–PO	12 heures (équivalent 2 cp par 12 heures de [Triméthoprim + sulfaméthoxazole] (Bactrim forte <sup>®</sup> ))	I.V. les 24–48 premières heures, le passage à la voie orale dès que possible
+ rifampicine	20 à 30 mg/kg par jour	I.V.–PO	8 ou 12 heures	
OU				
Teicoplanine + Rifampicine	24 mg/kg par jour 12 mg/kg par jour 20 à 30 mg/kg par jour	I.V.–Sous-cutané Sous-cutané I.V.–PO	12 heures dose de charge 24 heures 8 ou 12 heures	Pendant 48 heures, puis Toutes les 24 heures <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Ajuster les posologies afin d'obtenir des concentrations résiduelles (i.v. discontinu) ou le plateau (i.v. continu) à 30 mg/l pour la vancomycine, ou une concentration résiduelle de 30–40 mg/l par méthode HPLC pour la teicoplanine.



