

Recommandations pour la pratique clinique



PRISE EN CHARGE DU PIED DIABÉTIQUE INFECTÉ

Organisées par
la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF)

avec la participation des sociétés savantes :
Association de Langue Française pour l'Étude du Diabète et des Maladies
Métaboliques (ALFEDIAM)
Société Française de Chirurgie Vasculaire
Société Française de Microbiologie
Collège Français de Pathologie Vasculaire

TEXTE LONG

Correspondance

louis.bernard@rpc.ap-hop-paris.fr et jean.philippe.lavigne@chu-nimes.fr

SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANÇAISE

Président : Jean-Paul Stahl

Maladies infectieuses et tropicales. CHU de Grenoble – BP 217, 38043 Grenoble Cedex

Tél : +33 (0) 476 765 291 - Fax : +33 (0) 476 765 569

BUREAU DES CONSENSUS ET DES RECOMMANDATIONS DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANÇAISE

Christian Chidiac (coordonnateur), Jean-Pierre Bru, Patrick Choutet,

Jean-Marie Decazes, Luc Dubreuil, Catherine Leport, Bruno Lina, Christian Perronne, Denis Pouchain, Béatrice Quinet, Pierre Weinbreck

COMITE D'ORGANISATION

Président : Louis Bernard

Service de Maladies infectieuses et tropicales. Hôpital Raymond Poincaré

104, boulevard Raymond Poincaré, 92380 Garches

Tél : +33 (0) 147 107 760 - Fax : +33 (0) 147 107 767 - E-mail : louis.bernard@rpc.ap-hop-paris.fr

MEMBRES DU COMITE D'ORGANISATION

Jean-Pierre Chambon	CHRU - Hôpital Claude-Huriez, Lille	Chirurgie Vasculaire
David Elkharrat	Hôpital Ambroise-Paré, Boulogne	Urgences
Georges Ha Van	Clinique les Trois Soleils, Boissise le Roi	Médecine Physique et Réadaptation
Agnès Heurtier-Hartemann	Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris	Endocrinologie et Diabétologie
Fabien Koskas	Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris	Chirurgie Vasculaire
Isabelle Lazareth	Hôpital Saint-Joseph, Paris	Médecine Vasculaire
Yves Piémont	Hôpitaux Universitaires de Strasbourg	Bactériologie
Jean-Louis Richard	Centre Médical, Le Grau du Roi	Maladies de la nutrition et diabétologie
Jean-Paul Stahl	CHU, Grenoble	Maladies Infectieuses et Tropicales

GROUPE DE TRAVAIL

Président : Louis Bernard

Service de Maladies infectieuses et tropicales. Hôpital Raymond Poincaré

104, boulevard Raymond Poincaré, 92380 Garches

Tél : +33 (0) 147 107 760 - Fax : +33 (0) 147 107 767 - E-mail : louis.bernard@rpc.ap-hop-paris.fr

Chargé de projet : Jean-Philippe Lavigne

Laboratoire de Bactériologie. CHU Carémeau

Place du Professeur Robert Debré, 30029 Nîmes cedex 09

Tél : +33 (0) 466 683 202 - Fax : +33 (0) 466 684 254 - E-mail : jean.philippe.lavigne@chu-nimes.fr

MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL

Cyril Boeri	Centre de Traumatologie et d'Orthopédie, Illkirch Graffenstaden	Chirurgie orthopédique
Pierre-Jean Bouillanne	Hôpital Saint-Roch, Nice	Chirurgie Vasculaire
Virginie Boursier	Hôpital Saint-Joseph, Paris	Médecine Vasculaire
Alain Gravet	Hôpital Emile Muller, Mulhouse	Microbiologie
Agnès Heurtier-Hartemann	Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris	Endocrinologie et Diabétologie
Marc Lambert	Hôpital Claude-Huriez, Lille	Médecine interne et vasculaire
Jean-Philippe Lavigne	CHU Carémeau, Nîmes	Microbiologie
Marc Lepeut	Hôpital de Roubaix	Endocrinologie et Diabétologie
Dominique Malgrange	CHU Robert-Debré, Reims	Diabétologie
Eric Senneville	CH Gustave Dron, Tourcoing	Maladies Infectieuses et Tropicales
Jean-Louis Richard	Centre Médical, Le Grau du Roi	Maladies de la nutrition et diabétologie
Albert Sotto	CHU Carémeau, Nîmes	Maladies Infectieuses et Tropicales

COMITE DE LECTURE

Mathieu Assal André Boibieux	Hôpitaux Universitaires de Genève CHU, Lyon	Chirurgie orthopédique Maladies Infectieuses et Tropicales
Isabelle Got	Hôpital Jeanne D'arc, Dommartin-lès-Toul	Endocrinologie et Diabétologie
Reda Hassen-Khodja Georges Ha Van	Hôpital Saint Roch, Nice Clinique les Trois Soleils, Boissise le Roi	Chirurgie vasculaire Médecine Physique et Réadaptation
Laurence Kessler Philippe Lecocq	Hôpital civil, Strasbourg CH, Denain	Diabétologie Médecine interne et maladies infectieuses
Laurence Legout	Hôpitaux Universitaires, Genève	Orthopédie et Traumatologie
Gérard Lina	Hôpital Edouard-Herriot, Lyon	Microbiologie
Francine Mory	Hôpital central, Nancy	Microbiologie
Jean-Jacques Mourad	Hôpital Avicenne, Bobigny	Médecine interne
Claire Parer-Richard	Centre Médical Oysseum, Montpellier	Diabétologie
Yves Piémont	Hôpitaux Universitaires de Strasbourg	Bactériologie
France Roblot	CHU de Poitiers	infectiologie
Virginie Soulier-Sotto	Cabinet d'Angiologie, Montpellier	Angiologie
Anne Vachée	CH, Roubaix	Microbiologie

SECRETARIAT

VIVACTIS PLUS • 17 rue Jean Daudin • 75015 Paris • Tél : +33 (0) 143 376 800 • Fax : +33 (0) 143 376 503
• contact@vivactisplus.com

Question 1. Définition du pied diabétique infecté

- 1a) Quelle est la définition du pied diabétique infecté et quelles sont ses formes cliniques ?
- 1b) Quels sont les mécanismes physiopathologiques de l'infection du pied diabétique ?
- 1c) Quelles sont les classifications cliniques orientant la prise en charge du pied diabétique infecté ?

Question 2. Comment documenter l'infection du pied diabétique ?

2a) Comment obtenir des données microbiologiques fiables ?

- 2a1) Quelles sont les indications de prélèvements ?
- 2a2) Quelles sont les méthodes d'isolement bactériologique ?
- 2a3) Interprétation des résultats et épidémiologie

2b) Quel est l'intérêt des examens biologiques ?

Question 3. En dehors des facteurs microbiologiques, quels sont les facteurs aggravants à rechercher ?

3a) Les facteurs mécaniques

3b) L'Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieures (AOMI)

- 3a1) La clinique
- 3a2) La mesure de l'Index de Pression Systolique (IPS)
- 3a3) L'ÉchoDoppler des artères des membres inférieurs
- 3a4) Les autres examens

Question 4. Quelles sont les modalités de prise en charge ?

4a) Quel est l'intérêt d'une prise en charge multidisciplinaire ?

4b) Quelles sont les stratégies à mettre en œuvre ?

- 4b1) Le rôle de l'équilibre glycémique
- 4b2) L'importance de la décharge mécanique

4b3) Le débridement médical

4b4) Les antiseptiques

4b5) Les antibiotiques locaux

4b6) Les pansements

4b7) La lutte contre l'œdème

4b8) Le statut vaccinal anti-tétanique doit être systématiquement vérifié

4b9) Les autres traitements

4c) Quelle est l'antibiothérapie à instaurer dans le pied diabétique infecté, en dehors des atteintes ostéo-articulaires ?

4d) Quelles sont les stratégies chirurgicales ?

4d1) Les gestes de revascularisation

4d2) La chirurgie orthopédique

Question 5. Quelles sont les particularités de l'ostéite du pied chez le diabétique ?

5a) Quelle est la définition de l'ostéite du pied diabétique ?

5b) Quand évoquer une ostéite du pied chez un diabétique ?

5c) Comment faire le diagnostic différentiel avec un pied de Charcot aigu ?

5d) Quelle est la place de l'imagerie dans le diagnostic d'ostéite ?

5e) Comment documenter microbiologiquement l'ostéite aiguë du pied diabétique ?

5f) Quelle antibiothérapie instaurer en cas d'infection ostéo-articulaire ?

Question 6 : Quelles sont les modalités de la prévention ?

6a) Le dépistage des patients diabétiques à risque podologique

6b) Les actions de prévention

6b1) L'éducation

6b2) Les soins de pédicurie

6b3) Le chaussage, les chaussures et orthèses

6b4) La chirurgie préventive correctrice

PRISE EN CHARGE DU PIED DIABÉTIQUE INFECTÉ

Question 1 : Définition du pied diabétique infecté

1a) Quelle est la définition du pied diabétique infecté et quelles sont ses formes cliniques ?

L'infection est définie par une invasion tissulaire avec multiplication de micro-organismes entraînant des dégâts tissulaires avec ou sans réponse inflammatoire de l'organisme. Dans le cas du pied diabétique, cette infection est en règle secondaire à une plaie cutanée. **Le diagnostic est clinique** et non microbiologique puisque la plaie est obligatoirement colonisée par la flore commensale du patient ou par des espèces bactériennes provenant de l'environnement ou des flores endogènes du patient [1] : la présence de bactéries sur une plaie ne signifie donc pas qu'elle soit infectée. **L'infection doit donc être distinguée de la colonisation bactérienne.**

La **colonisation** est un phénomène physiologique développé sur toute la peau. Elle est liée à des espèces bactériennes provenant de la flore commensale cutanée, des flores endogènes ou de l'environnement [2]. La flore colonisante est composée de bactéries aérobies et anaérobies peu virulentes [3-5]. Elle peut être modifiée en cas de diabète, devenant plus polymorphe avec apparition de cocci à Gram positif plus virulents comme *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus pyogenes*. La présence de cette flore colonisante, loin d'être délétère, pourrait accélérer la cicatrisation de la plaie [6]. L'évolution vers l'infection se fait en raison de multiples facteurs liés à la bactérie et à l'hôte (type, taille, localisation et profondeur de la plaie, état général et immunitaire du patient, espèce bactérienne et degré de virulence) [2]. C'est l'espèce bactérienne présente et l'augmentation rapide d'une flore polymicrobienne pathogène qui sont préjudiciables à la cicatrisation plutôt que la charge bactérienne tissulaire [7, 8].

Le diagnostic de **l'infection** repose sur la présence d'au moins deux des signes suivants : augmentation de volume, induration, érythème péri-lésionnel, sensibilité locale ou douleur, chaleur locale ou présence de pus [1, 9]. La sévérité de l'infection sera jugée d'après la classification du Consensus International sur le Pied Diabétique (Tableau 1A). Les signes classiques de l'infection peuvent être atténués chez le diabétique porteur d'une neuropathie [10], être mimés par un pied de Charcot en phase aiguë [11] ou être abâtardis, voire absents en cas d'ischémie et retarder ainsi le diagnostic [12, 13]. Des signes comme un tissu friable, un décollement profond ou une odeur nauséabonde sont également en faveur d'une infection [14]. La réapparition d'une douleur est un signe de gravité (C-II).

Les infections superficielles concernent les couches tissulaires au-dessus de l'aponévrose superficielle, séparant l'hypoderme de la couche musculaire sous-jacente, réalisant des tableaux de dermo-hypodermite bactérienne aiguë [15]. **Les infections profondes** touchent l'aponévrose superficielle, les muscles ou les structures ostéo-articulaires.

La dermo-hypodermite bactérienne (DHB) est définie par l'atteinte de l'hypoderme correspondant à la couche tissulaire située entre l'épiderme et l'aponévrose superficielle. Le terme de cellulite dans ce contexte ne doit plus être utilisé [15]. La symptomatologie se caractérise par des signes locaux dominés par la rougeur initialement péri-lésionnelle mais qui peut se propager et constituer un placard inflammatoire extensif. L'hyperthermie, la traînée de lymphangite et les adénopathies satellites sont parfois absentes chez le diabétique [12].

La dermo-hypodermite bactérienne nécrosante (DHBN) est caractérisée par la présence d'une nécrose tissulaire de l'hypoderme et secondairement du derme. L'atteinte de l'aponévrose superficielle définit la **fasciite nécrosante (DHBN-FN)**. Les signes locaux sont dominés par les décollements cutanés et la coloration rapidement violacée des téguments. Il n'y a généralement ni pus ni abcès. La crépitation des tissus à la palpation est inconstante et évocatrice du développement de *Clostridium* spp. Le passage d'une DHBN vers la DHBN-FN est souvent difficile à prédire. La dégradation rapide de l'état général, la survenue d'une insuffisance rénale, l'extension subite des lésions, l'hypoesthésie cutanée (difficile à repérer chez le patient neuropathique) et l'existence d'un décollement tégumentaire sont autant de signes d'alarme. Chez le patient artéritique, une DHB peut évoluer vers la nécrose tissulaire dont le mécanisme physiopathologique diffère de celui de la DHBN.

La gangrène humide est définie par la présence de tissus nécrotiques noirâtres. Les lésions sont rapidement évolutives avec décollement et pus grisâtre d'odeur nauséabonde, pouvant aboutir à une dégradation rapide de l'état général avec sepsis, déséquilibre métabolique et insuffisance rénale.

Les collections purulentes peuvent se présenter sous la forme d'**abcès** (forme collectée) ou de **phlegmon** (forme circonscrite par les structures tissulaires) dans les parties molles du pied, voire de la jambe, parfois difficile à mettre en évidence cliniquement et pouvant nécessiter le recours à des examens d'imagerie.

L'**ostéite et l'ostéo-arthrite** font l'objet d'un chapitre particulier (Chap. 5).

1b) Quels sont les mécanismes physiopathologiques de l'infection du pied diabétique ?

Les patients diabétiques sont plus exposés que la population générale aux infections et en particulier à celles localisées au niveau du pied [16, 17]. Quinze à vingt cinq % des diabétiques développeront une ulcération du pied au cours de leur vie [18, 19] et 40 à 80 % de ces ulcérations s'infecteront [20].

Le mécanisme physiopathologique de l'infection du pied diabétique fait encore l'objet de controverses. Pour certains auteurs, la fréquence des infections chez le patient diabétique serait en rapport avec un **déficit des mécanismes cellulaires de défense** majoré par l'hyperglycémie, capable d'altérer les fonctions des leucocytes (phagocytose, adhérence, bactéricidie, chimiotactisme) [21-26].

En outre, l'hyperglycémie favorise les phénomènes d'apoptose [27] et est à l'origine de perturbations hémorhéologiques responsables de troubles de la vascularisation distale [28].

L'effet délétère de la **neuropathie** et de l'**hyperpression** sur la plaie est également invoqué [29,30]. L'indolence de la plaie liée à la neuropathie retarde son diagnostic et sa prise en charge, et la persistance des forces de pression ou de friction s'exerçant sur l'ulcération lors de la marche facilite ainsi la survenue d'une infection et sa diffusion [31]. **L'absence de mise en décharge de la plaie** est un facteur déterminant de l'évolution vers l'infection, ainsi qu'en témoigne le moindre taux d'infection et d'amputations en cas de plaies efficacement déchargées [32, 33].

La **chronicité** de la lésion joue vraisemblablement aussi un rôle délétère dans l'infection, comme le suggère la diminution de l'incidence des ostéites et des amputations lorsque le temps de cicatrisation est raccourci [34].

L'hypoxie est souvent impliquée, fréquente dans les ulcérations chroniques, conséquence d'une mauvaise perfusion locale et aggravée par l'hypermétabolisme de l'hôte et le métabolisme cellulaire microbien ; la mort cellulaire et la nécrose tissulaire liées à l'hypoxie créent des conditions optimales à la prolifération microbienne [2]. Elle favorise les infections sous-cutanées à anaérobies et diminue la bactéricidie des neutrophiles.

La sévérité particulière des infections chez le diabétique peut s'expliquer par l'association d'une **atteinte artérielle** diminuant l'afflux de sang au site de la plaie et ainsi des facteurs endogènes impliqués dans la lutte contre l'infection. Cette artériopathie réduit la pénétration des antibiotiques au niveau des tissus ischémiés [35]. Enfin, l'anatomie particulière du pied, cloisonné en plusieurs loges, peut expliquer la diffusion rapide du processus infectieux [7, 36].

1c) Quelles sont les classifications cliniques orientant la prise en charge du pied diabétique infecté ?

Une classification idéale des plaies devrait réunir plusieurs objectifs [37] : graduer la sévérité de la plaie, en évaluer le pronostic (délai de cicatrisation et risque d'amputation majeur) et permettre une prise en charge standardisée et adaptée à chaque type de plaies.

La classification de l'Université du Texas (classification UT) [38], facile à utiliser et validée sur une étude prospective de cohorte [39], doit être désormais utilisée comme **classification de référence des plaies** (A-I) [40]. Elle comporte 4 grades en fonction de la profondeur et 4 stades selon la présence ou non d'une infection et/ou d'une artériopathie (Tableau 1B). Cependant, l'infection n'étant caractérisée que par sa présence (ou son absence) et par la profondeur de l'atteinte, une **classification complémentaire de l'infection de la plaie** a été définie dans le **Consensus International sur le Pied**

Diabétique [9] (Tableau 1A). Cette classification comprend 4 grades, du grade 1 (absence d'infection) au grade 4 (sepsis sévère).

De nombreuses autres classifications des plaies ont été proposées [37, 41-44]. Celle de Wagner [45] est actuellement désuète car elle ne se fonde que sur la profondeur des plaies et ne rend pas compte des associations possibles entre infection et ischémie. La classification proposée par Lipsky [46] est superposable à celle du Consensus International [9], à la différence près qu'à côté des signes de toxicité systémique, ont été ajoutés des témoins d'instabilité métabolique (acidose, hyperglycémie sévère, hyperazotémie) pour caractériser les infections sévères de grade 4. La classification PEDIS (acronyme de Perfusion, Extension/taille, Destruction tissulaire/profondeur, Infection, Sensibilité) fait le lien entre ces deux types de classification. Destinée à favoriser la recherche thérapeutique sur le pied diabétique [9] en permettant une nomenclature précise des plaies partagée par toutes les équipes médicales, elle reste encore expérimentale.

Question 2 : Comment documenter l'infection aiguë du pied diabétique ?

2a) Comment obtenir des données microbiologiques fiables ?

2a1) Quelles sont les indications de prélèvement ?

Les prélèvements bactériologiques ne sont indiqués qu'en cas d'infection établie cliniquement, à partir du grade 2 de la classification du Consensus International (A-I) [1, 9, 46-48]. Il ne faut pas faire de prélèvements systématiques sur des plaies sans signe clinique d'infection (A-I) [49-51].

2a2) Quelles sont les méthodes d'isolement microbiologique ?

Des protocoles conçus conjointement par les cliniciens et les microbiologistes sont indispensables pour obtenir un résultat cliniquement utile. Ces protocoles doivent définir les objectifs de l'analyse, la manière de prélever selon les différentes présentations cliniques, le matériel à utiliser, les conditions de transport, les techniques analytiques et l'interprétation des résultats (souvent très variés) de la culture. Le but est d'obtenir l'isolement et l'identification du ou des microorganisme(s) responsable(s) de l'infection à partir d'un prélèvement, en évitant sa contamination par la flore commensale qui colonise la peau. **Il n'existe pas de consensus quant à la meilleure technique à appliquer** [52], les études étant trop rares et les preuves trop faibles pour en tirer des recommandations valables [53].

Avant tout prélèvement, la plaie doit être préparée. Son débridement est indispensable au moyen d'une curette ou d'un scalpel stériles. Ensuite, un nettoyage doit être réalisé avec une gaze imbibée de sérum physiologique stérile (B-II) [54]. L'utilisation d'antiseptiques est possible, mais ceux-ci doivent être éliminés par du sérum physiologique stérile avant de réaliser le prélèvement.

La figure 1 résume le choix des prélèvements à effectuer en fonction du type de la plaie.

L'écouvillonnage superficiel de la plaie est la méthode la plus utilisée car la plus facile, mais il demeure peu adapté à la mise en évidence optimale des bactéries réellement responsables de l'infection (C-III) [14, 46], bien que certains auteurs obtiennent une bonne corrélation entre les résultats de cette technique et ceux obtenus par prélèvements profonds [55]. Aucune méthodologie n'a été validée, mais la technique consiste le plus souvent à passer un écouvillon de coton sur une surface de 1 cm² de la plaie, dans un mouvement en zigzag combiné à une rotation [56-59]. L'inconvénient de cette méthode est qu'elle recueille la totalité de la flore aérobie colonisante si la préparation n'est pas optimale [9, 46, 48, 54, 60] et qu'elle ignore souvent les bactéries anaérobies strictes [52, 61-63]. Ces dernières ne sont généralement pas recherchées bien que ce soit techniquement possible [1, 54, 60, 64, 65]. Cette méthode de prélèvement a un intérêt limité et devrait être réservée au cas où les autres techniques décrites ci-dessous ne peuvent être appliquées [9].

Le curetage-écouvillonnage profond de l'ulcère permet de prélever du tissu par grattage de la base de l'ulcère, au moyen d'une curette ou d'un scalpel stériles [14, 66].

La biopsie tissulaire, même si elle est encore peu utilisée, est la méthode à privilégier (A-II) [46, 52, 60, 62, 64]. La sévérité de la neuropathie autorise souvent une biopsie au lit du patient sans préparation particulière. Deux à trois fragments de tissu sont obtenus à partir de plusieurs zones ; immédiatement déposés dans un tube stérile additionné de quelques gouttes de sérum physiologique pour éviter la dessiccation [55]. La signification clinique d'une analyse quantitative des tissus n'a pas été clairement démontrée [52, 62, 67].

L'aspiration à l'aiguille fine est une bonne méthode pour les plaies profondes, et en particulier lors d'infections collectées (B-II) [14]. La ponction doit être effectuée en passant par une zone saine préalablement désinfectée (B-II). En l'absence d'obtention de liquide, 1 à 2 ml de sérum physiologique peuvent être injectés puis réaspirés à l'aide d'une seconde aiguille pour être analysés [65, 68]. La seringue ayant servi au prélèvement est envoyée au laboratoire sans l'aiguille, purgée d'air et bouchée hermétiquement et stérilement.

Les hémocultures aérobies et anaérobies sont particulièrement utiles dans le cadre de sepsis [69, 70].

Des prélèvements répétés sont conseillés en cas d'évolution défavorable ou si l'état septique du patient est inquiétant.

Les prélèvements doivent être transportés dans des conditions optimales. Ils doivent être **transmis le plus rapidement possible** au laboratoire de microbiologie, ce qui nécessite une collaboration étroite entre cliniciens, infirmiers et coursiers, en raison du risque important de dessiccation et de lyse bactérienne (A-II) [4, 71]. Ces échantillons devraient bénéficier de **milieux de transport** [4, 65, 71-

74] pour augmenter la durée de survie des germes [65]. Ils doivent être conservés à température ambiante jusqu'à l'ensemencement. L'ensemencement direct de flacons d'hémoculture n'est pas recommandé en raison du risque de multiplication de la flore commensale non pathogène au détriment des bactéries réellement infectantes.

Au laboratoire les écouvillons doivent être déchargés dans un bouillon. Les tissus doivent être découpés et broyés avant ensemencement. Tous ces échantillons ainsi que pus et aspirations doivent être **ensemencés** sur des milieux traditionnels et incubés à 37 °C. Les échantillons provenant de tissus profonds et d'aspirations seront aussi cultivés en anaérobiose, à condition que la chaîne d'anaérobiose ait été maintenue depuis le prélèvement jusqu'à l'ensemencement. Il existe une faible corrélation entre le résultat de la coloration de Gram et celui de la culture de biopsies tissulaires [2].

2a3) Interprétation des résultats et épidémiologie

L'interprétation des résultats doit tenir compte des conditions de recueil des échantillons, du délai et des conditions de transport du prélèvement et du type de bactéries isolées pour déterminer avec le plus de probabilité si ces bactéries sont responsables de l'infection (B-III). Il est conseillé pour le traitement de ne pas tenir compte en première intention des germes les moins virulents ou des commensaux (staphylocoques à coagulase négative, corynébactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, entérocoques [46, 75]). Ceux-ci peuvent cependant se révéler comme des pathogènes opportunistes [76]. Il n'existe, à ce jour, aucun moyen microbiologique absolu pour faire la distinction entre pathogènes et non-pathogènes. En cas de doute, les prélèvements doivent être répétés et ces bactéries seront prises en considération, si elles sont isolées à plusieurs reprises ou si l'état septique du patient est inquiétant.

Les bactéries aérobies à Gram positif sont les plus fréquentes ; dans ce groupe, *S. aureus* est la bactérie le plus souvent mise en évidence, de façon isolée ou au sein d'une population polymicrobienne [4, 52, 60, 62, 66, 77-83], lors d'infections qu'elles soient superficielles ou profondes [81, 84, 85]. Les streptocoques β -hémolytiques sont également fréquents, le plus souvent dans le cadre d'infections polymicrobiennes [81, 82, 85] et les infections qu'ils déterminent doivent être traitées. Cette prédominance des bactéries à Gram positif n'est cependant pas universelle [86].

Les bacilles aérobies à Gram négatif, essentiellement de la famille des entérobactéries (*Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp), se rencontrent généralement, en cas d'infections chroniques ou déjà traitées [87]. *Pseudomonas aeruginosa* est volontiers isolé après des hospitalisations de longue durée, l'application de pansements humides, des bains de pieds ou le port de bottes en caoutchouc [60, 77, 81, 84, 85]. Son rôle pathogène est cependant à discuter [88].

Les bactéries anaérobies strictes, le plus souvent cocci à Gram positif mais aussi bacilles à Gram négatif (*Prevotella* spp, *Bacteroides* spp) sont souvent associées à des germes aérobies [4, 60, 65, 83].

Les bactéries à Gram positif anaérobies strictes sont en règle présentes dans des plaies peu profondes alors que celles à Gram négatif anaérobies sont associées à une nécrose ischémique ou à une atteinte profonde [4].

L'écologie des **bactéries multirésistantes est à prendre en compte**. L'isolement de ces bactéries nécessite des mesures d'hygiène adaptées. Les souches de *S. aureus* isolées de plaies et résistantes à la méticilline (SARM) constituent actuellement un problème de première importance [89-91]. Leur isolement n'est pas obligatoirement synonyme de virulence accrue [89, 92, 93]. Parmi les cocci à Gram positif, deux autres bactéries multirésistantes sont à surveiller : les entérocoques résistants à la vancomycine (VRE) et *S. aureus* de sensibilité diminuée aux glycopeptides (GISA) [47]. Par ailleurs, sont également isolées des entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3^e génération (β -lactamase à spectre étendu ou céphalosporinase dérégulée), *P. aeruginosa* et des bactéries de l'environnement multirésistantes (*Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*).

2b) Quel est l'intérêt des examens biologiques ?

Aucun marqueur biologique n'est suffisamment sensible et spécifique pour porter le diagnostic d'infection ou de colonisation d'une plaie du pied chez le diabétique. Les marqueurs biologiques font souvent défaut, même en cas d'atteinte sévère [12, 94]. L'évolution du taux de la C-Réactive Protéine serait un bon indice pour juger de la réponse au traitement [95] même si certains auteurs sont plus circonspects [46]. L'hyperleucocytose ($> 12\ 000/\text{mm}^3$) ou la leucopénie ($< 4\ 000/\text{mm}^3$) à polynucléaires neutrophiles entrent dans la définition d'une infection sévère [9, 46].

Question 3 : En dehors des facteurs microbiologiques, quels sont les facteurs aggravants à rechercher ?

En dehors du déséquilibre glycémique et du profil microbiologique, les facteurs aggravants potentiels de l'infection sont essentiellement les forces mécaniques s'exerçant sur la plaie et l'artériopathie des membres inférieurs (AOMI).

3a) Les facteurs mécaniques

La séquence des événements conduisant à l'apparition d'un ulcère du pied chez le patient diabétique est connue [9]. La neuropathie favorise la survenue de déformations du pied et d'anomalies de la marche exposant à un risque plus élevé de conflits mécaniques dans les chaussures. Il en résulte l'apparition de zones d'hyperpression sur lesquelles se développe une hyperkératose réactionnelle. Hyperpression plantaire et hyperkératose sont reconnues comme des facteurs prédictifs de survenue d'une plaie (B-III) [96, 97]. La poursuite de la marche, en raison de l'absence de douleur liée à la

neuropathie, entraîne l'apparition d'une zone de décollement d'origine inflammatoire sous la zone d'hyperkératose. Sous l'effet de la persistance de l'appui, celle-ci a tendance à s'ouvrir à l'extérieur sous la forme d'un mal perforant et à gagner les espaces profonds favorisant la survenue d'une infection. Le facteur mécanique principal aggravant les plaies est **le maintien de l'appui** [32, 98]. L'observance du patient à la mise en décharge de la plaie est essentielle. D'autres facteurs mécaniques ont été identifiés : port de chaussures blessantes, pathologies unguéales, déformations acquises (hallux valgus ou quintus varus), œdème (favorisant une mauvaise perfusion artérielle distale) et alitement prolongé [96, 99, 100]. Tous ces facteurs mécaniques aggravants doivent être recherchés et éradiqués car ils contribuent à prolonger la durée des plaies et le risque de survenue d'infections (A-III).

3b) L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)

Devant une plaie infectée chez le diabétique, l'évaluation de l'état vasculaire sous-jacent est indispensable (A-II). L'AOMI chez le diabétique est le marqueur d'une atteinte vasculaire diffuse, en particulier coronarienne [101-103].

L'évaluation de l'état artériel repose sur la clinique et les examens complémentaires :

3b1) La clinique

Il faut rechercher une symptomatologie fonctionnelle (claudication intermittente, douleurs de décubitus) souvent non ressentie du fait de la neuropathie chez le diabétique [104], inspecter le pied (coloration, chaleur, pilosité), **palper les pouls** et ausculter les trajets vasculaires. Cependant, l'abolition du pouls pédieux, parfois congénitalement absent, a moins de valeur que celle du tibial postérieur [101, 105]. La perception des pouls est en outre très opérateur-dépendant [101] et l'absence d'un ou des deux pouls du pied, si elle est sensible pour le diagnostic d'une AOMI, est peu spécifique [106].

3b2) Les examens complémentaires

a. La mesure de l'Index de Pression Systolique (IPS)

Elle doit être **systématiquement effectuée chez tous les diabétiques**. Elle correspond au rapport entre la pression systolique mesurée à la cheville et celle au niveau du bras (humérale) à l'aide d'un appareil de poche à effet Doppler. C'est un examen simple, facilement réalisable au lit du patient et dont l'appareillage est peu coûteux. L'IPS permet la détection d'une AOMI chez un certain nombre de patients asymptomatiques (B-II) [107, 108]. Les recommandations françaises demandent de retenir la pression la plus élevée des pressions tibiale antérieure et/ou pédieuse et tibiale postérieure et de la rapporter à la plus élevée des deux pressions humérales [105]. Les valeurs normales sont comprises entre 0,90 et 1,30 [105]. Un IPS < 0,90 permet d'affirmer le diagnostic d'AOMI [102, 103, 105]. L'interprétation de l'IPS peut être limitée par la médiocalcose des artères de cheville (présente chez 30

% des diabétiques) [109] rendant les artères peu ou pas compressibles et élevant ainsi faussement la pression systolique : un IPS $> 1,30$ est le témoin de cette incompressibilité et représente la limite d'interprétation de cette mesure [9, 106, 110].

b. L'échoDoppler artériel des membres inférieurs

La réalisation d'un échoDoppler artériel est fortement conseillée chez le diabétique de plus de 40 ans et/ou si la durée d'évolution du diabète est supérieure à 20 ans et/ou en présence d'une coronaropathie connue ou d'un athérome des troncs supra-aortiques connu [111]. **En cas d'infection du pied, cet examen doit être systématiquement effectué chez le diabétique (A-III).**

Les recommandations françaises de l'HAS préconisent l'utilisation de l'échographie en mode B associée à un Doppler pulsé et couleur (A-III) [105]. L'échographie en mode B repère les sténoses et occlusions, analyse la paroi artérielle et mesure le diamètre externe de l'artère au site de la sténose et au site dit sain. Le Doppler permet l'analyse hémodynamique du flux au niveau de la sténose et en aval de celle-ci. L'examen doit étudier tous les segments depuis l'aorte abdominale jusqu'au tronc tibio-péronier ; l'examen des axes de jambes comporte au moins un enregistrement des flux tibial antérieur, tibial postérieur et péronier à la cheville [105].

L'**artériographie reste l'examen de référence** pour l'évaluation anatomique des lésions artérielles des membres inférieurs et pour discuter une revascularisation (B-I). L'**angioIRM** et l'**angioscanner**, réalisés sans ponction artérielle directe et sans injection de produits iodés pour l'angio-IRM, peuvent devenir des alternatives à l'artériographie des membres inférieurs pour évaluer les lésions, notamment distales et calcifiées [112, 113].

c. Les autres examens

La mesure de la pression systolique au gros orteil (PSGO) est presque toujours réalisable chez les diabétiques, en raison de la moindre fréquence de la médiacalcosse au niveau des artères les plus distales des pieds [110]. Elle est donc avant tout indiquée en cas de neuropathie s'accompagnant de médiacalcosse, lorsque l'IPS est $\geq 1,30$ [106, 114, 115]. Contrairement à l'IPS, la PSGO demande un appareillage sophistiqué et coûteux qui n'est disponible que dans des centres spécialisés. Une AOMI est définie par une différence ≥ 50 mmHg entre la pression systolique de cheville et la PSGO ou par un index orteil/bras (PSGO/pression systolique humérale) $< 0,55$. La guérison d'une ulcération peut être espérée grâce aux seuls soins locaux si la PSGO est > 30 mmHg. Au-dessous de 30 mmHg, l'ischémie est critique et une solution de revascularisation doit être recherchée [102, 116].

La mesure transcutanée de la pression en oxygène (TcPO₂) renseigne sur la sévérité de l'ischémie cutanée et les chances de cicatrisation spontanée même en cas de médiacalcosse [117-119]. La TcPO₂

normale mesurée sur le dos du pied est d'environ 50 mmHg chez le diabétique contre 65 mmHg chez les non-diabétiques [117, 119]. Au-dessus de 30 mmHg, la cicatrisation est possible dans plus de 90 % des cas [117, 119]. Une valeur inférieure à 20-30 mmHg oriente vers une ischémie critique avec un taux de cicatrisation, par des moyens seulement médicaux, inférieur à 30 % [102, 103, 117, 119]. Elle a une bonne valeur prédictive positive de 77 % à 87 % pour considérer que l'ischémie est sévère [102]. Cependant, la mesure de la TcPO₂ est faussement abaissée en cas d'œdème du dos du pied ou d'infection [118, 119]. Comme une valeur supérieure à 30 mmHg permet d'affirmer l'absence d'ischémie sévère en cas d'infection du pied diabétique [117, 119], **cet examen doit être réalisé en présence d'une artériopathie (A-III).**

La Figure 2 schématise la démarche pratique, à partir des recommandations des différentes associations nationales et internationales [103, 105, 116, 120, 121].

Question 4 : Quelles sont les modalités de prise en charge ?

La Figure 3 schématise la prise en charge d'une plaie infectée chez le diabétique.

4a) Quel est l'intérêt de l'approche multidisciplinaire ?

Le pied diabétique est une pathologie complexe qui impose la prise en charge globale du patient et pas seulement du pied. L'infection de la plaie entraîne des difficultés supplémentaires qui vont menacer la cicatrisation, la conservation du pied, voire la vie du patient. Pour toutes ces raisons, une **approche multidisciplinaire** est nécessaire et mérite une bonne coordination entre tous les professionnels de santé impliqués (A-II) [46, 122, 123]. Plusieurs études ont démontré son efficacité [122, 124-128] notamment soulignée par le taux élevé de sauvetage de membres obtenu dans un centre de référence [123]. Cette prise en charge fait appel au médecin traitant, aux services de médecine spécialisée (médecine interne, diabétologie, infectiologie, dermatologie, rééducation fonctionnelle, angiologie) et de chirurgie (générale, orthopédique, vasculaire), aux microbiologistes, aux spécialistes en imagerie (radiologues, médecins nucléaires) et au personnel paramédical (infirmiers, diététiciens, kinésithérapeutes, podologues-pédicures, podo-orthésistes, ergothérapeutes...). La Figure 4 résume les liens entre les différentes spécialités et les différents professionnels pouvant intervenir sur le pied diabétique infecté.

4b) Quelles sont les stratégies à mettre en œuvre ?

En plus de l'antibiothérapie et du rétablissement d'un apport artériel satisfaisant, l'obtention d'un équilibre glycémique strict, le débridement de l'ulcération, la décharge de la plaie et les soins locaux sont les points importants de la prise en charge des infections des plaies du pied chez le diabétique [9, 46, 129, 130], nécessitant la collaboration active de nombreux professionnels de santé.

4b1) Le rôle de l'équilibre glycémique

Les arguments pour **maintenir une glycémie la plus normale possible**, bien que non décisifs, sont nombreux et méritent d'être retenus (B-III) [131-135]. En situation infectieuse, la décompensation glycémique peut être grave. L'insulinothérapie est le plus souvent à privilégier, d'autant qu'elle aurait un effet bénéfique sur la cicatrisation dans certains modèles animaux [136], une action protectrice directe sur l'endothélium [137] et que le traitement insulinique permet d'obtenir une normoglycémie dans un contexte infectieux aigu [138, 139].

4b2) L'importance de la décharge mécanique

Plusieurs études prospectives ont montré l'importance de la suppression de l'appui sur la plaie du pied diabétique pour raccourcir de manière significative son délai de cicatrisation et vraisemblablement diminuer le risque d'infection secondaire [32, 33, 140-142]. Il est recommandé (A-I) d'assurer une **mise en décharge** la plus totale et la plus permanente possible de la plaie [9, 33, 46, 140, 141, 143]. C'est une **nécessité absolue** pour le traitement anti-infectieux (notamment osseux) et pour la cicatrisation. Différents moyens existent [14, 144] : repos au lit, fauteuil roulant (avec horizontalisation du membre inférieur concerné pour diminuer l'œdème de stase et l'importance de l'exsudation), chaussures de décharge [145], bottes de "contact total" [33, 140, 146], bottes de décharge fenêtrées [32, 142], bottes de série amovibles [140, 141] ou rendues inamovibles [141, 146]. À la phase aiguë, l'alitement ou le fauteuil roulant doit être préconisé (B-II). Il est impératif de s'assurer de l'observance stricte du malade à la décharge, qui est d'autant plus efficace que le dispositif est inamovible [141, 147, 148] et sans laquelle la cicatrisation devient illusoire et le risque d'infection profonde accru [32]. La tolérance cutanée et l'état du dispositif de décharge doivent être évalués régulièrement.

4b3) Le débridement médical

Parmi les nombreuses techniques proposées [2, 149-154], le **débridement mécanique** est en général recommandé chez le diabétique [46, 155]. Il consiste à exciser au moyen de ciseaux, scalpels et curettes les parties molles nécrosées, les tissus dévitalisés et contaminés et les tissus fibreux pour ne laisser en place que du tissu sain et ainsi faciliter la cicatrisation [6, 29]. Avant tout geste de débridement, il faut rechercher une artériopathie. En effet, autant dans les ulcérations à prédominance neuropathique, le débridement mécanique doit être appuyé jusqu'à parvenir au tissu sain, et ce facilement en raison de l'absence de douleurs, autant dans les ulcères ischémiques, il doit être très prudent et se limiter à un simple drainage. L'idéal est de débrider après ou lors de la revascularisation.

En cas d'ulcère neuropathique, l'excision doit également porter sur l'hyperkératose péri-lésionnelle [70]. Le débridement diminue la charge bactérienne locale et s'oppose aux conditions locales favorables à la prolifération bactérienne, à l'œdème d'origine inflammatoire et à ses effets délétères sur la perfusion tissulaire. Il permet en outre la visualisation complète de la plaie, la mise à plat d'éventuels prolongements, un meilleur drainage des exsudats, une diminution de la production d'odeurs nauséabondes et la réalisation de prélèvements bactériologiques profonds [149, 150]. Le débridement aide la cicatrisation en transformant une plaie chronique "gelée" en une plaie aiguë beaucoup plus active [6, 29]. Il doit toujours précéder l'application de tout agent topique [70, 156, 157] et doit être répété aussi souvent que nécessaire [2, 46, 138, 149-152, 155]. Le **débridement chirurgical** est traité dans le Chapitre 4d2.

4b4) Les antiseptiques

En l'absence de bénéfices démontrés, les antiseptiques n'ont pas d'intérêt dans le traitement local des plaies infectées du pied chez le diabétique [2, 6, 158-162].

4b5) Les antibiotiques locaux

L'antibiothérapie locale n'a pas démontré d'intérêt dans le traitement des complications infectieuses des plaies et ne doit pas être utilisée (A-II) [6, 9, 64, 158, 163].

4b6) Les pansements

En l'absence d'études rigoureuses, il n'existe aucun consensus quant au type de pansement à utiliser sur une plaie infectée du pied chez le diabétique [9, 70, 138, 164-166]. La multiplication des pansements et leur coût élevé exigent le développement d'études économiques sur le rapport coût/efficacité. Certains principes sont cependant admis [164, 167, 168], et notamment la nécessité de changer les pansements quotidiennement (A-III) pour permettre une surveillance rigoureuse de la plaie. En cas de DHB, les contours de la zone inflammatoire doivent être marqués (feutre) pour permettre de suivre l'évolution (A-III) [15].

Dans les plaies infectées, les pansements adhésifs ou occlusifs sont à proscrire [6] (D-III). Le pansement doit être adapté en fonction du volume des exsudats.

Les pansements contenant du charbon ont l'avantage d'absorber les odeurs désagréables se dégageant de la multiplication bactérienne [169]. Ceux contenant de l'argent, cation à propriété bactéricide, restent encore à évaluer [170-173]. Quel que soit le pansement appliqué, il est nécessaire d'établir des protocoles de soins précis et de documenter l'évolution de façon objective par la mesure régulière de la plaie associée à la prise de clichés photographiques.

Le système générant une pression infra-atmosphérique au niveau de la plaie ou VAC[®] (vacuum assisted closure) a montré des capacités antibactériennes et angiogéniques chez le diabétique [174-177]. Cette technique reste marginale à cause de son coût et de ses contraintes d'utilisation et reste à évaluer dans le pied diabétique infecté.

4b7) La lutte contre l'œdème

Un œdème local accompagne souvent une infection du pied chez le diabétique et serait un facteur de retard de la cicatrisation. Il a été montré que la réduction de l'œdème augmente le taux de cicatrisation chez le diabétique en cas de plaies du pied infectées une fois qu'elles ont été débridées [178].

4b8) Le statut vaccinal anti-tétanique doit être systématiquement vérifié

La survenue d'un tétanos est rare mais réelle en cas de pied diabétique infecté [179]. Un interrogatoire minutieux pour préciser le statut vaccinal doit être systématique. Si la vaccination est complète et certaine avec un dernier rappel datant de moins de 10 ans, aucun geste prophylactique n'est indiqué ; si le sujet n'a jamais été vacciné ou si la vaccination est incomplète ou douteuse, une (re)vaccination s'impose, complétée en cas de risque élevé par l'injection de 250 U d'immunoglobulines humaines antitétaniques après réalisation éventuelle d'un test immunologique rapide (Tétanos Quick Stick[®] (InGen) ou TETANOTOP[®] (AllDiag)) [180].

4b9) Les autres traitements

L'oxygénothérapie hyperbare (OHB) a démontré sur le plan théorique et expérimental de nombreux effets favorables sur la cicatrisation des plaies chroniques et dans la lutte contre l'infection [181, 182]. Contrastant avec ces données théoriques, les études cliniques bien menées sur la place et l'efficacité de l'OHB dans le traitement du pied diabétique (infecté ou non) sont rares [183-188].

La faiblesse méthodologique des études, le coût élevé de ce traitement, la rareté des infrastructures n'autorisent pas actuellement à recommander l'OHB comme traitement du pied diabétique infecté (D-II) [46, 187]. Le recours au caisson hyperbare peut être envisagé dans le cas d'une artérite sévère (ischémie critique) non revascularisable [189].

Les facteurs de croissance : Seul le G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) [190] a été évalué dans les infections du pied diabétique [191-194]. À l'exception d'une publication [195], les études n'ont pas établi de bénéfice du G-CSF sur la résolution des signes infectieux locaux, la durée de l'hospitalisation et du traitement antibiotique par voie parentérale et l'éradication bactériologique. Une méta-analyse [196] conclut que le seul effet significatif du G-CSF est de diminuer le recours à la chirurgie y compris les amputations.

Actuellement, il n'est pas recommandé d'utiliser le G-CSF dans les infections du pied diabétique compte tenu de l'absence de larges séries homogènes dans la littérature. Il n'est pas prouvé que ce traitement ait un bénéfice réel dans le pied diabétique infecté quel que soit son stade.

4c) Quelle est l'antibiothérapie à instaurer dans les infections du pied diabétique, en dehors des atteintes ostéo-articulaires ?

L'objectif de l'antibiothérapie n'est pas de stériliser les plaies. Les antibiotiques n'améliorent pas l'évolution des plaies colonisées [49, 197, 198].

Dès que **l'infection est établie cliniquement**, des prélèvements microbiologiques sont réalisés et une antibiothérapie probabiliste est débutée en raison du risque d'une évolution rapidement défavorable notamment dans les grades 3 et 4 (A-I) [9, 50, 199].

Le «pari» antibiotique doit couvrir les **bactéries le plus fréquemment impliquées** dans ces infections. Il doit comporter des molécules à spectre large en cas d'infection ancienne ou profonde ou ayant déjà fait l'objet d'une antibiothérapie ou en cas d'hospitalisation antérieure ; en revanche, les lésions superficielles de survenue récente doivent être traitées par des molécules couvrant préférentiellement les cocci à Gram positif aérobies (*S. aureus* et streptocoques β -hémolytiques) [75, 200]. Cependant, même en l'absence de *S.aureus* dans les prélèvements, il faut inclure cette bactérie dans le «pari» antibiotique initial [46] (A-III). Certains **éléments de la plaie** qui peuvent orienter ce «pari» antibiotique sont détaillés dans le Tableau 2 [46]. Les autres facteurs à rechercher sont : la sévérité de l'infection, la suspicion d'une infection ostéo-articulaire sous-jacente, le terrain (degré d'immunocompétence, allergies, troubles rénaux, digestifs et/ou neurologiques) (Tableau 3). La présence d'une artériopathie est particulièrement à prendre en considération car elle diminue la pénétration des antibiotiques au sein des foyers infectés [201]. Le choix de l'antibiothérapie doit tenir compte **du coût du traitement** [202], du **mode d'administration** et du risque associé à la présence de **bactéries multirésistantes**. Devant l'augmentation de ces bactéries multirésistantes, les solutions thérapeutiques sont parfois peu nombreuses. Récemment, de nouveaux antibiotiques ont démontré leur utilité dans le traitement des infections dues à ces bactéries. Ainsi, contre les cocci à Gram positif (SARM, VRE), l'administration parentérale ou orale du linézolide est une alternative dans le traitement de la peau et des tissus mous [203]. La daptomycine et la tigécycline représentent des antibiotiques d'avenir [204, 205]. Enfin, l'ertapénème a démontré un intérêt dans le traitement des infections profondes à entérobactéries multirésistantes [88]. La diffusion tissulaire de l'antibiotique est également un critère important de choix. Certaines molécules comme les fluoroquinolones, la fosfomycine et la clindamycine ont une excellente diffusion dans les tissus du pied diabétique infecté [206-211]. Dans les Tableaux 4a et 4b figurent des propositions de traitement antibiotique de première

intention qui tiennent compte de ces paramètres. Après 48 à 72 heures, la situation infectieuse du patient est à réévaluer. Deux situations peuvent être envisagées (B-II) :

- l'évolution clinique est favorable : l'antibiothérapie initiale doit être poursuivie excepté lorsqu'elle comportait inutilement un antibiotique à spectre large pour couvrir des éventuels SARM et/ou des bacilles à Gram négatif multirésistants qui n'ont pas été isolés sur les prélèvements («désescalade thérapeutique») ;
- l'évolution est défavorable : il faut vérifier l'adéquation entre les résultats des cultures et l'antibiothérapie initiale et l'adapter le cas échéant en couvrant les pathogènes isolés ; si aucun pathogène résistant n'a été mis en évidence, il faut vérifier l'éventualité d'une extension de l'infection vers les tissus profonds et/ou une ischémie tissulaire, une inobservance du traitement ou toute autre cause d'échec (notamment l'absence de décharge stricte d'appui).

La **voie parentérale** est à privilégier lors d'infections sévères, en cas d'ischémie, lorsque les molécules utilisées ne sont pas administrables *per os* ou que l'état du patient est incompatible avec la prise orale (B-II) [200]. Les critères d'**hospitalisation** (A-II) [9, 46, 54] sont résumés dans le Tableau 5. Dans tous les autres cas, la voie orale en ambulatoire est préconisée dès lors qu'un suivi médical est possible de façon rapprochée (B-II). Du fait de l'insuffisance de perfusion tissulaire fréquemment associée aux lésions infectées du pied diabétique, il semble licite de prescrire les **posologies maximales de chaque molécule et de respecter scrupuleusement les rythmes d'administration**.

La **durée** optimale de l'antibiothérapie n'est pas clairement déterminée, en l'absence d'études précises [9, 54]. Cette durée est fonction de la sévérité initiale de l'infection et de la situation globale du patient. Lors d'infections de la peau et des parties molles, la durée du traitement pourrait être d'une à deux semaines pour les formes simples et de deux à quatre semaines pour les formes modérées à sévères [46]. Si les signes infectieux se sont amendés, il n'est pas nécessaire de poursuivre l'antibiothérapie jusqu'à ce que la plaie soit complètement cicatrisée, mais le reste de la prise en charge doit être poursuivi [54].

4d) Quelles sont les stratégies chirurgicales ?

4d1) Les gestes de revascularisation

La présence d'une AOMI aggrave le pronostic d'une infection [39] et peut justifier le recours à différents gestes de revascularisation. Ceux-ci ont plusieurs objectifs : d'une part assurer le sauvetage d'un membre dont la viabilité peut être compromise par une ischémie sévère et d'autre part, permettre la cicatrisation du trouble trophique.

En cas d'ischémie sévère (critique) associant aux signes d'infection une froideur du pied, une pâleur, des pouls abolis, la présence de nécrose et des signes d'exploration vasculaire évocateurs (pression

artérielle de cheville < 50 mmHg ou TcPO₂ < 30 mmHg ou PSGO < 30 mmHg) la revascularisation doit être systématiquement discutée. Néanmoins le traitement de l'infection (décharge, débridement, antibiothérapie) doit être débuté sans délai et la revascularisation envisagée une fois la situation infectieuse maîtrisée [212, 213]. La maîtrise de l'infection est en effet primordiale avant ou dès le geste chirurgical réalisé pour éviter l'extension de la nécrose et la nécessité d'un geste secondaire plus délabrant. En cas de mise à plat chirurgicale nécessitée par l'urgence de la situation infectieuse locale, le geste de revascularisation sera réalisé dans un délai le plus bref possible pour permettre d'éviter l'extension de l'infection, l'absence de cicatrisation, voire l'aggravation mettant en jeu le pronostic local et vital. L'idéal serait de pouvoir réaliser la revascularisation dans le même temps que le geste d'exérèse.

En cas d'ischémie plus modérée, devant une situation clinique moins sévère et des explorations vasculaires moins péjoratives (pression artérielle de cheville > 70 mmHg, TcPO₂ > 30 mmHg et PSGO > 50 mmHg), la revascularisation peut être différée et discutée secondairement, notamment en cas de cicatrisation traînante malgré la maîtrise de l'infection et un traitement médical bien conduit.

Dans tous les cas où un geste de mise à plat ou une amputation est réalisé, il est impératif d'évaluer l'état artériel pour apprécier la nécessité d'un geste de revascularisation [214] qui pourrait permettre de réduire les délais de cicatrisation et les reprises chirurgicales [215].

Les **critères retenus pour la revascularisation** [213, 216-218] tiennent compte de l'état général du patient (possibilité opératoire), du potentiel de cicatrisation des troubles trophiques (évalué par les explorations vasculaires, et notamment par la mesure de la TcPO₂), de la qualité du lit artériel d'aval et du siège des lésions (artériographie ou éventuellement angio-IRM en cas d'insuffisance rénale).

Les **indications de revascularisation** sont proches de celles chez les patients non-diabétiques et dépendent du niveau lésionnel [217]. Schématiquement, les lésions aorto-iliaques [102, 217, 219-223] sont traitées par revascularisation endovasculaire ou par pontage avec des résultats très voisins de ceux obtenus dans la population non-diabétique. Pour les lésions fémoro-poplitées ou jambières il est préférable de privilégier si possible (lésions courtes) les gestes endovasculaires qui n'interdisent pas la possibilité des pontages secondaires [217]. Ces derniers sont alors soit des pontages fémoro-poplités soit des pontages distaux, souvent juxta-malléolaires qui doivent être réservés au sauvetage de membre dans les situations d'ischémie sévère. Les lésions à plusieurs étages sont les plus fréquentes et nécessitent souvent l'association de gestes endovasculaires et de pontage [217].

Les **pontages distaux** ont transformé le pronostic des troubles trophiques graves du pied diabétique [224-228] et sont encore trop souvent ignorés. Ils ne doivent être réalisés que chez un patient dont l'infection est maîtrisée, en privilégiant le matériel veineux autologue (saphène interne) ou à défaut en utilisant des allogreffes [213, 216, 218]. En termes de perméabilité et de conservation de membre, ces

pontages ont des résultats comparables à ceux faits chez les non-diabétiques [223-226]. Cependant, ils exposent à une mortalité opératoire accrue par cardiopathie ischémique et à un risque d'amputation supérieur par surinfection locale.

La **sympathectomie lombaire** n'a pas d'indication dans le traitement de l'AOMI diabétique avec lésion infectée ou non [9, 218, 229]. En effet, la neuropathie autonome est très fréquente et réalise une sympatholyse spontanée expliquant les résultats très décevants [230].

4d2) La chirurgie orthopédique [9, 64, 70, 231, 232]

La chirurgie peut avoir une action diagnostique et pronostique par l'exploration des différents compartiments du pied et la réalisation de prélèvements bactériologiques fiables, une action thérapeutique par l'exérèse des tissus nécrosés et réduction de l'inoculum bactérien et une action préventive, en corrigeant, dans la mesure du possible, les déformations du pied qui favoriseront le développement d'ulcérations.

La chirurgie conservatrice peut être envisagée dans deux circonstances :

- **en urgence**, le pronostic fonctionnel dépendant en grande partie de l'étendue des lésions et de la précocité du traitement [233], le traitement chirurgical est préconisé devant une infection mettant en jeu la conservation du membre ou le pronostic vital, un abcès compliqué d'un syndrome de loge ou d'une nécrose, une DHBN (B-II) [64]. La décompression et le drainage en urgence peuvent être réalisés indépendamment du statut vasculaire [234]. La chirurgie d'urgence doit être la plus conservatrice possible. Toute amputation d'urgence même mineure doit rester exceptionnelle ;
- **en différé**, la chirurgie doit être envisagée en l'absence d'amélioration sous traitement médical bien conduit. Le geste chirurgical doit se faire après évaluation vasculaire et revascularisation si besoin et doit être le plus conservateur possible.

La chirurgie d'amputation reste parfois encore la seule option en cas d'infection profonde et sévère, notamment si elle s'associe à une ischémie [39, 235]. La décision doit être multidisciplinaire et le niveau d'amputation doit tenir compte des critères d'appareillage. Le choix du **niveau d'amputation** est fonction de l'état vasculaire en mettant tout en œuvre pour conserver l'appui talonnier appareillable [236]. Aucune amputation ne doit être effectuée sans au préalable des examens complémentaires à visée vasculaire [118, 214].

- Les **amputations mineures** ou distales concernent les orteils (désarticulations inter-phalangiennes et métatarsophalangiennes), les rayons [237, 238] et les métatarses [234, 237] avec un résultat fonctionnel généralement excellent. Il faut privilégier la conservation des têtes métatarsiennes (désarticulation métatarsophalangienne) plutôt qu'une amputation transmétatarsienne. Les désarticulations tarso-métatarsienne (interligne de Lisfranc) et médiotarsienne (interligne de

Chopart) ont un résultat fonctionnel médiocre. Une arthrodèse talocalcanéenne avec astragalectomie est préférable en absence d'AOMI.

- Les **amputations majeures (jambe ou cuisse) doivent être exceptionnelles**. Elles sont indiquées en cas d'infection non contrôlée mettant en jeu le pronostic vital ou de gangrène étendue ou de troubles trophiques extensifs irréversibles [214, 239]. L'amputation doit permettre au patient qui n'a plus de chance de sauver son pied de se réinsérer au plus vite et au mieux dans son environnement [240].

Les **critères d'amputation** sont fonction de l'état artériel du patient :

- **chez le patient non artériopathe**, l'amputation sera réalisée seulement devant des lésions irréversibles nécrotiques ou extensives ;

- **chez le patient artériopathe**, s'il y a possibilité de revascularisation, l'amputation est proposée secondairement après un geste vasculaire permettant de limiter le sacrifice tissulaire ; elle peut avoir lieu dans le même temps que la revascularisation ou quelques jours après. En cas d'impossibilité de revascularisation, l'amputation est réalisée si les lésions sont extensives et irréversibles.

L'absence de cicatrisation d'une plaie chronique n'est pas une indication systématique d'amputation.

Question 5 : Quelles sont les particularités de l'ostéite du pied chez le diabétique ?

5a) Quelle est la définition de l'ostéite du pied diabétique ?

L'infection osseuse est fréquente chez le diabétique, présente dans 30 à 80 % des cas selon la gravité de l'infection [20]. Il peut s'agir d'ostéite isolée, surtout au niveau des orteils et du calcanéum, ou plus souvent d'ostéo-arthrite alors que les arthrites septiques isolées sont rares. Il ne s'agit pratiquement jamais, du moins initialement, d'ostéomyélite (terme consacré dans la littérature anglo-saxonne) car l'infection touche d'abord la corticale osseuse avant éventuellement d'envahir la médullaire [84]. L'infection se fait en règle par contiguïté, à partir d'une plaie. L'origine hématogène d'une ostéite ou d'une ostéo-arthrite du pied est ainsi exceptionnelle chez le diabétique [1, 46, 84, 241]. La difficulté des antibiotiques à éradiquer l'ostéite et la fréquence de sa récurrence résulte de particularités dominées par des phénomènes de destruction osseuse (séquestres avasculaires) et de modifications du métabolisme bactérien [242].

5b) Quand évoquer une ostéite du pied chez un diabétique ?

Le préalable à l'infection osseuse est la présence d'une ulcération du pied. Plus la plaie est étendue et profonde, plus la probabilité d'une ostéite sous-jacente est grande. L'atteinte ostéo-articulaire sous-jacente doit être évoquée dans les cas suivants : résistance au traitement, récurrence de l'infection d'une ulcération, surtout si elle siège en regard d'une proéminence osseuse, évolution défavorable ou

traînante malgré une prise en charge optimale et un apport artériel satisfaisant [84]. Certains paramètres biologiques inflammatoires peuvent suggérer une atteinte ostéo-articulaire mais leur perturbation est très inconstante et non spécifique [13, 94, 243-245]. D'autres signes cliniques sont en faveur d'une ostéite :

- le **contact osseux "rugueux"** au moyen d'une sonde métallique stérile à pointe mousse introduite au travers de l'ulcération a une haute valeur prédictive positive, mais son absence n'élimine pas le diagnostic [246]. Les performances de ce test diagnostique ont cependant été récemment mises en doute [247] ;
- l'exposition osseuse, l'**aspect érythémateux œdématié en "saucisse" d'un orteil** [248] ou la mobilité anormale d'un orteil sont également évocateurs d'une ostéo-arthrite.

5c) Comment faire le diagnostic différentiel avec un pied de Charcot aigu ?

Le pied de Charcot est une ostéo-arthropathie neurogène, évoluant en plusieurs stades chronologiques [249-252], définie par une atteinte souvent indolore d'une ou plusieurs structures ostéo-articulaires du pied, conduisant à des dislocations articulaires et des fractures pathologiques responsables d'une destruction plus ou moins importante de l'architecture du pied.

Le **pied de Charcot aigu** (PCA) [249-251, 253, 254] est souvent d'apparition brutale sur un mode pseudo-inflammatoire, associant œdème, rougeur et chaleur locale (une différence de température jusqu'à 5 °C peut être observée entre les deux pieds [253]), réapparition possible d'une douleur sur un pied neuropathique et peut en imposer pour une infection.

Le diagnostic différentiel est souvent difficile :

- **en l'absence d'ulcère de voisinage**, le diagnostic de PCA est pratiquement certain car l'ostéite du pied chez le diabétique n'est jamais hématogène mais se fait par contiguïté [255] ;
- par contre, **en cas d'ulcération associée (actuelle ou cicatrisée)**, le diagnostic peut être problématique, voire impossible. Cliniquement, l'érythème est souvent plus limité en cas de DHB [256] ; l'élévation du membre (manœuvre de Brodsky) fait diminuer l'œdème et la chaleur locale en cas de PCA mais n'a pas d'effet en cas d'infection [257]. Les symptômes généraux et les anomalies biologiques qui traduisent une infection sont typiquement absents dans le PCA. Cependant, dans les infections du pied diabétique, ces signes peuvent aussi manquer [10, 12, 94]. Quant aux marqueurs circulants du turnover osseux, ils ont peu d'intérêt [258]. Par contre, l'absence de neuropathie, la présence d'une artériopathie sévère plaident en faveur d'une ostéite ou d'une ostéo-arthrite et réfutent le diagnostic de PCA [254]. L'association d'un PCA et d'une ostéite est possible.

La radiographie standard a une mauvaise sensibilité et une mauvaise spécificité pour distinguer un PCA d'une infection [252]. Chez les patients vus précocement, les signes radiologiques sont absents alors que les signes inflammatoires cliniques locaux sont nets [256].

Enfin, devant des modifications ostéo-articulaires très sévères dues à une ostéoneuroarthropathie diabétique, une ostéo-arthrite associée peut être ignorée [259]. **L'IRM** peut être contributive [255] et est, pour certains, l'examen de choix pour le diagnostic d'ostéite [46, 260], notamment dans les atteintes de l'avant-pied où l'ostéoneuroarthropathie est rare [260]. Cependant, en cas de PCA de début brutal, les images peuvent être trompeuses [252]. **La scintigraphie aux polynucléaires marqués** (couplée à la scintigraphie osseuse au technétium) peut être utile, bien que parfois faussement positive en dehors de toute infection dans les ostéoarthropathies d'évolution rapide [261]. La différenciation pourrait être faite par une scintigraphie médullaire au Tc-nanocolloïdes [261]. En dernier recours, les résultats d'une biopsie osseuse peuvent faire la différence [262], bien que son apport dans ce domaine n'ait pas été évalué de façon systématique et qu'elle soit peu réalisée dans cette indication en routine [255].

En cas d'ulcération, la prise en charge d'un PCA comme d'une ostéite repose sur la mise en décharge stricte de l'ulcération et la prise en charge en centre spécialisé.

5d) Quelle est la place de l'imagerie dans le diagnostic d'ostéite ?

- **Place de l'imagerie dans le diagnostic** : les **radiographies simples** sont à demander en première intention [9, 46, 263]. Les signes évocateurs associent **en regard de la plaie**, réaction périostée, ostéopénie et ostéolyse mais peuvent manquer à un stade précoce, ne devenant évidents qu'après une destruction de 30 à 50 % de l'os [84, 259]. Les clichés peuvent ainsi être normaux pendant les premières semaines de l'infection [10, 46] et il faut savoir les répéter au bout de 2 à 4 semaines. La sensibilité et la spécificité des radiographies sont très variables selon les auteurs, aux environs de 60-70 % [84].

En présence d'une forte suspicion d'ostéite clinique (Chap. 5b) et en l'absence d'apparition de signes radiologiques, d'autres explorations complémentaires peuvent être envisagées : IRM [46, 241] ou scintigraphie.

L'IRM semble avoir une meilleure sensibilité et spécificité [263, 264], notamment pour les atteintes de l'avant-pied [260] (A-I) et l'évaluation des tissus mous, bien que certains auteurs rapportent des performances très voisines entre ces examens [265]. La précision anatomique donnée par cet examen est particulièrement utile pour guider un éventuel geste chirurgical [259]. La distinction avec un PCA reste toutefois difficile.

En ce qui concerne les **explorations isotopiques**, la scintigraphie osseuse au technétium a une meilleure sensibilité mais sa spécificité est médiocre [11, 46, 266]. Les scintigraphies aux polynucléaires marqués (Indium 111, HMPAO), et plus récemment celles utilisant des anticorps anti-granulocytes (Leucoscan) [267, 268], semblent avoir une meilleure spécificité pour le diagnostic de l'ostéite (B-II) mais elles ne peuvent être interprétées que comparées à une scintigraphie osseuse au technétium (scintigraphie couplée). Seule la cohérence des images permet de conclure en faveur d'une ostéite [269, 270].

L'échographie des parties molles à la recherche d'une abcédation voire l'échographie à visée diagnostique de l'ostéite [271] ont été proposées mais ne sont pas validées en pratique clinique.

Une attitude pratique est proposée sur la Figure 5.

- **Place de l'imagerie dans le suivi (guérison)** : il n'y a pas à ce jour d'étude pour juger de l'apport éventuel des examens d'imagerie dans le diagnostic de guérison d'une ostéite [46, 64].

5e) Comment documenter microbiologiquement l'ostéite aiguë du pied diabétique ?

La biopsie osseuse est la méthode de référence pour le diagnostic bactériologique d'ostéite (A-I) (figure 1) mais elle est rarement réalisée en dehors des centres spécialisés [1, 9, 46, 60, 84, 241, 272, 273]. Elle est encore plus justifiée en cas d'échec d'une première antibiothérapie et doit être réalisée après une fenêtre thérapeutique de 15 jours [84, 273]. Le fragment osseux peut être prélevé par chirurgie ou par ponction percutanée passant en peau saine au moyen d'un trocart, après désinfection la plus complète possible afin d'éviter toute contamination par des organismes présents sur la peau ; le geste est inoffensif [273] et peut être réalisé sans anesthésie locale chez de nombreux patients du fait de la neuropathie sensitive [84]. L'échantillon doit être mis immédiatement dans un récipient stérile contenant du sérum physiologique pour éviter la dessiccation [55]. La comparaison avec le résultat de prélèvements plus superficiels (à réaliser néanmoins systématiquement) montre la supériorité de cette technique pour le diagnostic bactériologique de l'ostéite [84, 273]. Une analyse histologique peut être demandée [46, 84, 241]. Elle est l'examen clé du diagnostic pour certains auteurs [265]. Toutefois, la place de cette analyse histopathologique reste discutée [241].

5f) Quelle antibiothérapie instaurer en cas d'infection ostéo-articulaire ?

Le traitement de l'ostéite est difficile, en raison notamment du flux sanguin réduit au niveau de l'os et ce, particulièrement chez le diabétique où l'artériopathie des membres inférieurs est fréquente [84].

Les schémas thérapeutiques recommandent d'utiliser des molécules à forte diffusion intra-osseuse en association (fluoroquinolones [en cas d'infection à bacilles à Gram négatif], rifampicine ou clindamycine [en cas d'infection à cocci à Gram positif], acide fusidique) [274] même s'il n'y a

actuellement pas d'étude comparative dans le domaine des ostéites du pied diabétique [275, 276]. La part médicale et chirurgicale du traitement doit être discutée cas par cas au sein d'une équipe multidisciplinaire [241]. La tendance actuelle n'est plus à un geste large et mutilant d'exérèse chirurgicale systématique mais à des résections limitées (chirurgie conservatrice) et précoces qui grâce à la prise en charge multidisciplinaire (antibiothérapie, mise en décharge, soins locaux...) donnent de bons résultats [9, 233, 277, 278]. Certains préconisent même l'abstention chirurgicale, sous couvert d'une antibiothérapie efficace et prolongée [89]. Le Tableau 6 propose des schémas thérapeutiques lors d'ostéite aiguë du pied.

Le traitement par voie orale permet de réduire la durée de l'hospitalisation, les coûts et le risque d'infection nosocomiale.

La durée optimale du traitement antibiotique des ostéites du pied diabétique est difficile à préciser en raison du nombre limité d'études cliniques. Il n'y a pas jusqu'à maintenant de marqueurs biologiques ou d'imagerie permettant d'affirmer la guérison et ainsi d'arrêter «objectivement» l'antibiothérapie. Il est proposé [46, 279] : si l'os infecté a été complètement excisé laissant les tissus mous environnants non infectés, une antibiothérapie de 48 à 72 heures ; si tous les tissus osseux infectés ont été réséqués mais que persiste une infection des parties molles : un traitement de 2 à 4 semaines (il est cependant difficile de déterminer avec précision, avant la chirurgie, la frontière entre tissus osseux sains et infectés [280]) ; lorsque le tissu osseux infecté n'a été réséqué qu'en partie : une durée d'antibiothérapie de 4 à 6 semaines ; lorsqu'il n'y pas eu d'acte chirurgical d'exérèse : un traitement d'au moins 6 semaines [279].

Question 6 : Quelles sont les modalités de la prévention ?

La prévention de l'infection passe par la réduction de la survenue des ulcérations du pied chez le diabétique [18, 281-283]. Cette prévention nécessite de dépister préalablement les patients à risque podologique pour pouvoir initier des actions adaptées [9].

6a) Le dépistage des patients diabétiques à risque podologique

Il consiste à mettre en évidence les facteurs de risque que sont les antécédents d'ulcération ou d'amputation [284], la perte de sensibilité du pied objectivée par le test au monofilament [285], l'artériopathie des membres inférieurs, reconnue par l'abolition des 2 pouls distaux et par les explorations vasculaires non invasives et les déformations des pieds exposant à des hyperappuis [9] : ces critères permettent ainsi d'identifier les patients selon leur grade de risque d'après la classification du Consensus International (Tableau 7) [9] dont la valeur prédictive a été démontrée par une étude prospective [286].

6b) Les actions de prévention

6b1) L'éducation

Elle est fondamentale [287]. Elle **doit s'adresser aux patients** dès le grade 1 **et à leur entourage** avec des messages pratiques et adaptés, en tenant compte de certaines difficultés (âge, surdité, troubles visuels, impotence fonctionnelle...) [288, 289]. Ces messages portent sur la prise de conscience de la perte de sensibilité et ses conséquences, la prise de conscience d'une mauvaise vascularisation et ses conséquences, les situations à risque, l'auto-examen des pieds, le chaussage non traumatisant et l'hygiène et l'entretien des pieds (ongles, hyperkératose, mycoses) [290].

L'éducation des soignants doit les sensibiliser à l'examen régulier des pieds des diabétiques, à la gradation du risque, à la mise en place de stratégies préventives portant à la fois sur l'éducation des patients et les soins podologiques [282]. Les moyens pour y parvenir sont l'enseignement universitaire et post-universitaire, les formations réalisées dans le cadre des réseaux de soins et les recommandations qui sont de ce point de vue un outil essentiel [291].

6b2) Les soins de pédicurie

Il s'agit essentiellement de l'ablation de l'hyperkératose et des soins des ongles [291, 292].

6b3) Le chaussage, les chaussures et orthèses

Le chaussage de qualité, la confection de chaussures orthopédiques adaptées en cas de pieds inchaussables avec des chaussures de série, les orthèses plantaires bien adaptées [293-295] sont des moyens préventifs primordiaux. Les traumatismes liés aux chaussures sont en effet une des premières causes de survenue d'un ulcère du pied chez le diabétique [99, 296].

6b4) La chirurgie correctrice préventive

Elle peut être indiquée en cas de déformations importantes du pied afin de diminuer l'hyperpression localisée [297, 298] mais reste très controversée. Ces gestes radicaux doivent être simples, définitifs et permettre une correction permanente des déformations, en évitant que la cicatrice siège au niveau des zones portantes du pied et après échecs de l'appareillage. En cas de pied ischémique, ils seront toujours réalisés après restauration d'un flux circulatoire adéquat et après discussion multidisciplinaire.

Tableau 1A. Classification de l'infection des plaies du pied selon le Consensus International sur le Pied Diabétique [9]

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 : <ul style="list-style-type: none"> - chaleur locale - érythème > 0,5-2 cm autour de l'ulcère - sensibilité locale ou douleur - 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	<ul style="list-style-type: none"> • Érythème > 2 cm et une des constatations décrites ci-dessus ou <ul style="list-style-type: none"> • 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 manifestées par <u>au moins deux des caractéristiques suivantes</u> : <ul style="list-style-type: none"> - température > 39 °C ou < 36 °C - fréquence cardiaque > 90 battements/min - fréquence respiratoire > 20 cycles/min - PaCO₂ < 32 mmHg - leucocytes > 12 000 ou < 4 000 /mm³ - 10 % de formes leucocytaires immatures

Tableau 1B. Classification des plaies du pied chez le patient diabétique : classification UT (University of Texas) combinant un grade et un stade [38]. Ce système de classification est un tableau à double entrée prenant en compte d'une part la profondeur de l'atteinte (colonne) et d'autre part la présence ou non d'une infection et/ou d'une ischémie (ligne). Entre parenthèses sont indiqués les pourcentages des amputations selon la catégorie de la plaie.

	Grade 0 Lésion épithélialisée	Grade 1 Plaie superficielle	Grade 2 Atteinte du tendon ou de la capsule	Grade 3 Atteinte de l'os ou de l'articulation
Stade A Pas d'infection Pas d'ischémie	0A (0 %)	1A (0 %)	2A (0 %)	3A (0 %)
Stade B Infection Pas d'ischémie	0B (12,5 %)	1B (8,5 %)	2B (28,6 %)	3B (92 %)
Stade C Pas d'infection Ischémie	0C (25 %)	1C (20 %)	2C (25 %)	3C (100 %)
Stade D Infection et ischémie	0D (50 %)	1D (50 %)	2D (100 %)	3D (100 %)

Tableau 2. Corrélation clinico-bactériologique entre les types de plaies et les germes impliqués et identifiés [46]

Type de plaie du pied	Pathogènes
Plaie superficielle récente sans antibiothérapie récente	<i>Staphylococcus aureus</i> , streptocoques β -hémolytiques
Plaie chronique (≥ 1 mois) ou antérieurement traitée par antibiotiques	<i>Staphylococcus aureus</i> , streptocoques β -hémolytiques, entérobactéries
Plaie traitée par des céphalosporines d'évolution défavorable	Entérocoques
Lésion macérée	<i>Pseudomonas</i> spp (en association avec d'autres micro-organismes)
Plaie de longue durée (ulcère ≥ 6 mois), traitement antérieur par des antibiotiques à large spectre	Polymicrobisme : cocci à Gram positif aérobie (<i>Staphylococcus aureus</i> , streptocoques β -hémolytiques, staphylocoques à coagulase négative, entérocoques), corynébactéries, entérobactéries, <i>Pseudomonas</i> spp bacilles à Gram négatif non fermentatifs \pm agents fongiques
Odeur nauséabonde, nécrose, gangrène	Cocci à Gram positif aérobie, entérobactéries, <i>Pseudomonas</i> spp, bacilles à Gram négatif non fermentatifs, anaérobies stricts

Tableau 3. Facteurs généraux à prendre en compte pour la prescription de l'antibiothérapie

Facteurs associés	Implications
Insuffisance rénale	Faire attention au potentiel néphrotoxique de certains antibiotiques (aminosides et glycopeptides) Adapter éventuellement la posologie et/ou le rythme d'administration des antibiotiques Surveiller régulièrement la fonction rénale (créatininémie)
Insuffisance cardiaque	Faire attention à l'apport de sel de certains antibiotiques (fosfomycine). Surveillance clinique régulière (œdèmes, OAP...)
Gastroparésie	Tenir compte de la modification de la bio-disponibilité de certains antibiotiques <i>per os</i> (fosfomycine) Passage à une antibiothérapie parentérale ?
Artériopathie périphérique	Concentration tissulaire de l'antibiotique pas toujours efficace (même si les taux sériques sont satisfaisants) Majoration de la posologie ?
Allergie	Interrogatoire du patient, antécédents Proscrire les antibiotiques pour lesquels il existe une allergie démontrée

OAP : Œdème Aigu du Poumon

Tableau 4a. Antibiothérapie de première intention dans les infections du pied du patient diabétique (ostéite exclue)

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

En grisé : traitement par voie orale ambulatoire ; pour les autres cas, traitement initialement par voie parentérale avec relais oral si possible selon l'évolution et le profil de sensibilité des pathogènes isolées.

* AG: aminoglycosides (gentamicine ou nétilmicine)

** SAMS : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline

*** SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

Tableau 4b. Spectre d'activité des principaux antibiotiques utiles dans les infections du pied diabétique (hormis les ostéites)

Bactéries Molécules	<i>S. aureus</i> MS*	<i>S. aureus</i> MR**	streptocoques	entérocoques	entérobactéries	<i>P. aeruginosa</i>	anaérobies
Oxacilline céfalexine	+++	-	+++	-	+/-	-	-
Amox-ac.clavu	++	-	+++	+++	++	-	+++
Pipéra-tazo, ticar-clavu	++	-	+++	+++ +/-	+++	+++	+++
Imipénème	++	-	+++	+++	+++	+++	+++
Ertapénème	++	-	+++	-	+++	-	+++
C3G	++	-	+++	-	+++	- (ceftazidime +++)	-
Aminosides	++	++	- (synergie avec BL, GP)	- (synergie avec BL, GP)	+++	+++ (amikacine)	-
Clindamycine	++	+/-	++	-	-	-	++
Pristinamycine	+++	++	+++	-	-	-	++
Vancomycine, teicoplanine	++ ++	+++ ++	+++	++ +++	-	-	-
Linézolide	++	+++	+++	+++	-	-	++

MS* : méticilline-sensible ; MR** : méticilline-résistant ; BL : β -lactamines ; GP : glycopeptides (vancomycine, teicoplanine)

Tableau 5. Facteurs suggérant la nécessité d'une hospitalisation

Tableau 6. Recommandations pour le choix de l'antibiothérapie lors d'ostéite aiguë du pied chez le diabétique (documentée)***Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline**

Molécule	Posologie/24h	Voie d'administration	Périodicité	Remarque
Oxacilline ou cloxacilline	100-150 mg/kg/j	IV	4 ou 6 h	Jusqu'à réception des prélèvements
+ gentamicine	4 mg/kg/j	IV	24 h	Pendant 48 h
OU				
Ofloxacin ou péfloxacin ²	600 mg/j 800 mg/j	IV/PO IV/PO	8 h 12 h	Per os dès que possible
+ rifampicine	20 à 30 mg/kg/j	IV/PO	8 ou 12 h	
OU				
Ofloxacin ou péfloxacin ²	600 mg/j 800 mg/j	IV/PO IV/PO	8 h 12 h	Per os dès que possible
+ acide fusidique	1500 mg/j	IV/PO	8 h	
OU				
Rifampicine	20 à 30 mg/kg/j	IV/PO	8 ou 12 h	Per os dès que possible
+ acide fusidique	1 500 mg/j	IV/PO	8 h	
OU				
Clindamycine ¹	1 800 mg/j	IV/PO	8 h	Per os dès que possible
+ rifampicine	20 à 30 mg/kg/j	IV/PO	8 ou 12 h	
OU				
[Triméthoprime + sulfaméthoxazole]	640/3 200 mg	IV/PO	12 h (équivalent 2 cp/12h de [Triméthoprime + sulfaméthoxazole] (Bactrim forte®))	Per os dès que possible
+ rifampicine	20 à 30 mg/kg/j	IV/PO	8 ou 12 h	

¹ : uniquement si sensible à l'érythromycine

² : prudence chez les sujets > 60 ans (1/2 dose)

Staphylococcus aureus résistant à la méticilline

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

* Ajuster les posologies afin d'obtenir des concentrations résiduelles (IV discontinu) ou le plateau (IV continu) à 30 mg/l pour la vancomycine, ou une concentration résiduelle de 30-40 mg/l par méthode HPLC pour la teicoplanine

Streptococcus spp

Molécule	Posologie/24 h	Voie d'administration	Périodicité	Remarque
Amoxicilline	150-200 mg/kg/j	IV	4 à 6 h	Passage à la voie orale dès que possible
+ rifampicine	20 à 30 mg/kg/j	IV/PO	8 ou 12 h	IV les 24-48 premières heures, passage à la voie orale laissé au libre choix
OU				
Clindamycine ¹	1 800 mg/j	IV/PO	8 h	<i>Per os</i> dès que possible
+ rifampicine	20 à 30 mg/kg/j	IV/PO	8 ou 12 h	
OU				
Vancomycine	1 g (dose de charge) puis 30 mg/kg	IV IVC	Dose de charge (1 h) IVC ou /12h	Ajuster selon dosages sériques*
+ rifampicine	20 à 30 mg/kg/j	IV/PO	8 ou 12 h	
OU				
Teicoplanine	24 mg/kg/j puis 12 mg/kg/j	IV/Sous-cutané Sous-cutané	12 h dose de charge 24 h	Pendant 48 h, puis toutes les 24 h*
+ rifampicine	20 à 30 mg/kg/j	IV/PO	8 ou 12 h	

* Ajuster les posologies afin d'obtenir des concentrations résiduelles (IV discontinu) ou le plateau (IV continu) à 30 mg/l pour la vancomycine, ou une concentration résiduelle de 30-40 mg/l par méthode HPLC pour la teicoplanine

¹ Uniquement si sensible à l'érythromycine

Entérobactéries

Molécule	Posologie/24 h	Voie d'administration	Périodicité	Remarque
Céfotaxime	200 mg/kg/j	IV	4 à 6 h	
± ofloxacine ou ciprofloxacine	600 mg/j	IV/PO	8 h	<i>Per os</i> dès que possible
	800 à 1 200 mg/j	IV	8 h	
	ou 1 000 à 1 500 mg/j	ou PO	ou 12 h	
OU				
Ofloxacine, ou ciprofloxacine	600 mg/j	IV/PO	8 h	<i>Per os</i> dès que possible
	800 à 1 200 mg/j	IV	8 h	
	ou	ou	ou	
	1 000 à 1 500 mg/j	PO	12 h	

Tableau 7. Classification Internationale du risque podologique de plaie chez le diabétique [111]

Grade 0	Absence de neuropathie sensitive et d'artériopathie
Grade 1	Présence d'une neuropathie sensitive isolée
Grade 2	Association neuropathie ET artériopathie ou déformations des pieds
Grade 3	Antécédents d'ulcération ou d'amputation

Figure 1. Schématisation des prélèvements à pratiquer en fonction du type de plaies identifiées chez un sujet diabétique

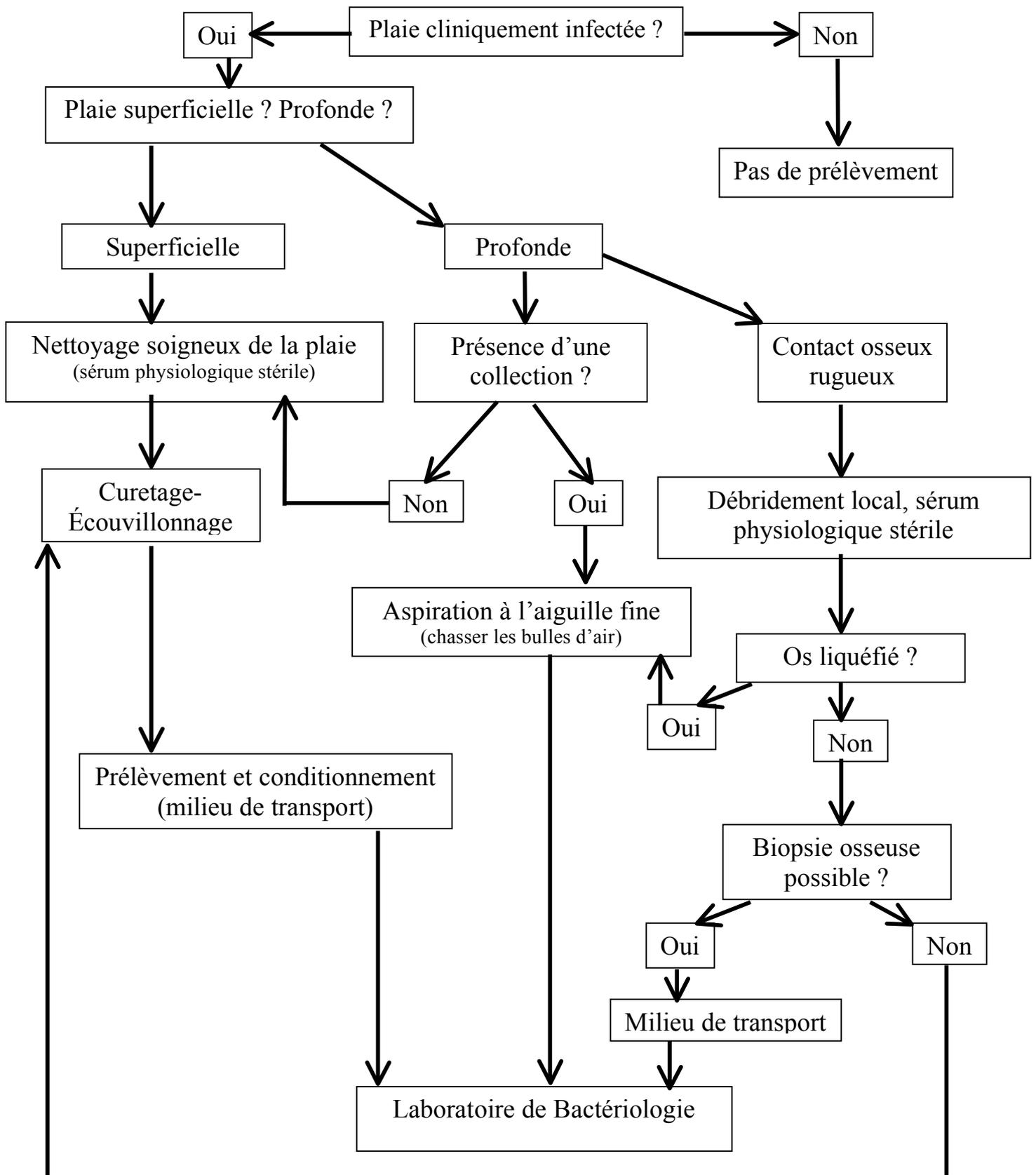
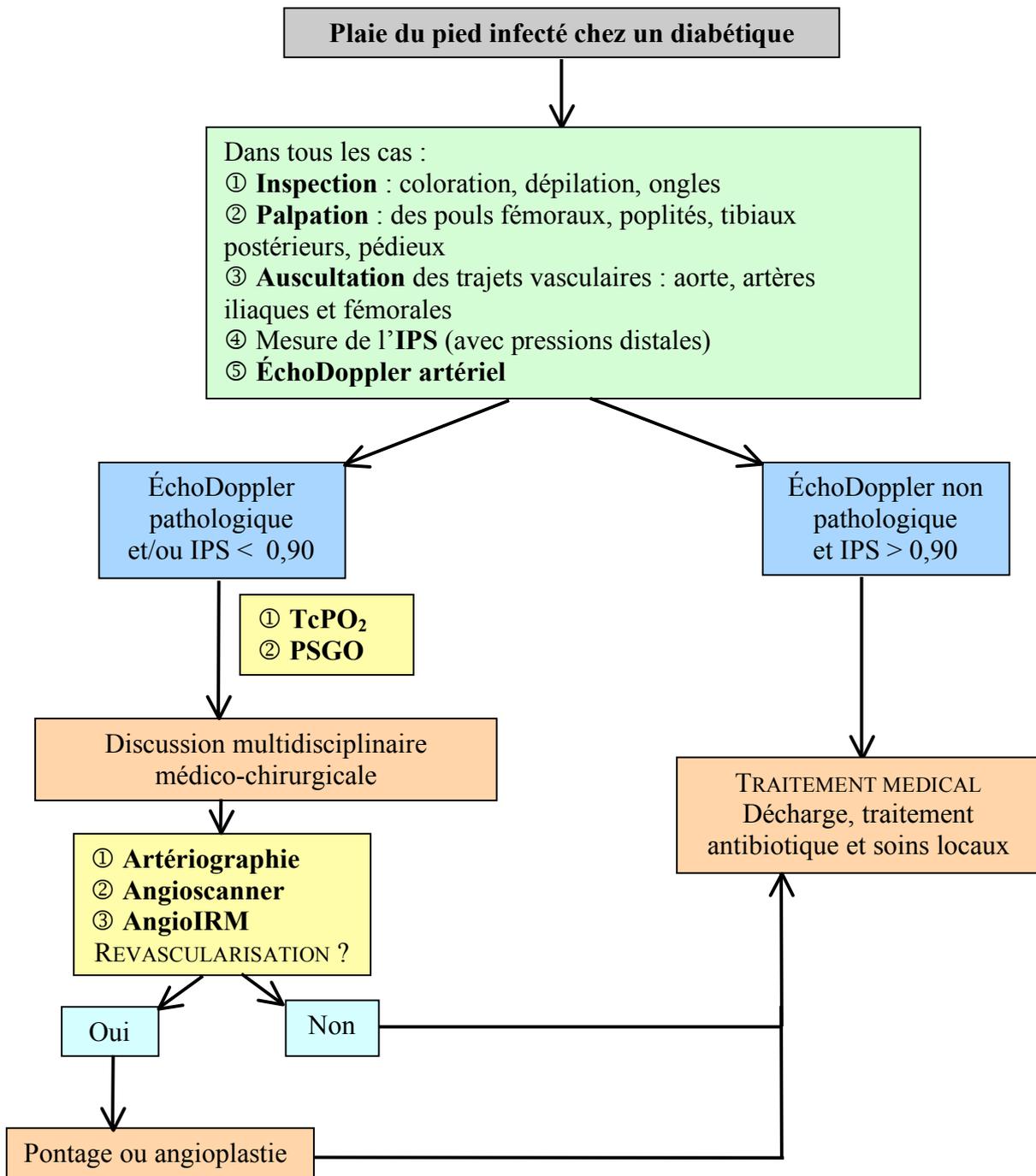


Figure 2. Artériopathie et pied diabétique infecté : algorithme diagnostique



IPS : Index de Pression Systolique

TcPO₂ : Pression transcutanée d'oxygène

PSGO : Pression Systolique du Gros Orteil

Figure 3A. Approche du pied diabétique infecté (D'après le Consensus International sur le Pied Diabétique [9])

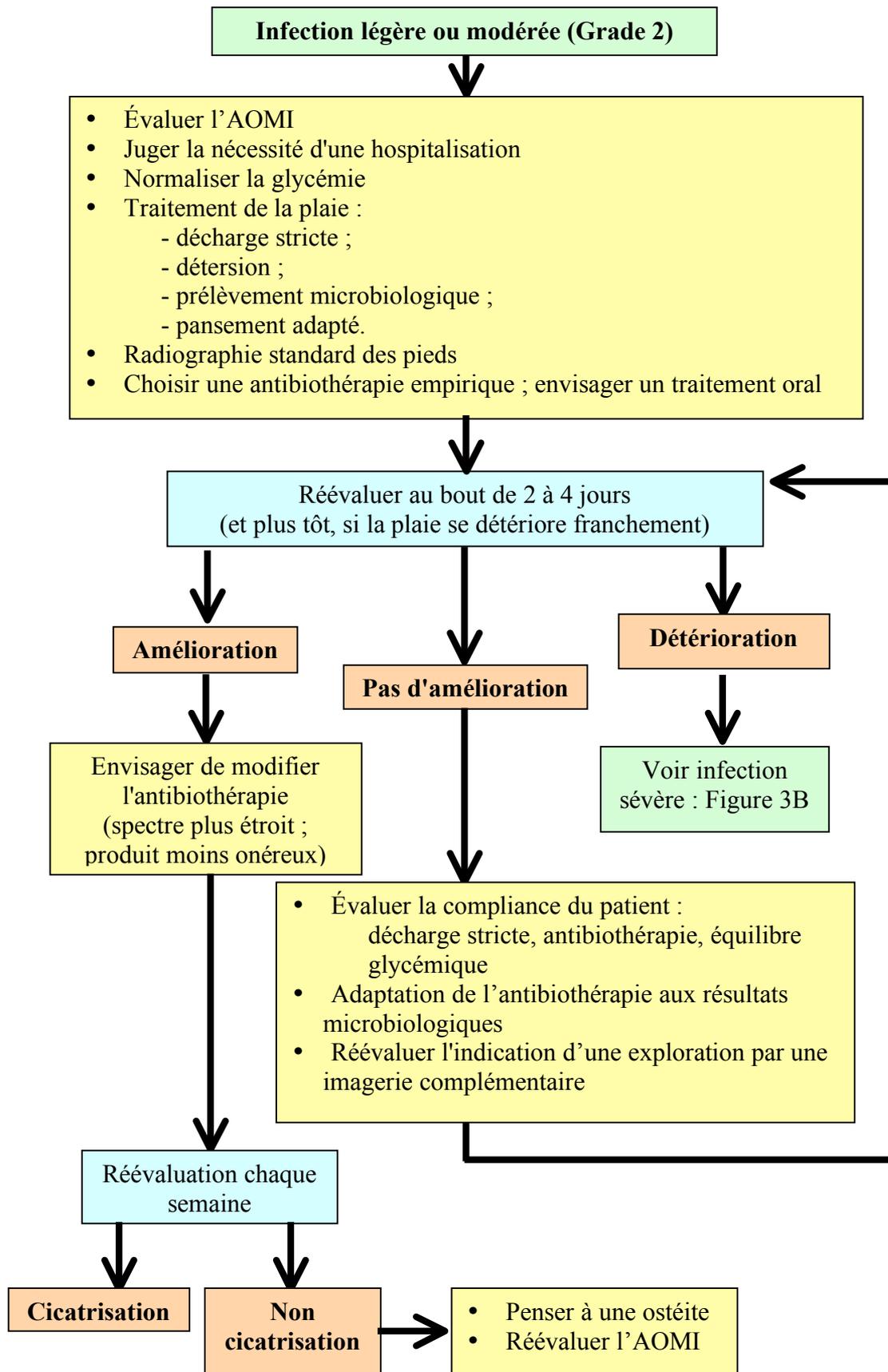


Figure 3B. Approche du pied diabétique infecté (d'après le Consensus International sur le Pied Diabétique [9])

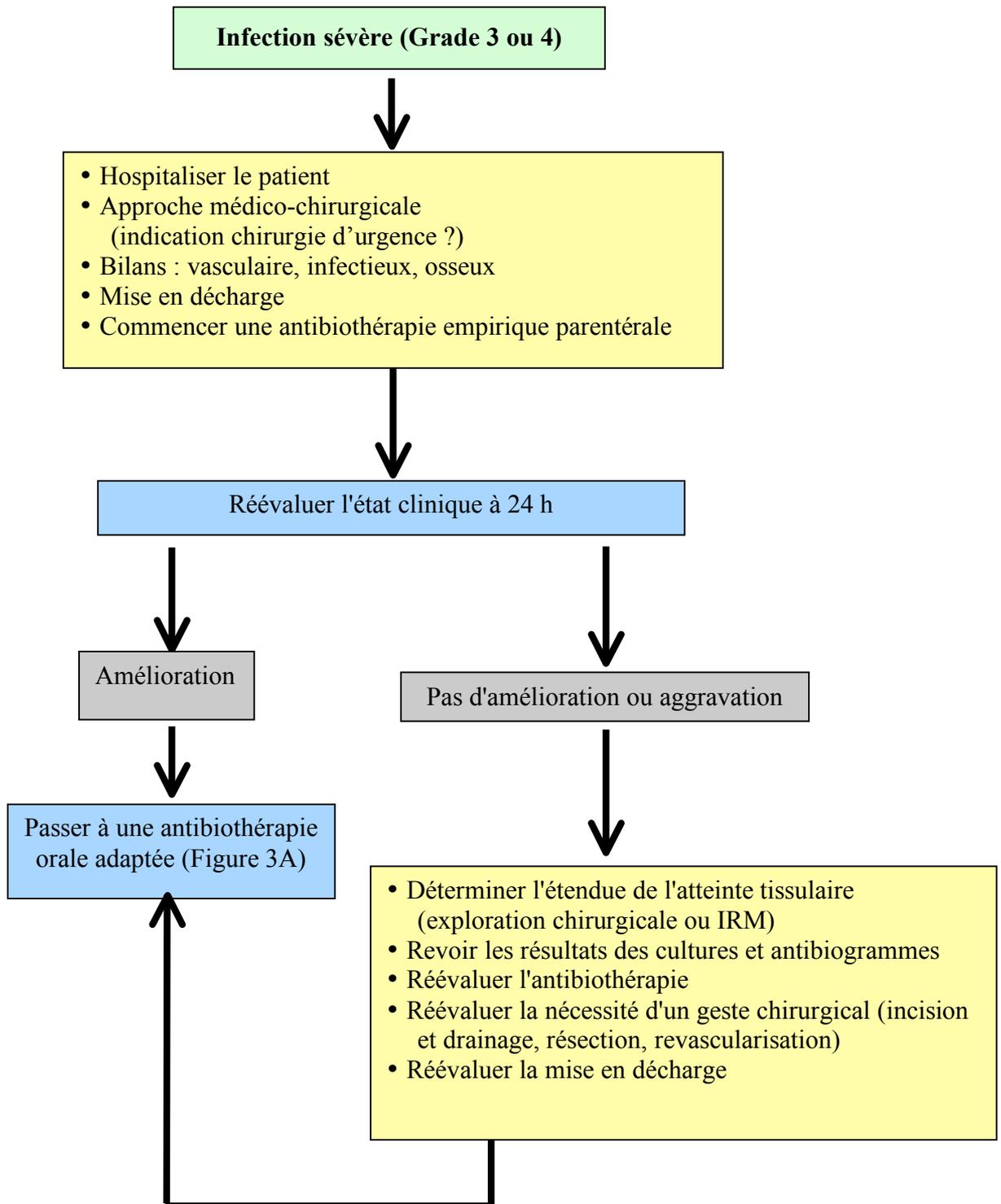


Figure 4. Approche multidisciplinaire et multi-professionnelle du pied diabétique (adapté de [122] avec l'autorisation de l'auteur)

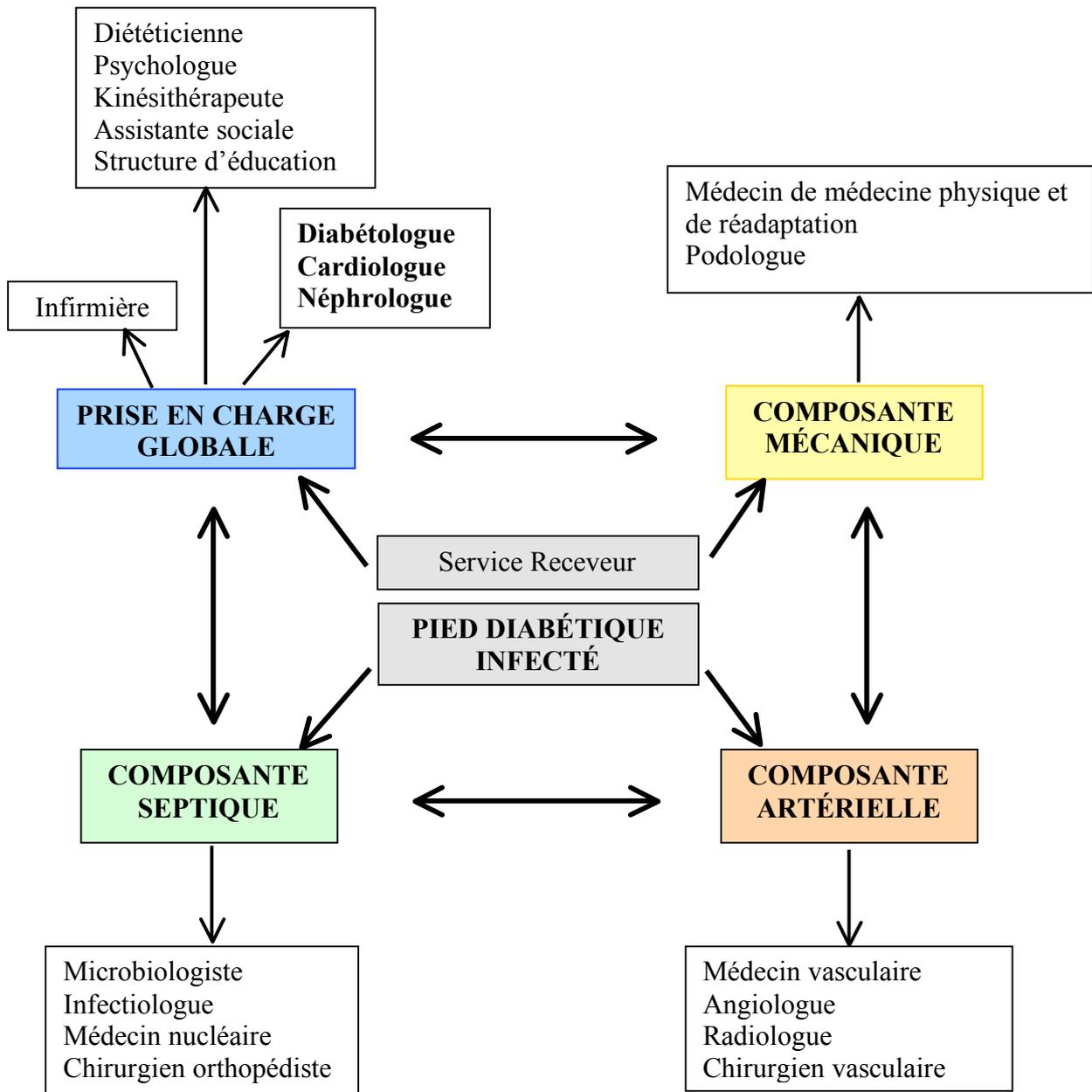
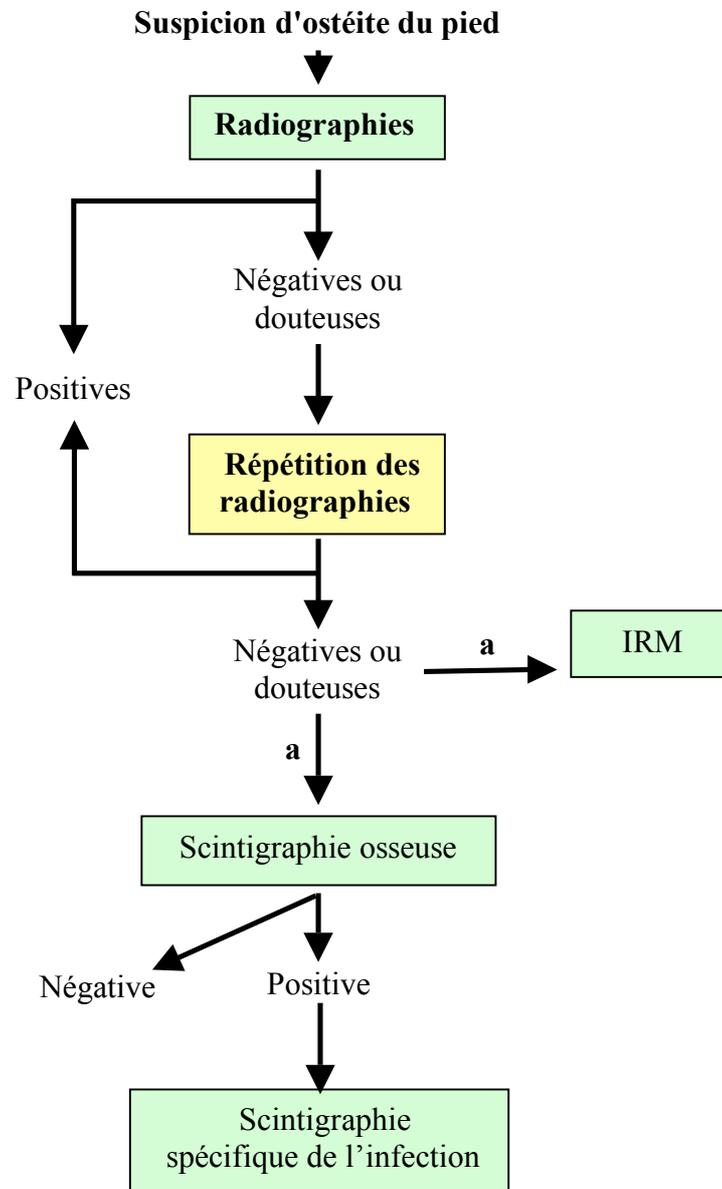


Figure 5. Algorithme des examens complémentaires en cas de suspicion d'ostéite du pied chez le diabétique

(a : pour la plupart des auteurs, les performances de l'IRM semblent supérieures à celles de la scintigraphie pour le diagnostic d'ostéite)



Références

1. Lipsky BA, Berendt AR, Embil J, De Lalla F. Diagnosing and treating diabetic foot infections. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20:S56-64.
2. Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:244-69.
3. Karchmer AW, Gibbons GW. Foot infections in diabetes: evaluation and management. *Curr Clin Top Infect Dis* 1994;14:1-22.
4. Gerding DN. Foot infections in diabetic patients: the role of anaerobes. *Clin Infect Dis* 1995;20:S283-8.
5. Diamantopoulos EJ, Haritos D, Yfandi G et al. Management and outcome of severe diabetic foot infections. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998;106:c346-52.
6. Dow G, Browne A, Sibbald RG. Infection in chronic wounds: controversies in diagnosis and treatment. *Ostomy Wound Manage* 1999;45:23-40.
7. Senior C. Assessment of infection in diabetic foot ulcers. *J Wound Care* 2000;9:313-7.
8. Robson MC, Mannari RJ, Smith PD, Payne WG. Maintenance of wound bacterial balance. *Am J Surg* 1999;178:399-402.
9. International Working Group on the Diabetic Foot. International consensus on the diabetic foot [CD-ROM]. 2003. In: International Diabetes Foundation; Brussels. <http://www.iwgdf.org>
10. Edmonds M. Infection in the neuroischemic foot. *Int J Low Extrem Wounds* 2005;4:145-53.
11. Berendt T, Lipsky BA. Is bone infected or not? Differentiating neuro-osteoarthropathy from osteomyelitis in the diabetic foot. *Curr Diab Rep* 2004;4:424-9.
12. Eneroth M, Apelqvist J, Stenstrom A. Clinical characteristics and outcome in 223 diabetic patients with deep foot infections. *Foot Ankle Int* 1997;18:716-22.
13. Eneroth M, Larsson J, Apelqvist J. Deep foot infections in patients with diabetes and foot ulcer: an entity with different characteristics, treatments, and prognosis. *J Diabetes Complications* 1999;13:254-63.
14. Cavanagh PR, Lipsky BA, Bradbury AW, Batek G. Treatment for diabetic foot ulcers. *Lancet* 2005;366:1725-35.
15. Conférence de Consensus. Érysipèle et fasciite nécrosante. *Méd Mal Infect* 2000;30: 241-5.
16. Boyko EJ, Lipsky BA. Infection and diabetes. In *Diabetes in America*, 2nd edition, NIH Publication N° 95-1468. 1995:485-499.
17. Shah B, Hux J. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:510-3.
18. Mayfield JA, Reiber GE, Sanders LJ, Janisse D, Pogach LM. Preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:2161-77.
19. Boulton AJM, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005;336:1719-24.
20. Lipsky BA. Infectious problems in diabetic patients. In: Levin and O'Neal's *The Diabetic Foot* (6th ed). Bowker JH, Pfeifer MA, eds. St Louis: Mosby. 2001:467-480.
21. Sato N, Shimizu H, Suwa K, Shimomura Y, Kobayashi I, Mori M. MPO activity and generation of active O₂ species in leukocytes from poorly controlled diabetic patients. *Diabetes Care* 1992;15:1050-2.
22. Marhoffer W, Stein M, Maeser E, Federlin K. Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes. *Diabetes Care* 1992;15:256-60.
23. Gallacher SJ, Thomson G, Fraser WD, Fisher BM, Gemmell CG, MacCuish AC. Neutrophil bactericidal function in diabetes mellitus: evidence for association with blood glucose control. *Diabet Med* 1995;12:916-20.
24. Alexiewicz JM, Kumar D, Smogorzewski H, Klin M, Massry MG. Polymorphonuclear leucocytes in non-insulin-dependent diabetes mellitus: abnormalities in metabolism and function. *Ann Intern Med* 1995;123:919-24.
25. Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, Le Goff MC, Allanic H, Genetet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med* 1997;14:29-34.

26. Muchová J, Liptáková A, Országhová Z et al. Antioxydant system in polymorphonuclear leucocytes of type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999;16:74-8.
27. Rai NK, Suryabhan, Ansari M, Kumar M, Shukla VK, Tripathi K. Effect of glycaemic control on apoptosis in diabetic wounds. *J Wound Care* 2005;14:277-81.
28. Vigilance JE, Reid HL. Glycaemic control influences peripheral blood flow and haemorheological variables in patients with diabetes mellitus. *Clin Hemorheol Microcirc* 2005;33:337-46.
29. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet* 2005;366:1736-43.
30. Ctercteko GC, Dhanendran M, Hutton WC, LeQuesne LP. Vertical forces acting on the feet of diabetic patients with neuropathic ulceration. *Br J Surg* 1981;68:608-14.
31. Ulbrecht JS, Cavanagh PR, Caputo GM. Foot problems in diabetes: an overview. *Clin Infect Dis* 2004;39:S73-82.
32. Ha Van G, Siney H, Hartemann-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;26:2848-52.
33. Mueller MJ, Diamond JE, Sinacore DR et al. Total contact casting in treatment of diabetic plantar ulcers. Controlled clinical trial. *Diabetes Care* 1989;12:384-8.
34. Veves A, Falanga V, Armstrong DG, Sabolinski ML. Graftskin, a human skin equivalent is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers: a prospective randomized multicenter clinical trial. *Diabetes Care* 2001;24:290-5.
35. Raymakers JT, Houben AJ, van der Heyden JJ, Tordoir JH, Kitslaar PJ, Schaper NC. The effect of diabetes and severe ischaemia on the penetration of ceftazidime into tissues of the limb. *Diabet Med* 2001;18:229-34.
36. Rauwerda JA. Foot debridement: anatomic knowledge is mandatory. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16:S23-6.
37. Jeffcoate WJ, Macfarlane RM, Flechter EM. The description and classification of diabetic foot lesions. *Diabet Med* 1993;10:676-9.
38. Lavery LA, Armstrong DG, Harkless LB. Classification of diabetic foot wounds. *J Foot Ankle Surg* 1996;35:528-31.
39. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care* 1998;21:855-9.
40. 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;24:84-8.
41. Young MJ. Classification of ulcers and its relevance to management. In *The Foot in Diabetes* (3rd ed). Boulton AJM, Connor H, Cavanagh PR, eds. Chichester: Wiley. 2000:61-72.
42. Macfarlane RM, Jeffcoate WJ. Classification of diabetic foot ulcers: the SAD system. *The Diabetic Foot* 1999;2:123-31.
43. Treece KA, Macfarlane R, Pound M, Game FL, Jeffcoate WJ. Validation of a system of foot ulcer classification in diabetes mellitus. *Diabet Med* 2004;21:987-91.
44. Van Acker K, De Block C, Abrams P et al. The choice of diabetic foot ulcer classification in relation to the final outcome. *Wounds* 2002;14:16-25.
45. Wagner FW. The dysvascular foot : a system of diagnosis and treatment. *Foot Ankle Int* 1981;2:64-122.
46. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Karchmer AW, LeFrock JL, Lew DP, Mader JT, Norden C, Tan JS. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2004;39:885-910.
47. Lipsky BA, Berendt AR. Principles and practice of antibiotic therapy of diabetic foot infections. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16:S42-6.
48. Williams DT, Hilton JR, Harding KG. Diagnosing foot infection in diabetes. *Clin Infect Dis* 2004;39:S83-6.
49. Chantelau E, Tanudjaja T, Altenhofer F, Ersanli Z, Lacigova S, Metzger C. Antibiotic treatment for uncomplicated neuropathic forefoot ulcers in diabetes: a controlled trial. *Diabet Med* 1996;13:156-9.
50. Edmonds M, Foster A. The use of antibiotics in the diabetic foot. *Am J Surg* 2004;187:S25-S8.

51. Caputo GM. The rational use of antimicrobial agents in diabetic foot infections. In: The foot in Diabetes (3rd ed). Boulton AJM, Connor H, Cavanagh PR, eds Chichester: Wiley. 2000:143-151.
52. Sapico FL, Canawati HN, Witte JL, Montgomerie JZ, Wagner FW Jr, Bessman AN. Quantitative aerobic and anaerobic bacteriology of infected diabetic feet. J Clin Microbiol 1980;12:413-20.
53. O'Meara S, Nelson EA, Golder S, Dalton JE, Craig D, Iglesias C on behalf of the DASIDU Steering Group. Systematic review of methods to diagnose infection in foot ulcers in diabetes. Diabet Med 2006;23:341-7.
54. Lipsky BA. Medical treatment of diabetic foot infections. Clin Infect Dis 2004;39:S104-14.
55. Pellizzer G, Strazzabosco M, Presi S et al. Deep tissue biopsy vs. superficial swab culture monitoring in the microbiological assessment of limb-threatening diabetic foot infection. Diabet Med 2001;18:822-7.
56. Calhoun JH, Overgaard KA, Stevens CM, Dowling JP, Mader JT. Diabetic foot ulcers and infections: current concepts. Adv Skin Wound Care 2002;15:31-42.
57. Dow G. Bacterial swabs and the chronic wound: when, how, and what do they mean? Ostomy Wound Manage 2003;49:8-13.
58. Lawrence IG. Swab taking. J Wound Care 1999;8:251.
59. Gilchrist B. Sampling bacterial flora: a review of the literature. J Wound Care 1996;7:335-40.
60. Lipsky BA, Pecoraro RE, Wheat LJ. The diabetic foot. Soft tissue and bone infection. Infect Dis Clin North Am 1990;4:409-32.
61. Urbancic-Rovan V, Gubina M. Bacteria in superficial diabetic foot ulcers. Diabet Med 2000;17:813.
62. Sapico FL, Witte JL, Canawati HN, Montgomerie JZ, Bessman AN. The infected foot of the diabetic patient: quantitative microbiology and analysis of clinical features. Rev Infect Dis 1984;6:S171-6.
63. Lipsky BA, Pecoraro RE, Larson SA, Hanley ME, Ahroni JH. Outpatient management of uncomplicated lower-extremity infections in diabetic patients. Arch Intern Med 1990;150:790-7.
64. Lipsky BA. A report from the international consensus on diagnosing and treating the infected diabetic foot. Diabetes Metab Res Rev 2004;20:S68-77.
65. 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;20:S289-90.
66. Wheat LJ, Allen SD, Henry M et al. Diabetic foot infections. Bacteriologic analysis. Arch Intern Med 1986;146:1935-40.
67. Heller WA, Gottlieb LJ, Zachary LS, Finn HA. The use of quantitative bacteriologic assessment of bone. Plast Reconstr Surg 1997;100:397-401.
68. Lee PC, Turnidge J, McDonald PJ. Fine-needle aspiration biopsy in diagnosis of soft tissue infections. J Clin Microbiol 1985;22:80-3.
69. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care: 7-8 April 1999, Boston, Massachusetts. Diabetes Care 1999;22:1354-60.
70. Frykberg RG, Armstrong DG, Giurini J et al. American College of Foot and Ankle Surgeons. Diabetic foot disorders: a clinical practice guideline. J Foot Ankle Surg 2000;39:S1-60.
71. Grayson ML. Diabetic foot infections. Antimicrobial therapy. Infect Dis Clin North Am 1995;9:143-61.
72. Joseph WS, Axler DA. Microbiology and antimicrobial therapy of diabetic foot infections. Clin Podiatr Med Surg 1990;7:467-81.
73. Senneville E. Antimicrobial interventions for the management of diabetic foot infections. Expert Opin Pharmacother 2005;6:263-73.
74. Shah HN, Gharbia SE. The biochemical milieu of the host in the selection of anaerobic species in the oral cavity. Clin Infect Dis 1995;20:S291-300.
75. Hartemann-Heurtier A, Marty L, Ha Van G, Grimaldi A. Place de l'antibiothérapie dans le traitement du pied diabétique. Diabetes Metab 2000;26:219-24.
76. Bessman AN, Geiger PJ, Canawati H. Prevalence of *Corynebacteria* in diabetic foot infections. Diabetes Care 1992;15:1531-3.
77. El-Tahawy A. Bacteriology of diabetic foot. Saudi Med J 2000;213:44-7.

78. Goldstein EJ, Citron DM, Nesbit CA. Diabetic foot infections. Bacteriology and activity of 10 oral antimicrobial agents against bacteria isolated from consecutive cases. *Diabetes Care* 1996;19:638-41.
79. Holzapfel L, Jacquet-Francillon T, Rahmani J et al. Microbiological evaluation of infected wounds of the extremities in 214 adults. *J Accid Emerg Med* 1999;16:32-4.
80. Jones EW, Edwards R, Finch R, Jeffcoate WJ. A microbiological study of diabetic foot lesions. *Diabet Med* 1985;2:213-5.
81. Lavery LA, Harkless LB, Felder-Johnson K, Mundine S. Bacterial pathogens in infected puncture wounds in adults with diabetes. *J Foot Ankle Surg* 1994;33:91-7.
82. Viswanathan V, Jasmine JJ, Snehalatha C, Ramachandran A. Prevalence of pathogens in diabetic foot infection in South Indian type 2 diabetic patients. *J Assoc Physicians India* 2002;50:1013-6.
83. Ge Y, MacDonald D, Hait H, Lipsky BA, Zosloff M, Holroyd K. Microbiological profile of infected diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 2002;19:1032-5.
84. Lipsky BA. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 1997;25:1318-26.
85. Lavery LA, Sariaya M, Ashry H, Harkless LB. Microbiology of osteomyelitis in diabetic foot infections. *J Foot Ankle Surg* 1995;34:61-4.
86. Shankar EM, Mohan V, Premalantha G, Srinivasan RS, Usha AR. Bacterial etiology of diabetic foot infections in South India. *Eur J Intern Med* 2005;16:567-70.
87. Pathare NA, Bal A, Talvarkar GV, Antani DU. Diabetic foot infections: a study of microorganisms associated with the different Wagner grades. *Indian J Pathol Microbiol* 1998;41:437-41.
88. Lipsky BA, Armstrong DG, Citron DM, Tice AD, Morgenstern DE, Abramson MA. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial. *Lancet* 2005;366:1695-703.
89. Game F, Jeffcoate W. MRSA and osteomyelitis of the foot in diabetes. *Diabet Med* 2004;21:16-9.
90. Dang CN, Prasad YDM, Boulton AJ, Jude EB. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the diabetic foot clinic: a worsening problem. *Diabet Med* 2003;20:159-61.
91. Tentolouris N, Jude EB, Smirnof I, Knowles EA, Boulton AJ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an increasing problem in a diabetic foot clinic. *Diabet Med* 1999;16:767-71.
92. Game FL, Boswell T, Soar C, Houghton E, Treece K, Pound N, Jeffcoate WJ. Outcome in diabetic foot ulcers with and without *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Diabet Med* 2003;20:30.
93. Hartemann-Heurtier A, Robert J, Jacqueminet S, Ha Van G, Golmard JL, Jarlier V, Grimaldi A. Diabetic foot ulcer and multidrug-resistant organisms: risk factors and impact. *Diabet Med* 2004;21:710-5.
94. Armstrong DG, Lavery LA, Sariaya M, Ashry H. Leukocytosis is a poor indicator of acute osteomyelitis of the foot in diabetes mellitus. *J Foot Ankle Surg* 1996;35:280-3.
95. Edmonds ME, Foster AVM, Sanders LJ. A practical manual of diabetic foot care. Oxford: Blackwell Publishing Ltd. 2004:102-140.
96. Litzelman DK, Marriott DJ, Vinicor F. Independent physiological predictors of foot lesions in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1997;20:1273-8.
97. Frykberg RG, Lavery LA, Pham H, Harvey C, Harkless L, Veves A. Role of neuropathy and high foot pressures in diabetic foot ulceration. *Diabetes Care* 1998;21:1714-9.
98. Piaggese A, Viacava P, Rizzo L et al. Semiquantitative analysis of the histopathological features of the neuropathic foot ulcer: effects of pressure relief. *Diabetes Care* 2003;26:3123-8.
99. Macfarlane RM, Jeffcoate WJ. Factors contributing to the presentation of diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 1997;14:867-70.
100. Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ et al. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care* 1999;22:157-62.
101. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3333-41.
102. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000;31:S1-S296.

103. Benhamou AC, Dadon M, Emmerich J et al. Artériopathie des membres inférieurs chez le diabétique. *Diabetes Metab* 1997;23:541-8.
104. Jude E, Gibbons J. Identifying and treating intermittent claudication in people with diabetes. *The Diabetic Foot* 2005;8:84-92.
105. ANAES. Echographie-Doppler dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. (disponible sur le site <http://www.anaes.fr>). 2002:1-144.
106. Williams DT, Harding KG, Price P. An evaluation of efficacy of methods used in screening for lower-limb arterial disease in diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2206-10.
107. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D et al. Peripheral Arterial Disease Detection, Awareness, and Treatment in Primary Care. *JAMA* 2001;286:1317-24.
108. Faglia E, Caravaggi C, Marchetti R et al. SCAR (Screening for Arteriopathy). Screening for peripheral arterial disease by means of the ankle-brachial index in newly diagnosed type 2 diabetic patient. *Diabetic Medicine* 2005;22:1310-14.
109. Takolander R, Rauwerda JA. The use of non-invasive vascular assessment in diabetic patients with foot lesions. *Diabet Med* 1996;13:S39-S48.
110. Young MJ, Adams JE, Anderson GF, Boulton AJM, Cavanagh PR. Medial arterial calcification in the feet of diabetic patients and matched non-diabetic control subjects. *Diabetologia* 1993;36:615-21.
111. ALFEDIAM. Le pied diabétique. 1996.
112. Catalano C, Fraioli F, Laghi A, Laghi A et al. Infrarenal aortic and lower-extremity arterial disease: diagnostic performance of multi-detector row CT angiography. *Radiology* 2004;231:555-63.
113. Kreitner KF, Kalden P, Neufang A 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;174:171-9.
114. Books B, Dean R, Patel S, Wu B, Molyneaux L, Yue DK. TBI or not TBI: is it better to measure toe pressure than ankle pressure in diabetic patients? *Diabet Med* 2001;18:528-32.
115. Barnes RW. Noninvasive diagnostic of peripheral vascular disease. *Circulation* 1991;83:20-7.
116. Orchard TJ, Strandness Jr E. 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. 18-20 September, 1992, New Orleans, Louisiana. *Circulation* 1993;88:819-28.
117. Kaliani M, Brismar K, Fagrell B, Ostergren J, Jorneskog G. Transcutaneous oxygen tension and toe blood pressure as predictors for outcome of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1999;22:147-51.
118. Got I. Transcutaneous oxygen pressure (TcPO₂): advantages and limitations. *Diabetes Metab* 1998;24:379-84.
119. Wutschert R, Bongard O, Bounameaux H. Utilité clinique de la mesure transcutanée de la pression partielle d'oxygène. *STV* 1998;9:581-5.
120. VALMI. Collège des Enseignants de Médecine Vasculaire. Conduite à tenir devant une artériopathie des membres inférieurs chez le diabétique. Paris;2004.
121. Boursier V, Priollet P. Explorations vasculaires non invasives chez le diabétique. Paris;2005.
122. Got I. Sur la nécessité d'une approche multidisciplinaire du pied diabétique. *J Mal Vasc* 2001;26:130-4.
123. Hartemann-Heurtier A, Ha Van G, Danan JP et al. Outcome of severe diabetic foot ulcers after standardised management in a specialised unit. *Diabetes Metab* 2002;28:477-84.
124. Sumpio BE, Aruny J, Blume PA. The multidisciplinary approach to limb salvage. *Acta Chir Belg* 2004;104:647-53.
125. Vileikyte L. Diabetic foot ulcers: a quality of life issue. *Diabetes Metab Res Rev* 2001;17:246-9.
126. Sumpio BE. Foot ulcers. *N Engl J Med* 2000;343:787-93.
127. Gottrup F. Management of the diabetic foot: surgical and organisational aspects. *Horm Metab Res* 2005;37:69-75.
128. Apelqvist J, Larsson J. What is the most effective way to reduce incidence of amputation in the diabetic foot? *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16:S75-S83.

129. Frykberg RG, Veves A. Diabetic foot infections. *Diabetes Metab Rev* 1996;12:255-70.
130. 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;16:S84-92.
131. Gin H. Infection et diabète. *Rev Med Interne* 1993;14:32-8.
132. Rich J, Lee JC. The pathogenesis of *Staphylococcus aureus* infection in the diabetic NOD mouse. *Diabetes* 2005;54:2904-10.
133. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
134. Idris I, Game F, Jeffcoate W. Does close glycaemic control promote healing in diabetic foot ulcers? *Diabet Med* 2005;22:1060-3.
135. Krankel N, Adams V, Linke A et al. Hyperglycemia reduces survival and impairs function of circulating blood-derived progenitor cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:698-703.
136. Weringer EJ, Kelso JM, Tamai IY, Arquilla ER. The effect of antisera to insulin, 2-deoxyglucose-induced hyperglycemia, and starvation on wound healing in normal mice. *Diabetes* 1981;30:407-10.
137. Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D et al. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J Clin Investigation* 2005;115:2277-86.
138. Jeffcoate WJ, Price P, Harding KG. Wound healing and treatments for people with diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20:S78-S89.
139. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaerts H, Bouillon RN. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.
140. 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;24:1019-22.
141. Armstrong DG, Lavery LA, Wu S, Boulton AJ. Evaluation of removable and irremovable cast walkers in the healing of diabetic foot wounds: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2005;28:551-4.
142. Caravaggi C, Faglia E, De Giglio R 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;23:1746-51.
143. Boulton AJ. The diabetic foot: from art to science. The 18th Camillo Golgi lecture. *Diabetologia* 2004;47:1343-53.
144. Armstrong DG, Lavery LA. Evidence-based options for off-loading diabetic wounds. *Clin Podiatr Med Surg* 1998;15:95-104.
145. Chantelau E, Breuer U, Leisch AC, Tanudjaja T, Reuter M. Outpatient treatment of unilateral diabetic foot ulcers with "half shoes". *Diabet Med* 1993;10:267-70.
146. Katz IA, Harlan A, Miranda-Palma B et al. A randomized trial of two irremovable off-loading devices in the management of plantar neuropathic diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 2005;28:555-9.
147. Boulton AJM, Armstrong DG. Trials in neuropathic diabetic foot ulceration. Time for a paradigm shift? *Diabetes Care* 2003;26:2689-90.
148. Armstrong DG, Lavery LA, Kimbriel HR, Nixon BP, Boulton AJM. Activity patterns of patients with diabetic foot ulceration: patients with active ulceration may not adhere to a standard pressure off-loading regimen. *Diabetes Care* 2003;26:2595-7.
149. Smith J, Thow J. Update of systematic review on debridement. *The Diabetic foot* 2003;6:12-6.
150. Vowden KR, Vowden P. Wound debridement, Part 1: Non-sharp techniques. *J Wound Care* 1999;8:237-9.
151. Vowden KR, Vowden P. Wound debridement, Part 2: Sharp techniques. *J Wound Care* 1999;8:291-3.
152. Jones V. Debridement of diabetic foot lesions. *The Diabetic foot* 1999;1:88-94.
153. Mumcuoglu KY, Ingber A, Gilead L et al. Maggot therapy for the treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1998;21:2030-1.
154. Sherman RA. Maggot therapy for treating diabetic foot ulcers unresponsive to conventional therapy. *Diabetes Care* 2003;26:446-51.

155. Edmonds ME, Foster AVM, Sanders LJ. A practical manual of diabetic foot care. Oxford: Blackwell Publishing Ltd. 2004:102-140.
156. Brem H, Sheehan P, Boulton AJ. Protocol for treatment of diabetic foot ulcers. *Am J Surg* 2004;187:1S-10S.
157. Steed DL, Donohoe D, Webster MW, Lindsley L. Effect of extensive debridement and treatment on the healing of diabetic foot ulcers. Diabetic Ulcer Study Group. *J Am Coll Surg* 1996;183:61-4.
158. AFSSAPS. Recommandations: Prescription des antibiotiques par voie locale dans les infections cutanées bactériennes primitives et secondaires. <http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/5/rbp/dermreco.pdf>. Juillet 2004.
159. Higgins KR, Ashry HR. Wound dressings and topical agents. *Clin Podiat Med Surg* 1995;12:31-40.
160. Barrois B. Faut-il utiliser les antiseptiques sur les plaies chroniques ? *Diabetes Metab* 2001;27:78-81.
161. Kjoseth D, Frank JM, Rosenthal AI et al. Comparison of the effects of commonly used wound agents on epithelialization and neovascularisation. *J Am Coll Surg* 1996;183:61-4.
162. Drosou A, Falabella A, Kirsner RS. Antiseptics on wounds: an area of controversy. *Wounds* 2003;15:149-66.
163. Kaye ET. Topical antibacterial agents: role in prophylaxis and treatment of bacterial infections. *Curr Clin Top Infect Dis* 2000;20:43-62.
164. Parer-Richard C, Richard JL, Vannereau D. Le pied diabétique – Traitement général et local. In: Richard JL, Vannereau D, eds. Paris: MF Editions. 2002:83-140.
165. Cullum M, Majid M, O'Meara S, Sheldon T. Use of dressings: is there an evidence base? In *The Foot in Diabetes*. Boulton AJM, Connor H, Cavanagh PR, eds. Chichester: Wiley. 2000:153-158.
166. 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;16:889-909.
167. Harding KG, Jones V, Price P. Topical treatment: which dressing to choose. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16:S47-S50.
168. Sharman D. Moist wound healing: a review of evidence, application and outcome. *The Diabetic Foot* 2003;6:112-20.
169. Thomas S, Fisher B, Fram PJ. Odour-absorbing agents. *J Wound Care* 1998;7:246-50.
170. Rayman G, Rayman A, Baker NR et al. Sustained silver-releasing dressing in the treatment of diabetic foot ulcers. *Br J Nurs* 2005;14:109-14.
171. Bergin S, Wraight P. Silver based wound dressings and topical agents for treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Sys Rev* 2006;1:CD005082.
172. Sibbald RG, Browne AC, Coutts P, Queen D. Screening evaluation of an ionized nanocrystalline silver dressing in chronic wound care. *Ostomy Wound Manage* 2001;47:38-43.
173. Percival SL, Bowler PG, Russell D. Bacterial resistance to silver in wound care. *J Hosp Infect* 2005;60:1-7.
174. 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;6:185-94.
175. 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;17:645-9.
176. Clare MP, Fitzgibbons TC, McMullen ST, Stice RC, Hayes OF, 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;23:896-901.
177. Armstrong DG, Lavery LA, Abu-Rumman P et al. Outcomes of subatmospheric pressure dressing therapy on wounds of the diabetic foot. *Ostomy Wound Manage* 2002;48:64-8.
178. Armstrong DG, Short B, Espensen EH, Abu-Rumman PL, Nixon BP, Boulton AJ. Technique for fabrication of an "instant total-contact cast" for treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. *J Am Podiatr Med Assoc* 2002;92:405-8.
179. Large M, Knowles MA, White MJ, Messersmith R, Shand JEG. Generalised tetanus following a diabetic foot ulcer. *The Diabetic Foot* 2002;5:187-90.
180. Coudert B, Saguez-Andribet C, Rey M, Espinoza P. Prévention du tétanos des plaies. In Meaume S, Dereure O, Téot L (eds): *Plaies et Cicatrisations*. Paris: Masson. 2005:271-274.

181. Boykin Jr JV. Hyperbaric oxygen therapy: A physiological approach to selected problem wound healing. *Wounds* 1996;8:183-98.
182. Cianci P. Advances in the treatment of the diabetic foot: Is there a role for adjunctive hyperbaric oxygen therapy? *Wound Rep Reg* 2004;12:2-10.
183. Kranke P, Bennett M, Roeckl-Wiedmann I, Debus S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD004123.
184. Abidia A, Laden G, Kuhan G et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcer: a double-blind randomised-controlled trial. *Eur J Endovasc Surg* 2003;25:513-8.
185. Lin TF, Chen SB, Niu KC. The vascular effects of hyperbaric oxygen therapy in treatment of early diabetic foot. *Undersea Hyperb Med* 2001;28 67.
186. Faglia E, Favales F, Aldeghi A et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer: A randomized study. *Diabetes Care* 1996;19:1338-43.
187. Doctor N, Pandya S, Supe A. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot. *J Postgrad Med* 1992;38:112-4.
188. Kessler L, Bilbaut P, Ortéga F et al. Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers. A prospective randomized study. *Diabetes Care* 2003;26:2378-82.
189. Haute Autorité Sanitaire. Oxygénothérapie hyperbare. Avril 2006. www.has-sante.fr
190. Lieschke GJ, Burgess AW. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (first of two parts). *New Engl J Med* 1992;327:28-35.
191. de Lalla F, Pelizzer G, Strazzabosco M et al. Randomized prospective controlled trial of recombinant granulocyte colony-stimulating factor as adjunctive therapy for limb-threatening diabetic foot infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1094-8.
192. Yonem A, Cakir B, Guler S, Azal OO, Corakci A. Effects of granulocyte-colony stimulating factor in the treatment of diabetic foot infection. *Diabetes Obes Metab* 2001;3:332-7.
193. Kastenbauer T, Hornlein B, Sokol G, Irsigler K. Evaluation of granulocyte colony-stimulating factor (Filgrastim) in infected diabetic foot ulcers. *Diabetologia* 2003;46:27-30.
194. Viswanathan V, Mahesh U, Jayaraman M, Shina K, Ramachandram A. Beneficial role of granulocyte-colony stimulating factor in foot infection in diabetic patients. *J Assos Physicians India* 2003;51:90-1.
195. Gough A, Clapperton M, Rolando N, Foster AV, Philpott-Howard J, Edmonds ME. Randomised placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor in diabetic foot infection. *Lancet* 1997;350:855-9.
196. Cruciani M, Lipsky BA, Mengoli C, de Lalla F. Are Granulocyte Colony-Stimulating Factors beneficial in treating diabetic foot infections ? *Diab Care* 2005;28:454-60.
197. Hirschl M, Hirschl AM. Bacterial flora in mal perforant and antimicrobial treatment with ceftriaxone. *Chemotherapy* 1992;38:275-80.
198. Jeffcoate W. Use of antibiotics in uninfected ulcers may do more harm than good. *The Diabetic Foot* 1999;2:132-5.
199. Cunha BA. Antibiotic selection for diabetic foot infections: a review. *J Foot Ankle Surg* 2000;39:25-37.
200. Lipsky BA. Evidence-based antibiotic therapy of diabetic foot infections. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999;26:267-76.
201. Raymakers JT, Schaper NC, van der Heyden JJ, Tordior JH, Kitslaar PJ. Penetration of ceftazidime into bone from severely ischaemic limbs. *J Antimicrob Chemother* 1998;42:543-5.
202. Mc Kinnon PS, Paladino JA, Grayson ML, Gibbons GW, Karchmer AW. Cost-effectiveness of ampicillin/sulbactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of limb-threatening foot infections in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 1997;24:57-63.
203. Lipsky BA, Itani K, Norden C. Treating foot infections in diabetic patients: a randomized, multicenter, open-label trial of linezolid versus ampicillin-sulbactam/amoxicillin-clavulanate. *Clin Infect Dis* 2004;38:17-24.

204. Lipsky BA, Stoutenburgh U. Daptomycin for treating infected diabetic foot ulcers: evidence from randomized, controlled trial comparing daptomycin with vancomycin or semi-synthetic penicillins for complicated skin and skin-structure infections. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:240-5.
205. Shittu A, Lin J. Newer antistaphylococcal agents: in vitro study and emerging trends in *Staphylococcus aureus* resistance. *Wounds* 2006;18:129-46.
206. Seabrook GR, Edmiston CE, Schmitt DD, Krepel C, Bandyk DF, Towne JB. Comparison of serum and tissue antibiotic levels in diabetes-related foot infections. *Surgery* 1991;110:671-77.
207. Mueller-Buehl U, Diehm C, Gutzler F, Adam D. Tissue concentrations of ofloxacin in necrotic foot lesions of diabetic and non-diabetic patients with peripheral arterial occlusive disease. *Vasa* 1991;20:17-21.
208. Kuck EM, Bouter KP, Hoekstra JB, Conemans JM, Diepersloot RJ. Tissue concentrations after a single-dose, orally administered ofloxacin in patients with diabetic foot infections. *Foot Ankle Int* 1998;19:38-40.
209. Muller M, Brunner M, Hollenbstein U et al. Penetration of ciprofloxacin into the interstitial space of inflamed foot lesions in noninsulin-dependent diabetes mellitus patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2056-8.
210. Marangos MN, Skoutelis AT, Nightingale CH et al. Absorption of ciprofloxacin in patients with diabetic gastroparesis. *Antimicrob Agent Chemother* 1995;39:2161-63.
211. Clay PG. Clinical efficacy, tolerability, and cost savings associated with the use of open-label metronidazole plus ceftriaxone once daily compared with ticarcillin/clavulanate every 6 hours as empiric treatment for diabetic lower-extremity infections in older males. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004;2:181-9.
212. Rosenblum BI, Pomposelli FB, Giurini JM et al. Maximizing foot salvage by a combined approach to foot ischemia and neuropathic ulceration in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1994;17:983-7.
213. Estes FB, Pomposelli FB. Lower extremity arterial reconstruction in patients with diabetes mellitus. *Diabet Med* 1996;13:S43-S57.
214. Lepantalo M, Biancari F, Tukiainen E. Never amputate without consultation of a vascular surgeon. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16:S27-32.
215. Ricco JB, Cau J, Marchand C. Amputation du pied et revascularisation chez le diabétique : Une étude prospective. In : *Actualités de chirurgie vasculaire. Complications Artérielles du Diabète*; Paris 2004:197-207.
216. Mercer KG, Berridge DC. Peripheral vascular disease and vascular reconstruction. In: Boulton AJM, Connor H, Cavanagh PR, eds. *The Foot in Diabetes* (3rd ed). Chichester: Wiley 2000:215-234.
217. Picard E. La chirurgie de revascularisation du pied diabétique. In: Richard JL, Vannereau D, eds. *Le Pied Diabétique*. Paris: MF Editions. 2002:299-310.
218. Gibbons GW. Vascular surgery: its role in foot salvage. In: Boulton AJM, Connor H, Cavanagh PR, eds. *The Foot in Diabetes* (2th ed). Chichester: Wiley. 1994:177-189.
219. Treiman GS, Treiman RL, Foran RF et al. The Influence of diabetes mellitus on the risk of abdominal aortic surgery. *Am Surg* 1994;60:436-40.
220. Pomposelli Jr FB, Marcaccio EJ, Gibbons G et al. Dorsalis pedis arterial bypass : durable limb salvage for foot ischemia in patients with diabetes mellitus. *J Vasc Surg* 1995;21:375-84.
221. Brothers TE, Robison JG, Elliott BM, Arens C. Is infrapopliteal bypass compromised by distal origin of the proximal anastomosis? *Ann Chirg Vasc* 1995;9:172-8.
222. Ascer E, Veith FJ, Gupta SK et al. Short vein grafts : a superior option for arterial reconstructions to poor or compromised outflow tracts ? . *J Vasc Surg* 1988;7:370-8.
223. Plecha EJ, Lee C, Hye RJ. Factors influencing the outcome of paramalleolar bypass grafts. *Ann Chirg Vasc* 1996;10:356-60.
224. Wolfle KD, Bruijnen H, Loeprecht H et al. Graft patency and clinical outcome of femorodistal arterial reconstruction in diabetic and non-diabetic patients : results of a multicentre comparative analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25:229-34.
225. Panneton JM, Gloviczki P, Bower TC, Rhodes JM, Canton LG, Toomey BJ. Pedal bypass for limb salvage: impact of diabetes on long-term outcome. *Ann Chir Vasc* 2000;14:640-7.

226. Akbari CM, Pomposelli FJ, Gibbons GW et al. Lower extremity revascularization in diabetes : late observations. *Arch Surg* 2000;135:452-6.
227. Pomposelli FB, Kansal N, Hamdan AD et al. A decade of experience with dorsalis pedis artery bypass : analysis of outcome in more than 1000 cases. *J Vasc Surg* 2003;37:307-15.
228. LoGerfo FW, Gibbons GW, Pomposelli FB Jr, Campbell DR, Freeman DV, Quist WC. Trends in the care of the diabetic foot : expanded role of arterial reconstruction. *Arch Surg* 1992;127:617-21.
229. Hu MY, Allen BT. The role of vascular surgery in the diabetic patient. In: Bowker JH, Pfeifer MA, eds. *Levin and O'Neal's The Diabetic Foot* (6th ed). St Louis: Mosby. 2001:524-564.
230. Da Valle MJ, Baumann FG, Mintzer R, Riles TS, Imparato AM. Limited success of lumbar sympathectomy in the prevention of ischemic limb loss in diabetic patients. *Surg Gynecol Obstet* 1981;152:784-8.
231. Jude EB, Unsworth PF. Optimal treatment of infected diabetic foot ulcers. *Drugs Aging* 2004;21:833-50.
232. Smith J. Debridement of diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;4:CD003556.
233. Tan JS, Friedman NM, Hazelton-Miller C, Flanagan JP, File Jr TM. Can aggressive treatment of diabetic foot infections reduce the need for above-ankle amputation? *Clin Infect Dis* 1996;23:286-91.
234. van Baal JG. Surgical treatment of the infected diabetic foot. *Clin Infect Dis* 2004;39:S123-8.
235. Pinzur MS, Pinto MA, Schon LC, Smith DG. Controversies in amputation surgery. *Instr Course Lect* 2003;52:445-51.
236. Van Damme H, Rorive M, Martens De Noorthout BM, Quaniers J, Scheen A, Limet R. Amputations in diabetic patients: a plea for footsparing surgery. *Acta Chir Belg* 2001;101:123-9.
237. Saltzman CL, Pedowitz WJ. Diabetic foot infections. *Instr Course Lect* 1999;48:317-20.
238. Dalla Paola L, Faglia E, Caminiti M, Clerici G, Ninkovic S, Deanesi V. Ulcer recurrence following first ray amputation in diabetic patients: a cohort prospective study. *Diabetes Care* 2003;26:1874-8.
239. Eskelinen E, Lepantalo M, Hietala EM et al. Lower limb amputations in Southern Finland in 2000 and trends up to 2001. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:193-200.
240. Pell JP, Donnan PT, Fowkes FG, Ruckley CV. Quality of life following lower limb amputation for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Surg* 1993;7:448-51.
241. Jeffcoate WJ, Lipsky BA. Controversies in diagnosing and managing osteomyelitis of the foot in diabetes. *Clin Infect Dis* 2004;39:S115-22.
242. Ciampolini J, Harding KG. Pathophysiology of chronic bacterial osteomyelitis. Why do antibiotics fail so often? *Postgrad Med* 2000;76:479-83.
243. Newman LG, Waller J, Palestro C, et al. Unsuspected osteomyelitis in diabetic foot ulcers: diagnosis and monitoring by leukocyte scanning with indium 111 oxyquinoline. *JAMA* 1991;266:1246-51.
244. Lavery LA, Armstrong DG, Quebedeaux TL, Walker SC. Puncture wounds: normal laboratory values in the face of severe infection in diabetics and non-diabetics. *Am J Med* 1996;101:521-5.
245. Kaleta JL, Fleischli JW, Reilly CH. The diagnosis of osteomyelitis in diabetes using erythrocyte sedimentation rate: a pilot study. *J Am Podiatr Assoc* 2001;91:445-50.
246. 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;273:721-3.
247. Shone A, Burnside J, Chipchase S, Game F, Jeffcoate W. Probing the validity of the probe- to-bone test in the diagnosis of osteomyelitis of the foot in diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:945.
248. Rajbhandari SM, Sutton M, Davies C, Tesfaye Ss, Ward JD. "Sausage toe": a reliable sign of underlying osteomyelitis. *Diabet Med* 2000;17:74-7.
249. Sanders LJ, Frykberg RG. Charcot neuroarthropathy of the foot. In: Levine and O'Neal's. *The Diabetic Foot* (6th ed). Bowker JH, Pfeifer MA, eds. Saint Louis: Mosby. 2001:439-466.
250. Perrenou D, Aboukrat P, Richard JL. Ostéoarthropathie nerveuse du pied diabétique. In *Le Pied Diabétique*. Richard J-L, Vannereau D, eds. Paris: Editions MF. 2002:183-207.
251. Hartemann-Heurtier A, Ha Van G, Grimaldi A. The Charcot foot. *Lancet* 2002;360:1776-9.

252. Rajbhandari SM, Jenkins RC, Davies C, Tesfaye S. Charcot neuroarthropathy in diabetes mellitus. *Diabetologia* 2002;45:185-1096.
253. Armstrong DG, Todd WF, Lavery LA, Harkless LB, Bushman TR. The natural history of acute Charcot's arthropathy in a diabetic foot specialty clinic. *J Am Podiatr Med Assoc* 1997;87:272-8.
254. Armstrong DG, Lavery LA. Acute Charcot's arthropathy of the foot and ankle. *Phys Ther* 1998;78:74-80.
255. Jeffcoate W. The definition of acute Charcot foot. *The Diabetic foot* 2004;7:178-82.
256. Caputo GM, Ulbrecht J, Cavanagh PR, Juliano P. The Charcot foot in diabetes: six key points. *Am Fam Physician* 1998;57:2705-10.
257. Sommer TC, Lee TH. Charcot foot: the diagnostic dilemma. *Am Fam Physician* 2001;64:1591-8.
258. Gough A, Abraha H, Li F et al. Measurement of markers of osteoclast and osteoblast activity in patients with acute and chronic diabetic Charcot neuroarthropathy. *Diabet Med* 1997;14:527-31.
259. Tomas MB, Patel M, Marvin SE, Palestro CJ. The diabetic foot. *Br J Radiol* 2000;73:443-50.
260. Lipman BT, Collier BC, Carrera GF et al. Detection of osteomyelitis in the neuropathic foot: nuclear medicine, MRI and conventional radiography. *Clin Nucl Med* 1998;23:77-82.
261. Palestro CJ, Mehta HH, Patel M. Marrow versus infection in Charcot joints. Indium-111 leukocyte and technetium-99m sulphur colloid scintigraphy. *J Nucl Med* 1998;39:346-50.
262. Armstrong DG, Peters EJG. Charcot's arthropathy of the foot. *International Diabetes Monitor* 2001;13:1-5.
263. 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;158:525-9.
264. 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;16:1337-48.
265. Ertugrul MB, Baktiroglu S, Salman S et al. The diagnosis of osteomyelitis of the foot in diabetes: microbiological examination vs. magnetic resonance imaging and labelled leucocyte scanning. *Diabet Med* 2006;23:649-53.
266. Eckman MH, Greenfield S, Mackey WC et al. Foot infections in diabetic patients. Decision and cost-effectiveness analyses. *JAMA* 1995;273:712-20.
267. Harwood SJ, Valvidia S, Hung GL, Quenzer RW. Use of Suselomab, a radiolabeled antibody fragment, to detect osteomyelitis in diabetic patients with foot ulcers by leucoscintigraphy. *Clin Infect Dis* 1999;28:1200-5.
268. Delcourt A, Huglo D, Prangere T et al. Comparison between Leukoscan (Sulesomab) and Gallium-67 for the diagnosis of osteomyelitis in the diabetic foot. *Diabetes Metab* 2005;31:125-33.
269. Maugendre D, Poirier JY. Nuclear medicine in the diagnosis of diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Metab* 2001;27:396-400.
270. Poirier JY, Garin E, Derrien C et al. Diagnosis of osteomyelitis in the diabetic foot with a 99mTc-HMPAO leucocyte scintigraphy combined with a 99mTc-MDP bone scintigraphy. *Diabetes Metab* 2002;28:485-90.
271. Enderle MD, Coerper S, Schweizer HP et al. Correlation of imaging techniques to histopathology in patients with diabetic foot syndrome and clinical suspicion of chronic osteomyelitis. *Diabetes Care* 1999;22:294-9.
272. Khatri G, Wagner DK, Sohnle PG. Effect of bone biopsy in guiding antimicrobial therapy for osteomyelitis complicating open wounds. *Am J Med Sci* 2001;321:367-71.
273. Senneville E, Melliez H, Beltrand E et al. Culture of percutaneous bone biopsy specimens for diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: concordance with ulcer swab cultures. *Clin Infect Dis* 2006;42:57-62.
274. Waldvogel FA, Papageorgiou PS. Osteomyelitis: the past decade. *New Engl J Med* 1980;303:360-70.
275. Widmer AF, Wiestner A, Frei R, Zimmerli W. Killing of nongrowing and adherent *Escherichia coli* determines drug efficacy in device-related infections. *Antimicrob Agent Chemother* 1991;35:741-6.

276. Widmer AF, Frei R, Rajacic Z, Zimmerli W. Correlation between *in vivo* and *in vitro* efficacy of antimicrobial agents against foreign body. *J Infect Dis* 1990;162:96-102.
277. 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;19:125-76.
278. 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;14:487-90.
279. Berendt T, Lipsky BA. Should antibiotics be used in the treatment of the diabetic foot? *The Diabetic foot* 2003;6:18-28.
280. Morrison WB, Schweitzer ME, Wapner KL, Hecht PJ, Gannon FH, Behm WR. Osteomyelitis in the feet of diabetics: clinical accuracy, surgical utility, and cost-effectiveness of MR imaging. *Radiology* 1995;196:557-64.
281. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:S4-S36.
282. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventive foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA* 2005;293:217-28.
283. 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;70:31-7.
284. Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Davignon DR, Smith DG. A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer. The Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care* 1999;22:1036-42.
285. Rith-Najarian SJ, Stolusky T, Gohdes DM. Identifying diabetic patients at high risk for lower-extremity amputation in a primary health care setting. *Diabetes Care* 1992;15:1386-9.
286. Peters EJ, Lavery LA. Effectiveness of the diabetic foot risk classification system of the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Care* 2001;24:1442-7.
287. Barth R, Campbell LV, Allen S, Jupp JJ, Chisholm DJ. Intensive education improves knowledge, compliance, and foot problems in type 2 diabetes. *Diabet Med* 1991;8:111-7.
288. Thompson FJ, Masson EA. Can elderly patients co-operate with routine foot care? *Age Ageing* 1992;21:333-7.
289. Crausaz FM, Clavel S, Liniger C, Albeanu A, Assal JP. Additional factors associated with plantar ulcers in diabetic neuropathy. *Diabet Med* 1988;5:771-5.
290. Richard JL, Vannereau D, Parer-Richard C, Jourdan N, Brunon A. Conseils aux patients diabétiques concernant leurs pieds. *J Plaies Cicatrisations* 2004;41:17-24.
291. Programme d'actions de prévention et de prise en charge du diabète de type 2, 2002-2005. <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/diabete/diabete5.htm>
292. McInnes AD. The role of chiropodist. In: Boulton AJM, Connor H, Cavanagh PR, eds. *The Foot in Diabetes* (2nd ed). Chichester: Wiley. 1994:77-91.
293. White J. Therapeutic footwear for patients with diabetes. *J Am Podiatr Med Assoc* 1994;9:470-9.
294. Coleman WC. Footwear considerations. In: Frykberg RG, ed. *The High Risk Foot in Diabetes Mellitus*. New York: Churchill Livingstone 1991:487-496.
295. Lord M, Lewis R. An overview of footwear provision for the diabetic foot. *The Diabetic Foot* 1998;1:64-71.
296. Apelqvist J, Larsson J, Agardh CD. The influence of external precipitating factors and peripheral neuropathy on the development and outcome of diabetic foot ulcers. *J Diabetes Complications* 1990;4:21-25.
297. Ha Van G, Martini J, Danan JP, Tauber JP, Grimaldi A. Place de la chirurgie orthopédique conservatrice dans le traitement du pied diabétique. *Diabetes Metab* 1996;22:80-86.
298. Nicklas BJ. Prophylactic surgery in the diabetic foot. In: Frykberg RG, ed. *The High Risk Foot in Diabetes Mellitus*. New York: Churchill-Livingstone. 1991:513-541.