

Guidelines

Clinical practice recommendations for infectious disease management of diabetic foot infection (DFI) – 2023 SPILF

ARTICLE INFO

Keywords

Diabetic foot infections
Skin and soft tissue infection
Osteomyelitis
Antimicrobial treatment

ABSTRACT

In march 2020, the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) published an update of the 2015 guidelines on the diagnosis and management of diabetic foot infection (DFI). While we (the French ID society, SPILF) endorsed some of these recommendations, we wanted to update our own 2006 guidelines and specifically provide informative elements on modalities of microbiological diagnosis and antibiotic treatment (especially first- and second-line regimens, oral switch and duration).

The recommendations put forward in the present guidelines are addressed to healthcare professionals managing patients with DFI and more specifically focused on infectious disease management of this type of infection, which clearly needs a multidisciplinary approach.

Staging of the severity of the infection is mandatory using the classification drawn up by the IWGDF. Microbiological samples should be taken only in the event of clinical signs suggesting infection in accordance with a strict preliminarily established protocol.

Empirical antibiotic therapy should be chosen according to the IWGDF grade of infection and duration of the wound, but must always cover methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. Early reevaluation of the patient is a fundamental step, and duration of antibiotic therapy can be shortened in many situations.

When osteomyelitis is suspected, standard foot radiograph is the first-line imagery examination and a bone biopsy should be performed for microbiological documentation. Histological analysis of the bone sample is no longer recommended. High dosages of antibiotics are recommended in cases of confirmed osteomyelitis.

1. Introduction

In march 2020, the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) published an update on their 2015 guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease, including evidence-based recommendations and expert opinions on the diagnosis and management of diabetic foot infection (DFI) [1]. Subsequent to these recommendations, the SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française) wished to update their own guidelines drawn up in 2006 and to provide precise informative elements on modalities of microbiological diagnosis and antibiotic treatment (especially first- and second-line regimens, oral switch and duration).

The present recommendations were drawn-up by the signatories of the the text on the basis of 2020 IWGDF guidelines and a bibliographic search. The text was submitted to a multidisciplinary reading group for final approval.

2. Materials and Methods

The method applied in the elaboration of these recommendations was that of the “*Recommandations pour la pratique clinique*” proposed by the official French health authority (HAS).

The specific chapter on DFI included in the 2019 IWGDF guidelines

has been studied and, subsequent to approval by the IWGDF, the recommendations were either reiterated or modified according to whether not they correspond to current data and good nationwide practices.

In particular, the classification proposed by the IWGDF to define infections and their severity has been retained and will be utilized in this paper (Table 1).

The literature published since 2018 was evaluated using the following specific key words: diabetic foot infection, diabetic foot ulcer, diabetic foot osteomyelitis.

The recommendations put forward in the present guidelines are more specifically focused on **infectious disease** management of this type of infection, which clearly necessitates multidisciplinary management.

As a result, the French working group was composed of nine infectiology experts representing the *Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française* (SPILF), a microbiology expert representing the *Société Française de Microbiologie* (SFM) and a diabetology expert representing the *Société Francophone du Diabète* (SFD). The members of the working group came together seven times, either face to face or in visio-conférence. The recommendations presented to the reviewing group were approved by all members of the working group, after which a preliminarily contacted review committee, composed of members of diversified learned societies (SPILF, SFM, SFD, *Collège National des Généralistes Enseignants*, *Société Française de Médecine Vasculaire*, *Société*

Table 1
IWGDF classification system defining the presence and severity of an infection of the foot in a person with diabetes (drawn from 1).

Clinical classification of infection, with definitions	IWGDF classification
Uninfected No systemic or local symptoms or signs of infection	1 (uninfected)
Infected At least two of these items are present: • Local swelling or induration • Erythema > 0.5 cm* around the wound • Local tenderness or pain • Local increased warmth • Purulent discharge And no other cause(s) of an inflammatory response of the skin (trauma, gout, acute Charcot neuro-osteoarthropathy, fracture, thrombosis or venous stasis)	2 (mild infection)
Infection with no systemic manifestations (see below) and involving • only the skin or subcutaneous tissue (not any deeper tissues) and • any erythema not extending > 2 cm** from the wound margin	3 (moderate infection)
Infection with no systemic manifestations and involving • erythema extending ≥ 2 cm* from the wound margin, and/ or • tissues deeper than skin and subcutaneous tissues (tendon, muscle, joint and bone)	4 (severe infection)
Any foot infection with associated systemic manifestations (of the systemic inflammatory response syndrome [SIRS]), as manifested by ≥ 2 of the following: • Temperature > 38 °C or < 36 °C • Heart rate > 90 beats/minute • Respiratory rate > 20 breaths/min or PaCO2 < 4.3 kPa (32 mmHg) • White blood cell count > 12 000/mm³ or < 4000/mm³ or >10% immature (band) forms	Add "(O)" after 3 or 4***
Infection involving bone (osteomyelitis)	

Observations:

* Infection refers to any part of the foot, not just of a wound or an ulcer.
** In any direction, from the rim of the wound. The presence of clinically significant foot ischemia makes both diagnosis and treatment of the infection considerably more difficult.
*** If osteomyelitis is demonstrated in the absence of ≥ 2 signs/symptoms of local or systemic inflammation, classify the foot as either grade 3(O) (if < 2 SIRS criteria) or grade 4(O) if ≥ 2 SIRS criteria (see text).

de Chirurgie Vasculaire et Endovasculaire de Langue Française and Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique) evaluated the proposed recommendations on a 1-to-9 scale. Any recommendation having obtained a grade lower than 7 was reevaluated.

3. Recommendations

3.1. What are the diagnostic elements of DFI? (Adapted from IWGDF 2019)

3.1.1. Pathophysiology of DFI

Knowledge on the fundamental elements of DFI pathophysiology will facilitate diagnosis and management. The main elements are:

- immunopathy, neuropathy and arteriopathy of the diabetic patient,
- no discharge from the wound,
- chronicity of the lesion,
- foot anatomy,
- host factors,
- bacterial virulence,

- biofilm formation and notion of pathogroup.

*The pathophysiology of the wound:

An estimated 15 to 25% of diabetic patients develop foot ulceration over the course of their lives [2]. Diabetic patients suffer from more infections than the general population [3]; their wounds are very frequently infected (25 à 70%) [4], with bone damage in 20 to 60% of the foot wounds in cases of hospitalization due to infection [5,6].

The pathophysiological mechanisms at the origin of the wound correspond to triopathy induced by diabetes mellitus:

- Diabetic immunopathy
- Diabetic neuropathy is at the origin of foot deformities often associated with structural abnormalities [6]. At the sensory level, one of the characteristics of progressive hyperglycemia is inhibition of nociception and pain perception [7]. At the autonomic level, hyperhidrosis (excessive sweating) often occurs in this population, leading to maceration of the foot and increasing the risk of wound infection [8]. Whatever the primary cause, walking on the insensitive foot prevents ulcer scarring. Discharge from the wound is essential to avoidance of progression toward infection [6].
- Diabetic arteriopathy constitutes a major risk factor for occurrence of a wound (risk factor multiplied by 5.5) [9]; it is also a risk factor for poor scarring and wound infection [10-13] and can have a deleterious effect on wound progression [12,14,15], even leading to amputation of the lower limb [6]. Ischemia aggravates infection severity due to inadequate supply of oxygen and nutriment in the infected wound and insufficient penetration of oxygen in the affected tissues [16].

Other mechanisms are implicated:

- The anatomical characteristics of the foot, which is divided into several separate but communicating compartments, contribute to the pathophysiology of the wounds [17] and increase the severity of the infectious process by favoring propagation of the infection and aggravating tissue damage.
- Other host-associated factors should be taken into account insofar as they are liable to negatively affect wound scarring: terminal nephropathy, localized edema, malnutrition, poor glycemic control, and psychosocial issues [6,18,19].

*The pathophysiology of wound infection:

While most infected foot wounds are initially superficial, microorganisms can be diffused by contiguity in subcutaneous tissues such as the fascia, the tendons, the muscles, the joints, and the bones. Due to the inflammatory effect induced by the infection, compartment pressure can exceed capillary pressure, leading to ischemic tissue necrosis followed by progressive infection [20,21]. The tendons present in the compartments facilitate proximal diffusion of the infection, which usually advances from high-pressure zones to low-pressure zones.

- Bacterial virulence factors are essential to these complex infections [22,23].
- Bacterial biofilm formation is also essential to wound chronicity [22,24]. Pathogroups are responsible for infection chronicity [24-26] and, more specifically, for the presence of certain bacterial communities during the initial stages [27].

For clinicians, the main difficulty consists in making a distinction between infecting and colonizing bacteria, given that all bacteria, whether they be commensal or pathogenic, contribute to wound chronicity. In addition, it behooves clinicians to combat biofilm formation, the objective being to end the interactions between the different bacteria. Misidentification can lead to prescription of inappropriate antibiotics, which can contribute to the emergence of multiresistant bacteria

[28].

Q1. Which elements are to be taken into account in management of DFI?

3.1.2. The clinical diagnosis of DFI

Q2- Which clinical features are suggestive of DFI?

Rationale.

Foot infection in a living diabetes mellitus patient is a serious threat for the affected foot and limb, and needs to be assessed and treated as rapidly as feasible. Since all ulcers are colonized by potential pathogens, the infection is to be diagnosed on the basis of clinical features. That said, localized inflammatory manifestations can be attenuated in the event of neuropathy and/or ischemia, as can pain, fever or hyperleukocytosis, which are often absent in moderate or chronic infection. Of note, infection can involve any part of the foot, not just a wound or an ulcer.

The other causes of inflammation of the skin are to be ruled out (trauma, gout, acute Charcot neuropathic osteoarthropathy, fracture, thrombosis or venous stasis) [1].

Q3- Which clinical features are suggestive of a diabetic foot osteomyelitis (DFO) in cases of DFI?

Rationale.

Extension of a foot ulcer infection to the underlying osteoarticular structures [osteitis or diabetic foot osteomyelitis (DFO)] is frequent (20 to 60% of cases), and management differs from that of infections of the skin and the soft tissues [29,30]. DFO is associated with prolonged anti-infectious treatments and markedly heightened risk of amputation [31,32].

There is presently no consensual definition for DFO diagnosis [33].

Ulcer characteristics (area and depth) and absence of scarring in spite of appropriate treatment (wound discharge, dressings) and absence of ischemia increase the probability of underlying DFO [34]. Toe inflammation following a wound (the classical “sausage digit”) is highly suggestive of DFO [35]. Exploration of the wound using a sterile metallic medical probe (search for positive bone contact corresponding to hard and scratchy contact) by means of the “rough” contact test is the best clinical approach, even though diagnostic performance is impacted by the experimentation of the clinician, DFO prevalence in the study population and origin and localization of the bone damage [36,37]. In the event of infected ulcers, while positive bone contact is highly suggestive of osteomyelitis, a negative result does not rule it out; in the event of an ulcer without clinical sign of infection, while a positive result does not provide proof of osteitis, a negative result is likely to rule out bone infection [38]. A combination of bone contact and the data obtained by standard anteroposterior foot radiograph enhances the sensitivity and specificity of the DFO diagnosis [39,40]. DFO can also be considered as possible in the event of bone exposure or when bone fragments emanate from the wound. The absence of local signs of inflammation does not rule out a DFO diagnosis [30].

R1: It is recommended to institute multidisciplinary DFI management, taking into full account the patient's overall condition and programming all the interventions necessary for infection healing, which can include:

- glycemic control,
- revascularization,
- discharge from the wound,
- optimal wound debridement,
- pain management,
- maintenance of sufficient nutritional intake,
- prevention of thromboembolic risk,
- evaluation of tetanus vaccination status.

R2. It is recommended to utilize the following suggestive signs for the diagnosis of DFI:

- Localized edema or induration
- Erythema > 0.5 cm around the limits of the wound
- Sensitivity or localized pain
- Heightened localized warmth
- Pus

The presence of at least two of these signs defines wound infection.

R3: It is recommended to suggest a DFO in the presence of at least one of the following clinical features:

- Chronic wound (progressing for at least one month in spite of discharge, wound treatment and absence of limb ischemia) and area > 2 cm² and/or depth > 3 mm
- Swollen toe known as “sausage digit” (inflammatory aspect)
- Positive results of “rough” bone contact test
- Bone exposure through the wound and/or removal of bone fragments

Q4. Does there exist a clinically applicable classification to define DFI severity?

R4. It is recommended to consider hospitalization in the presence of at least one of the following features (drawn from the 2019 IWGDF guidelines):

*In the absence of the other situations mentioned in this list, bone

■ Signs of severity necessitating hospitalization

- Type of wound: wound extending to the subcutaneous tissues (fascia, tendon, joint, bone*), rapidly progressive dermo-hypodermatitis, suspected intra-tissue collection, dermal bullae, crepitation on palpation, suspect coloring (pale buff or blueish markings with ecchymotic or purpuric aspect), necrosis, occurrence of anesthesia or localized pain
- General signs: Fever > 38°C, qSOFA** ≥ 2
- Biology: leukocytes > 12 G/L or < 4 G/L, poor blood glucose control, metabolic acidosis, acute renal insufficiency or aggravated chronic renal insufficiency, hydroelectrolytic abnormalities

■ Risk factors for adverse development

- Presence of foreign material of traumatic or post-surgical origin
- Puncture wound
- Arteritis (macroangiopathy) of the lower extremities
- Chronic lymphedema
- Induced or acquired immunodepression
- Other
 - Need for complementary explorations unavailable or difficult to organize in ambulatory setting
 - Indication for surgical procedure (drainage, debridement, revascularization ...)
 - Inability or refusal of the patient to follow his treatment on an outpatient basis
 - Treatment failure

damage (as such) is not an indication for hospitalization.

****qSOFA** (rapid evaluation of the Sepsis-related Organ Failure Assessment score), encompassing three criteria: systemic arterial pressure ≤ 100 mmHg, mental alteration, respiratory rate ≥ 22 /mn

Rationale.

The IWGDF recommendations [1].

3.1.3. The biological diagnosis of DFI

Q5. Which biological examinations contribute to DFI diagnosis?

Rationale.

DFI diagnosis is primarily clinical. Most of the available studies on the subject have evaluated the performances of leukocyte assay, sedimentation velocity (SV), C-reactive protein (CRP) or procalcitonin (PCT) by comparing them to IDSA/IWGDF classification. The discordant results of the studies may be due to severity of infection in the included patients and to preliminary antibiotherapy; all in all, the relevant parameters have not been clearly defined [1]. If determination of the rates of leukocytes and/or polynuclear neutrophils does not contribute to the diagnosis of infection, it is because in more than half of cases, these rates are normal. However, measurement of leukocyte rates (or, more precisely, of the percentage of immature forms) is used in the grade 4 classification of the IWGDF, and in that context, it can be prescribed [1]. As for CRP and PCT, they have performed more effectively than leukocyte assay or SV [41,42]. CRP can also serve as a tool to monitor infection progression, especially insofar as it can be measured during the initial phase of the diagnosis to obtain a baseline value. While some studies have evaluated combinations of these inflammatory markers, none have achieved conclusive results, and the variability of thresholds renders the results difficult to interpret [43,44].

Q6. Which biological examinations are of use in DFO diagnosis?

Rationale.

Inflammatory serum biomarkers do not suffice to diagnose DFO. In the literature, in cases of suspected osteomyelitis, a "rough" bone contact test and radiographic abnormalities are key elements on the diagnosis, and a combination of biological markers (SV or CRP and/or PCT) can be of help [1]. In the literature, SV seems to be the best marker; in clinical practice, it is no longer utilized alone [42-44].

3.1.4. Microbiological diagnosis of DFI

*DFI ecology is established as follows [45]:

- Predominance of aerobic Gram-positive bacteria, among which, *Staphylococcus aureus* is the most frequently highlighted [46]. Hemolytic streptococci are likewise frequent, often in the context of polymicrobial infections [47]. However, the predominance of gram-positive bacteria is not universal; it is essentially limited to Western countries [1,46]. Other Gram-positive bacteria belonging to the cutaneous microbiota (skin flora) are frequently isolated, two examples being coagulase-negative staphylococci and corynebacteria. They are not pathogenic and aside from some staphylococcus species, particularly *S. lugdunensis*, they do not necessitate treatment [48]. Infectious complications by corynebacteria secondary to foot wounds have also been identified [49,50]. Lastly, while enterococci are often isolated, their pathogenicity is low [51].

R6. It is not recommended to use a serum biomarker in DFO diagnosis.

- Among Gram-negative aerobic bacilli, the majority of bacterial species belong to the enterobacteriaceae family and are generally found during chronic or previously treated infections, especially in patients having already received anti-staphylococcus treatment [45,52-54]. *Pseudomonas aeruginosa* is another species frequently isolated in foot wounds [55]. That said, its pathogenic role is debatable, especially when it is found at the surface of the wound [1].
- Strict anaerobic bacteria are predominantly composed of Gram-positive cocci (*Cutibacterium* sp., *Finnegoldia* sp.) and Gram-negative bacilli (*Prevotella* spp, *Bacteroides* spp), and they are often associated with aerobic bacteria [4,52-54]. Strict anaerobic Gram-negative bacteria are generally found in more superficial wounds than Gram-negative anaerobic bacteria, which are associated with ischemic necrosis [56].
- Mushrooms such as *Candida* sp. are far from rare [57]; their presence is associated with poor prognosis for the wound and delayed scarring [58].
- Of note, the majority of (tissue or bone) DFI are polymicrobial [45,52-54].

*While isolation of multiresistant bacteria necessitates appropriate hygienic measures, it is not synonymous with increased virulence [59-62].

A multidisciplinary approach containing protocols for sampling and antibiotherapy and associated with outpatient management has a direct impact, leading to reduced prevalence of multiresistant bacteria [63].

Q7. When should microbiological collection of local samples take place in a diabetic foot wound patient?

Q8. Should blood culture be carried out in cases of DFI?

Q9. Should locally collected liquid samples be inoculated in blood culture bottles in cases of DFI?

Q10. Can local collection/sampling be carried out by superficial wound swab in cases of suspected DFI?

Q11. Do there exist local procedures to be applied prior to microbiological sampling?

Q12. Which sampling technique is to be applied in cases of superficial wound infection?

Q13. Which sampling technique is to be applied in cases of deep wound infection?

Q14. What type of sampling should be performed in cases of cutaneous or subcutaneous collection?

Q15. What type of sampling is to be carried out to confirm a DFO?

Q16. What can be proposed in the case of negative microbiological results?

Q17. What are the rules to follow so as to ensure surveillance of sample transport and delivery?

Q18. What is the role of molecular biology techniques?

Rationale.

Whether they be localized or general, wounds without clinical signs of infection (IWGDF grade 1) [1,64] are not to be sampled. As regards

R5. It is recommended to utilize C-reactive protein in situations where a serum biomarker is deemed useful for diagnosis of DFI.

R7. Only in the presence of clinical signs suggestive of wound infection is it recommended to carry out microbiological sampling.

R8. It is recommended to carry out blood culture in Grade 4 DFI cases.

R9. It is not recommended to inoculate liquid samples in blood culture bottles.

R10. It is not recommended to carry out collection by superficial wound swab.

R11. It is recommended to carry out debridement before microbiological sampling.

R12. It is recommended in cases of superficial wound infection to carry out curettage and swabbing.

R13. It is recommended in cases of deep wound infection to carry out tissue biopsy on the cutaneous side of the wound edges (Tru-Cut® punch biopsy).

R14. It is recommended in cases of cutaneous or subcutaneous collection to perform suction using a thin needle or a long catheter.

R15. It is recommended to carry out a bone biopsy to confirm a DFO. If antibiotherapy has already been initiated, the biopsy must be performed subsequent to a 15-day therapeutic window.

R16. It is recommended in the event of negative microbiological results to engage in collegial discussion before proposing additional sampling.

R17. It is recommended to comply with standard requirements for sample transport and delivery:

- It is recommended to transmit the samples to the laboratory as rapidly as possible at room temperature in an adapted transportation medium or, in its absence, within two hours.
- It is recommended to transmit precise clinical information and medical history to the microbiologist for analysis of the samples and correct interpretation of the results.
- It is recommended to protocolize (standardized sheet) the pre-analytic sampling phase (sampling techniques, delivery circuits).

R18. It is not recommended to apply molecular biology techniques as first-line method to identify pathogens from clinical samples.

Superficial wound swab is to be avoided.

***Microbiological sampling:**

Fig. 1 presents the different methods to apply according to type of wound.

Debridement is an obligatory and indispensable step to be carried out preliminary to sampling.

It can be:

- surgical (reference method), carried out in the operating theater diagnostically (exploration of the different foot compartments), prognostically (collection of reliable bacteriological samples, therapeutically (excision of necrotic tissue and reduction of the bacterial inoculum) and preventively (foot deformity correction),
- mechanically, at the patient's bedside, by means of a scalpel or a sterile curette.

Lastly, cleaning is carried out using gauze soaked in sterile physiological serum.

- Sampling in the event of soft tissue infection [64]:
 - In superficial wounds (epidermis):

Debridement-swabbing of the wound can be carried out at the patient's bedside. A swab traverses the wound (area of 1 cm²) in a zig-zagging motion combined with a rotational movement.

The swab is placed in a transport medium (liquid or agar culture).

- In deep wounds (dermis, hypodermis, fascia):

**Tissue biopsy* (biopsy punch, Tru-Cut®) is the method to privilege.

**Suction with a thin needle or long catheter* enables sampling of the infection specimens collected. Puncture is performed by traversing a preliminarily disinfected, healthy zone. If no liquid is suctioned, 1 to 2 mL of physiological serum are injected and suctioned using a second needle.

**Deep curettage – swabbing of the ulcer (alternative to biopsy)* can sample the tissue by scraping the base of the ulcer with a sterile curette.

- Sampling in the event of osteitis [65]

Bone biopsy is the reference method to identify the implicated pathogen(s) [1,65-67].

If antibiotherapy has already been initiated, biopsy must be

the best technique to apply when sampling is recommended, there have not been enough studies to create a consensus.

Due to the presence of non-pathogenic commensal cutaneous microbiota, samples must not be inoculated in blood culture bottles [64].

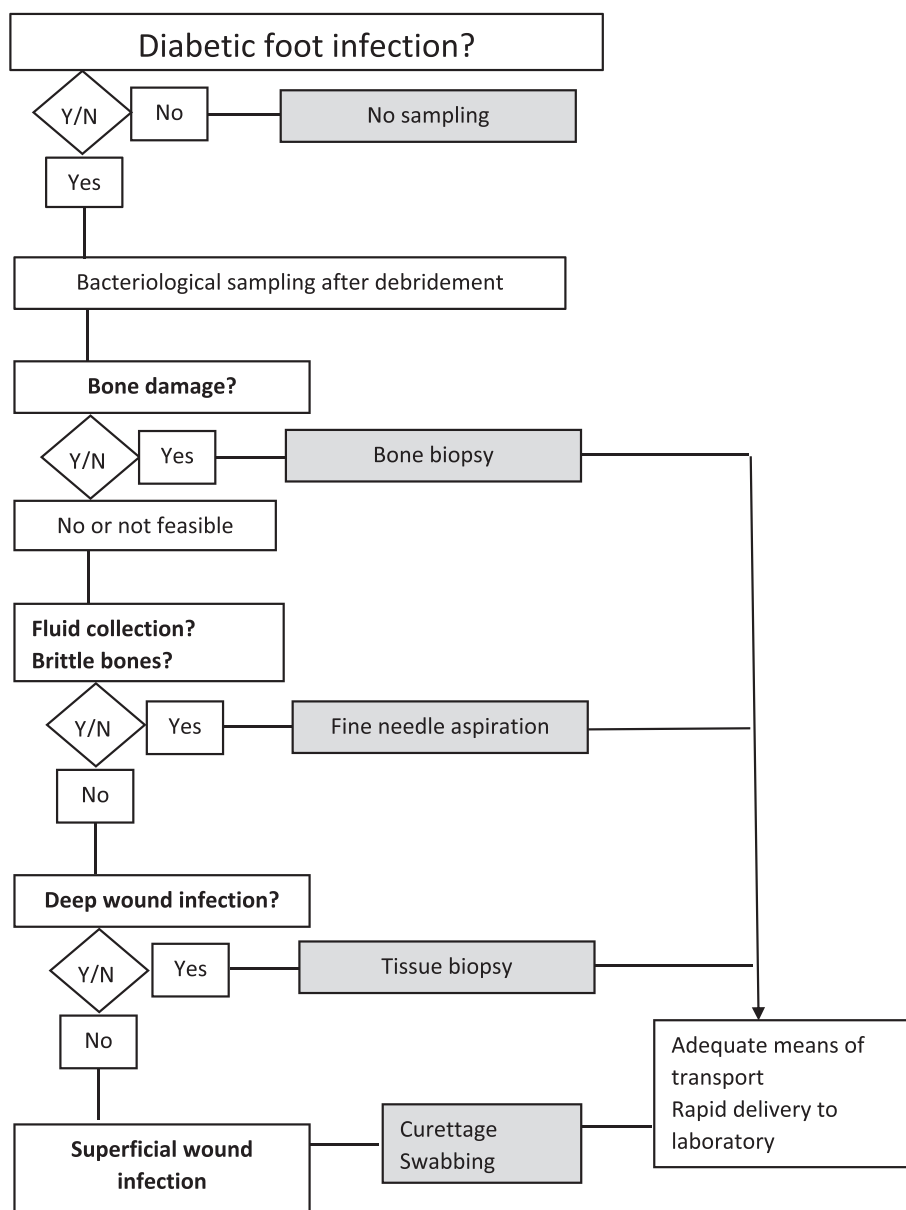


Fig. 1. Approach to follow for the sampling of diabetic foot wounds [64].

performed subsequent to a 15-day therapeutic window. It can be obtained [64]:

- by a surgical procedure in the operating theater or at the patient's bedside [66]
- by percutaneous radio-guided or ultrasound-guided puncture, positioning a trocar for myelogram sampling across healthy skin (following skin disinfection).
- Other sampling:

Aero-anaerobic blood cultures are obtained in the event of grade 4 DFI.

***Sampling transport:**

In accordance with the usual recommendations, samples must be transported as rapidly as possible in an adapted transport medium to a laboratory at room temperature.

In the absence of a transport medium, delivery in less than two hours is recommended [64].

***Clinical-biological collaboration:**

For these patients, multidisciplinary management is indispensable. Sampling protocols are to be developed collaboratively by clinicians, surgeons and microbiologists [1,64].

Multidisciplinary meetings should be organized regularly.

Direct exchange with the microbiologist can ensure complete transmission of information to the laboratory during the sampling process. The information provided must mention:

- Grade of the infection according to the IWGDF classification,
- Recent intake of antibiotics (their nature, time after discontinuation and before sampling),
- Type of lesion (dermohypodermatitis, purulent discharge, necrosis, osteitis...),
- Presence of foreign material,
- The notion of bony sequestrum,
- Previously documented colonization or infection.

A meta-analysis of 12 international recommendations on management of the diabetic foot reported disparity in the respective roles of the

different multidisciplinary teams [67]. Several publications have reported reduced amputation and mortality and improved cost effectiveness following preliminary evaluation by a multidisciplinary team [68-70].

***The interest of molecular biology:**

Molecular biology techniques to identify pathogens are not required as first-line treatment [1,64].

Most of the published studies have included relatively few patients, entailing a considerable risk of bias [26,27,47,53,71-76]. No link between the numerous bacterial species identified by molecular techniques and clinical infection status and need for targeted antibiotherapy has been found.

3.1.5. The anatomico-pathological diagnosis

Q19. What is the role of anatomico-pathological samples in DFO diagnosis?

Rationale.

A retrospective study on anatomico-pathological analyses and bacterial culture in bone biopsy for the diagnosis of osteitis in Charcot foot organized 70 pairs of examinations and found a concordance rate of only 41.4%. A consistent diagnosis of osteoarthral infection was given in 51.5% of cases with positive and negative predictive values of 72.2% and 44.1% respectively [77]. Other authors observed similar results, with a concordance rate in 56 % of cases [33]. The same authors showed that as regards the infection diagnosis, the interpretations of four anatomic pathologists were in agreement on only 33% of cases [78].

3.1.6. Imagery

Q20. What are the first-line imagery examinations to carry out in the event of suspected DFO?

Q21. Which examination should be proposed in the event of inconclusive results of the initial radiological tests?

Q22. Which imagery exams are to be performed, if the DFO diagnosis remains suspected, in spite of inconclusive sequential X-rays?

Q23. What is the interest of tomodensitometry in DFI cases?

Rationale.

Planar beam radiography radiographies (involving several planes) facilitate visualizations of anomalies suggestive of osteitis: periosteal reaction, sequestrum, medulla damage and cortical rupture, the most precise and reliable sign [79]. These anomalies often appear well after infection onset, which is one reason why, in the event of clinically suspected osteitis, it is recommended to renew the radiographic process at least two weeks later (Fig. 2) [80-82].

While **MRI** is not the first-line imagery examination in the event of suspected osteitis, it provides excellent spatial resolution and identifies anatomical details essential to effective management [83-86]. Its sensitivity and specificity in the diagnosis of DFO are 90% and 83% respectively. Absence of signal (increased intensity) at the level of the bone marrow rules out osteitis diagnosis in diabetic patients presenting with an infection of the skin and the soft tissues.

In the absence of any other sign of infection, differential diagnosis of acute Charcot foot is highly problematic [87].

The association of SPECT-CT (or SPECT-Scan) and labeled polynuclear scintigraphy helps to locate hyperfixation in the soft tissues and bone tissues with excellent definition on the extension of the infectious lesions [83-87].

Acute Charcot foot remains an extremely difficult differential diagnosis, insofar as labeled polynuclear fixations are also observed in non-

R20. It is recommended to carry out standard foot radiography in the event of suspected DFO.

R21. It is recommended, when the initial radiography has not shown abnormalities suggestive of DFO, to renew standard radiography two to four weeks later, with a comparative assessment.

R.22. It is recommended to carry out complementary imaging exams (MRI, labeled polynuclear scintigraphy, tomomdensitometry, TEP-Scanner) in cases where the DFO diagnosis remains suspected, even though standard radiography does not show any anomalies suggestive of osteitis.

R.23. It is recommended to practice tomomdensitometry (preferably with injection of a contrast product in the absence of contraindication) in cases of suspected deep abscess, or signs of severity or contra-indication or delayed access to the other complementary imaging exams.

infectious osteoarthral zones. As a complement, colloid bone marrow scintigraphy appears useful; hyperfixation of the leukocytes without corresponding hyperactivity at the level of the bone marrow and non-congruent spatial distribution of the two radiopharmaceutical markers suggest osteitis.

18F-FDG PET/Scan presents sensitivity of 89% and specificity of 92% [81,82,85-89]. However, there exist no criteria (or maximum SUV threshold) consistently differentiating infection of the soft tissues and osteitis from inflammation in acute Charcot osteoarthral. Even though this examination is less effective than labelled leukocyte scintigraphy (coupled with SPECT-CT and complemented by labeled colloid medullar scintigraphy) in establishing the diagnosis of osteitis and obtaining differentiation from Charcot foot, it is often more readily accessible and necessitates less manipulation, risk and time.

3.2. Therapeutic management

Hospitalization criteria were previously detailed (R4).

3.2.1. Local antibiotic therapy of DFI

Q24. Is there a place for local antibiotic therapy of DFI?

Rationale.

The data on the subject are limited [90-92]. Even though administration of topical antibiotics in DFI seems to present numerous theoretical advantages (limitation of doses, costs, adverse effects and resistance to antibiotics), to date no study has supported their utilization either alone in mild infections (IWGDF grade 2) or in association with systemic antibiotics in moderate to severe infections (IWGDF grades 3 or 4).

3.2.2. Empirical systemic antibiotic therapy of DFI

Q25. When should empirical antibiotic therapy of DFI begin?

Q26. Are there situations in which empirical antibiotic therapy

R19. It is not recommended during bone biopsy to systematically prepare samples for anatomico-pathological analyses.

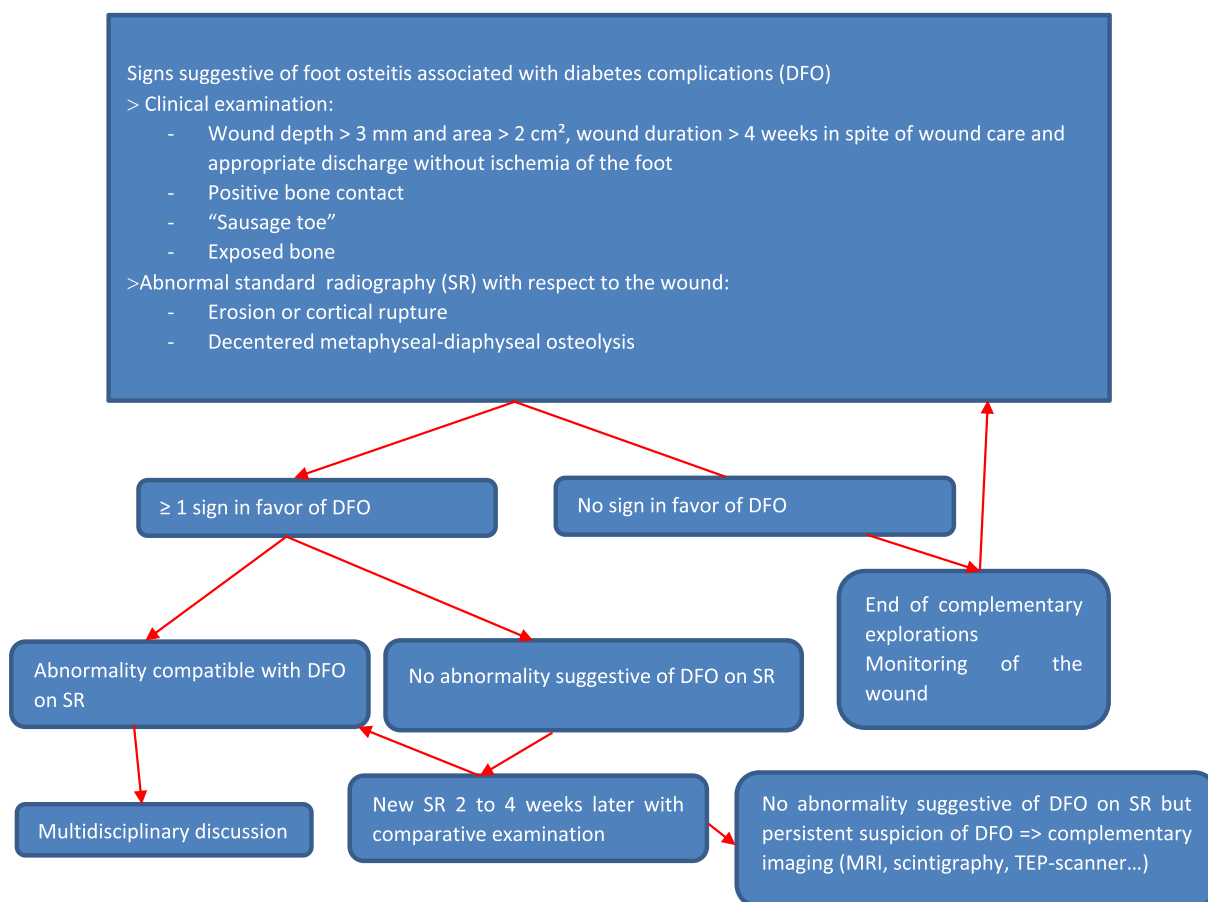


Fig. 2. Algorithm for diagnostic approach to DFO.

R24. It is not recommended to carry out preventive or curative local antibiotic treatment in cases of DFI.

R26. It is recommended not to start empirical antibiotic therapy in the event of osteitis without associated infection of the skin or the soft tissues.

should not be started?

Q27. What should be the activity spectrum of empirical antibiotic therapy in the event of infection of the skin and the soft tissues?

Q28. Which antibiotics should be used in the event of recent grade 2 wound infection?

Q29. Are some antibiotics not recommended in cases of recent grade 2 wound infection?

Q30. Which antibiotics should be used in the event of grade 2 chronic wound infection or grade 3 infection?

Q31. Which antibiotic therapy should be applied in the event of grade 4 infection without sepsis or septic shock?

Q32. Which antibiotic therapy should be applied in the event of grade 4 infection with signs of sepsis or septic shock?

Q33. What are the indications for carbapenems in the event of severe infection?

R25. It is recommended to begin empirical antibiotic therapy as soon as the diagnosis of infection of the skin and soft tissues is given.

R27. It is recommended in the event of infection of the skin and the soft tissues to systematically apply antibiotic therapy active against methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA). In the event of more recent wound infection (< 4 weeks), the main bacterial targets are MSSA and streptococci. In the event of chronic wound infection (≥ 4 weeks), the treatment must also be active against enterobacterales and anaerobic bacteria.

R28. It is recommended, in the event of recent grade 2 wound infection, to use one of the following antibiotics:

- First-line: cefalexin or clindamycin
- Pristinamycin or linezolid, in cases of recent MRSA infection or known MRSA colonization.

R29. It is not recommended, in cases of recent grade 2 wound infection, to use tetracyclines, cotrimoxazole or fluoroquinolones.

R30. It is recommended, in the event of infection of a grade 2 chronic wound or a grade 3 infection, to use one of the following antibiotics:

- Amoxicillin- clavulanic acid
- If non-severe allergy to penicillin: ceftriaxone + metronidazole
- if severe allergy (Quincke's edema, anaphylactic shock, generalized urticaria with collapse, severe allergic asthma): infectiology consultation.

In the event of recent MRSA infection or known MRSA colonization, organize an infectiology consultation to consider possible indications for pristinamycin, linezolid, doxycycline or cotrimoxazole.

R31. It is recommended, in the event of grade 4 infection without sepsis or septic shock, to use one of the following antibiotics:

- Amoxicillin- clavulanic acid by IV route
- If non-severe allergy to penicillin: ceftriaxone + metronidazole IV
- If severe allergy (Quincke's edema, anaphylactic shock, generalized urticaria with collapse, severe allergic asthma): infectiology consultation

In the event of recent MRSA infection or recent MRSA colonization, add daptomycin or vancomycin or teicoplanin or linezolid

In the event of recent sensitive *Pseudomonas aeruginosa* infection: piperacillin/tazobactam.

Q34. Does tigecycline have a role in treatment of severe DFI?

Q35. Should empirical antibiotic therapy of non-severe DFI target *P. aeruginosa*, MRSA or enterococci?

Q36. When should patients be reevaluated?

Q37. What is to be done in the event of unfavorable development at 72 hours?

Rationale.

Once local and systemic sampling has been carried out, probabilistic antibiotic therapy is indicated. In the event of sepsis, septic shock or rapidly extending infection, immediate antibiotic treatment is recommended [93-96]. Choice of molecules will depend on the site of infection and on the severity of the clinical picture.

In the event of severe infection according to the above-mentioned criteria, the antibiotic spectrum will have to be broad enough to allow for optimal immediate activity. Infections involving Gram-positive cocci, Gram-negative bacilli (GNB) and anaerobic bacteria will be taken into account [94,97]. Even in the absence of colonization, previous infection or MRSA risk factors, clinical signs of severity impose a probabilistic approach toward MRSA infection [93-95]. As regards GNB infections, in the event of septic shock with risk factors, ESBL-E will be

R32. It is recommended, in the event of grade 4 infection with signs of sepsis or septic shock, to apply an association of antibiotics including:

piperacillin/tazobactam + a (lipo)glycopeptide (vancomycin, teicoplanin, daptomycin) or linezolid and, if septic shock, add amikacin

- If non-severe allergy to penicillin:

cefepime + metronidazole + glycopeptide/lipoglycopeptide (vancomycin, teicoplanin, daptomycin) or linezolid, and, if septic shock, add amikacin

or ceftobiprole + metronidazole and, if septic shock, add amikacin.

If severe allergy to betalactamines:

aztreonam + metronidazole + glycopeptide/lipoglycopeptide (vancomycin, teicoplanin, daptomycin) or linezolid and, if septic shock, add amikacin

R33. In the event of severe infection, it is not recommended to use carbapenems (meropenem or imipenem) except if there exist risk factors for infection caused by ESBL-producing enterobacterales. In this situation, ertapenem is not recommended because it does not act against *P. aeruginosa*.

R34. It is not recommended to use tigecycline in treatment of severe DFI.

R35. It is not recommended, in treatment of non-severe DFI to apply active antibiotic therapy targeting *P. aeruginosa*, MRSA or enterococci. If these bacteria are to be taken into consideration, infectiology or microbiology consultation is advisable.

R36. It is recommended to systematically reevaluate patients within 48 to 72 hours, including those managed in ambulatory care.

R37. It is recommended, in the event of unfavorable development at 72 hours, to look into all possible causes of failure (unsuitable dosing, non-compliance, deep abscess, intolerance, ischemia, absence of wound discharge...), before enlarging the spectrum of antibiotic treatment.

envisioned, whatever the local clinical signs. The relevant risk factors are the following:

- Infection or ESBLE colonization having occurred during the previous three months,
- Treatment by amoxicillin-clavulanic acid, 2nd or 3rd-generation cephalosporine or fluoroquinolone over the previous three months,
- Travel or hospitalization in a country where ESBLE is endemic.

In the event of sepsis and possible bacteremia without septic shock, empirical treatment of ESBLE infection is recommended only when ESBL-E infection or colonization have occurred over the previous six months.

In the event of septic shock or sepsis, treatment will initially (for 24 to 72 hours) associate an aminoglycoside. The antibiotic will take into consideration an *P. aeruginosa* infection, provided that this organism has been isolated at the site of infection [94,95,98].

In cases of dermo-hypodermatitis without signs of severity and when there is no lesion to be sampled, antibiotic treatment can be initiated immediately. In a mild form and in the absence of previous antibiotic therapy, *S. aureus* and/or streptococcus may be considered. As MRSA strains are rare in France, an anti-MRSA molecule is not necessary. The rate of resistance to clindamycin of strict anaerobes does not justify use

of this molecule in probabilistic treatment of chronic grade 2 infections or grade 3 infections.

In the event of contiguous osteitis without indication for surgery, the therapeutic choice will consist in antibiotics with good bone diffusion; while awaiting microbiological documentation, rifampicin will not be prescribed. That said, in probabilistic treatment initiated urgently due to signs of severity, it is not necessary to immediately envisage a bone infection, which will nevertheless subsequently be reconsidered during treatment adapted to the results of microbiological sampling, following an antibiotic window of at least 15 days, if the samples were not obtained at the outset (Fig. 3) [93-96].

In the event of a severe form, it is reasonable to start antibiotic therapy by the IV route before considering relay treatment by oral route, three to five days later, according to clinical course, microbiology results, quality of the drainage and surgical debridement of the wound, availability of antibiotics with satisfactory oral bioavailability, and adequate bone diffusion in cases involving osseous lesions.

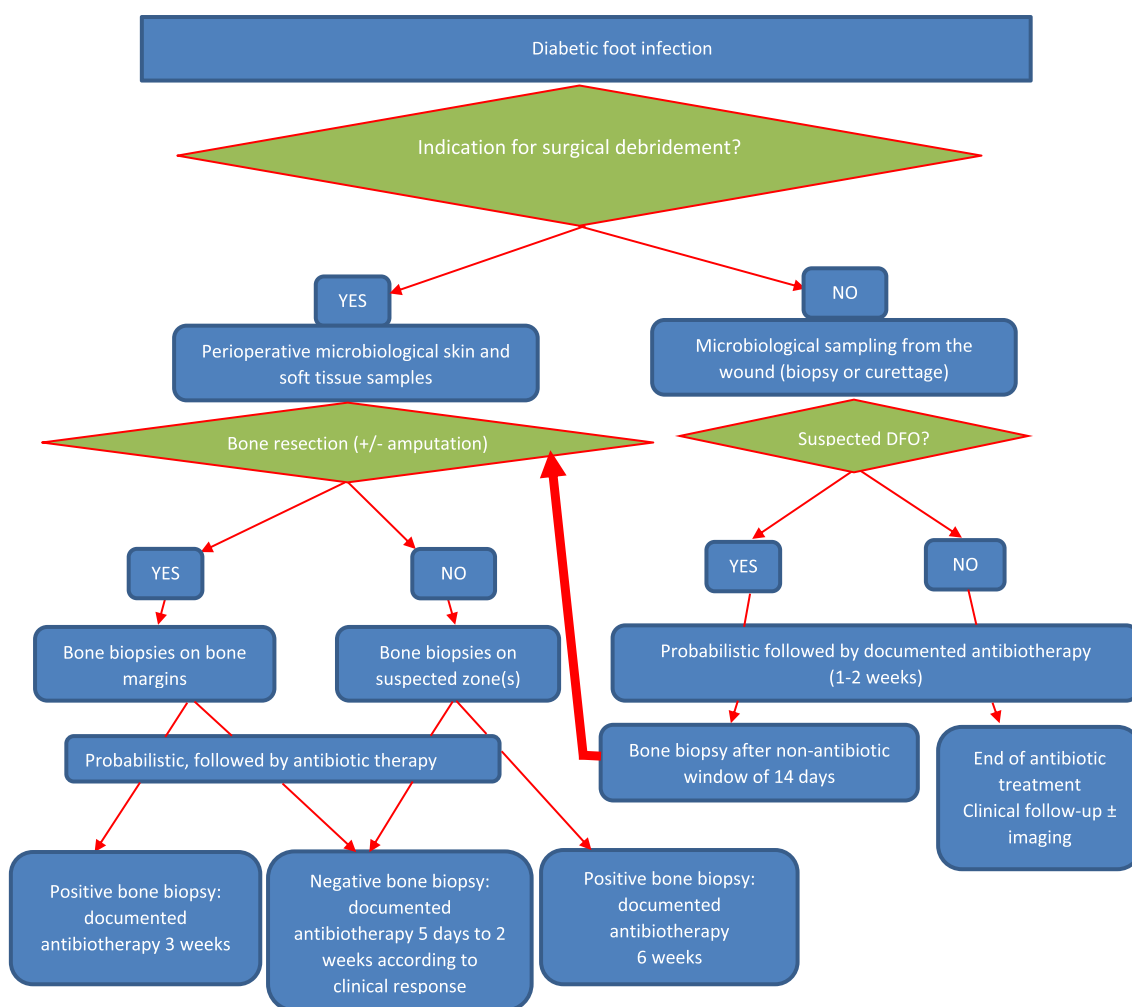
3.2.3. Surgical treatment of DFI

Q38. What is the role of surgery in treatment of grade 3 or grade 4 DFI?

Q39. What are the indications for emergency surgery?

Q40. What is the role of surgical treatment in DFO?

Figure 3. Therapeutic approach toward diabetic foot infection (DFI).



*At end of procedure, change material utilized for sampling

Fig. 3. Therapeutic approach toward diabetic foot infection (DFI).

R38. It is recommended, in grade 3 or grade 4 DFI, to consider an indication for surgical procedure and to have at one's disposal a recent vascular evaluation.

R39. It is recommended to carry out emergency surgery when there is at least one sign of complicated infection of the soft tissues (deep abscess, extensive necrosis, gangrene, subcutaneous gas, compartment syndrome), regardless of possibly associated DFO.

R40. It is recommended in cases of DFO to consider on a case-by-case basis an indication for a surgical procedure or for medical treatment alone, taking into account the potential advantages and drawbacks of each of the two strategies and taking into consideration the patient's choice.

Rationale.

Amputation is a frequent occurrence in DFO patients [99,100]. Grade 3 / Grade 4 infection and severity of soft tissue infection are risk factors for adverse development and rapid need for surgery (Fig. 4) [101,102]. Presence of a deep abscess, of extensive necrosis, of gangrene, of subcutaneous crepitation or gas bubbles on imagery, or of compartment syndrome should alert the clinician and impel him to request an emergency surgical consult [103-105]. In the most severe forms of the pathology, aggressive surgical debridement aimed at removing all necrotic tissue is imperative [106].

Time elapsed before surgical treatment is a major risk factor for high (transfemoral) amputation and prolonged duration of hospitalization [107]. For osteitis, a number of surgical techniques are available, and their choice depends on the location of the infection, the objective being not only to cure the infection, but also to respect the anatomy of the foot [104]. Curettage, partial amputation while maintaining sufficient margins, and total amputation (in one or two stages) are the main techniques [108-111]. While conservative surgery techniques are now more frequently employed, there have been few if any randomized studies on the subject, and the choice of surgical technique is necessarily individualized [111-118]. The patient must be fully involved in the therapeutic decision, particularly in the cases calling for amputation [116].

Given the aforementioned rarity of randomized trials, choice of exclusively medical treatment must take into account several criteria (Table 2) [117-119]. Among certain patients, medical treatment seems as effective as association with surgery, and it presents the advantage of respecting the anatomy and functionality of the damaged foot. Preliminary vascular evaluation is indispensable. The following criteria must be fulfilled: vascularization of the damaged foot, infection limited to the balls of the feet, no signs of complicated infection of soft tissue and bone exposure [119-121]. The one randomized trial comparing medical treatment alone (antibiotic therapy until scarring of the wound for 90 days at most) and surgery associated with 10-day postoperative antibiotic therapy showed no difference between the two groups in terms of rate and duration of scarring [122].

The results of different cohorts show a success rate of medical treatment ranging from 60 to 82% [123,124]. Comparable efficacy with regard to *S. aureus* osteitis has been reported when medical treatment is associated with debridement at the patient's bedside (87% of success) or coupled with surgery (80%) [125]. While shorter hospitalization is an argument in favor of medical treatment, surgical treatment decreases

the exposure of patients to antibiotics and their side effects.

3.2.4. The specific case of amputation

Q41. Should microbiological testing be carried out during amputation?

Q42. What are the technical conditions to fulfill during performance of microbiology biopsy in the event of amputation or bone resection?

Q43. Can sampling for anatomo-pathological testing be carried out during amputation?

Q44. In the absence of clinical signs of skin infection or soft tissue, what is the duration of antibiotic therapy after amputation?

Q45. In the event of positive culture findings in perioperative biopsy, what is the duration, following amputation, of antibiotic therapy?

Rationale.

Microbiological or anatomo-pathological analysis of surgical biopsy carried out in a macroscopically healthy osseous zones frequently (16% to 63%) shows signs of residual infection in patients having undergone an operation [126,127]. Persistent residual osteitis after surgical resection is considered as a poor prognosis factor, as rates of failure or proximal secondary amputation are significantly heightened [128-130]. The interest of surgical debridement consists in its extracting necrotic tissues, reducing the inoculum of pathogenic bacteria, and removing biofilm [131,132]. In this context, biopsy necessitates extreme rigor so as to avoid contamination of the sample by adjacent soft tissues or by non-pathogenic bacteria [133].

Even though biopsy cultures are rendered sterile by preliminary antibiotic therapy, histological study of the biopsy can highlight signs of residual osteitis or, if the sample is contaminated, refute the diagnosis of residual infection [128,129]. However, there exists no consensus definition on histology-based diagnostic criteria for DFO [130].

In a large-scale cohort of 1018 DFI episodes (corresponding to 482 patients), including 392 episodes of bone infection, the authors studied risk factors for infection recurrence [134]. Patients having undergone total amputation were not included. Median duration of antibiotic therapy was 20 days (IQR 11-35), and rate of DFI recurrence was 24.7% following median monitoring of three years. In multivariate analysis, duration of antibiotic therapy was not associated with risk of recurrence, whether for infections taken as a whole, or for bone infections alone.

In the event of amputation in a healthy bone zone, short-duration antibiotic therapy is recommended by the IDSA (2 to 5 days), the IWGDF ("a few days" in the absence of soft tissue infection, and the SPILF (2 days) [1,133,135]. High cure rates (80%) were reported, with median antibiotic therapy duration of seven or eight days [136,137].

A randomized trial comparing antibiotic therapy alone for six weeks, and conservative surgery with postoperative antibiotic therapy of ten days showed no difference in terms of progression [138].

In the event of positive culture at the resection edges, antibiotic therapy lasting fewer than seven days has been shown to multiply by 2.3 the risk of adverse developments [139]. While the IWGDF recommends maximum duration of six weeks, no lower limit is proposed. Some experts propose three weeks of treatment subsequent to conservative surgery or amputation [132].

3.2.5. Antibiotic therapy for documented infection with Gram-positive cocci

First-line antibiotic therapy, alternatives in the case of allergy or intolerance, and oral relays are indicated in Table 3 (infections of the skin and soft tissues) and Table 4 (osteoarticular infections).

Advised dosages are specified in Table 5.

Rationale.

Whether immediate or as an early relay, and given the good availability of numerous antibiotics used in DFI treatment, oral antibiotic therapy is fully justified [112]. Of note, prolonged parenteral antibiotic therapy is not associated with non-recurrence [134].

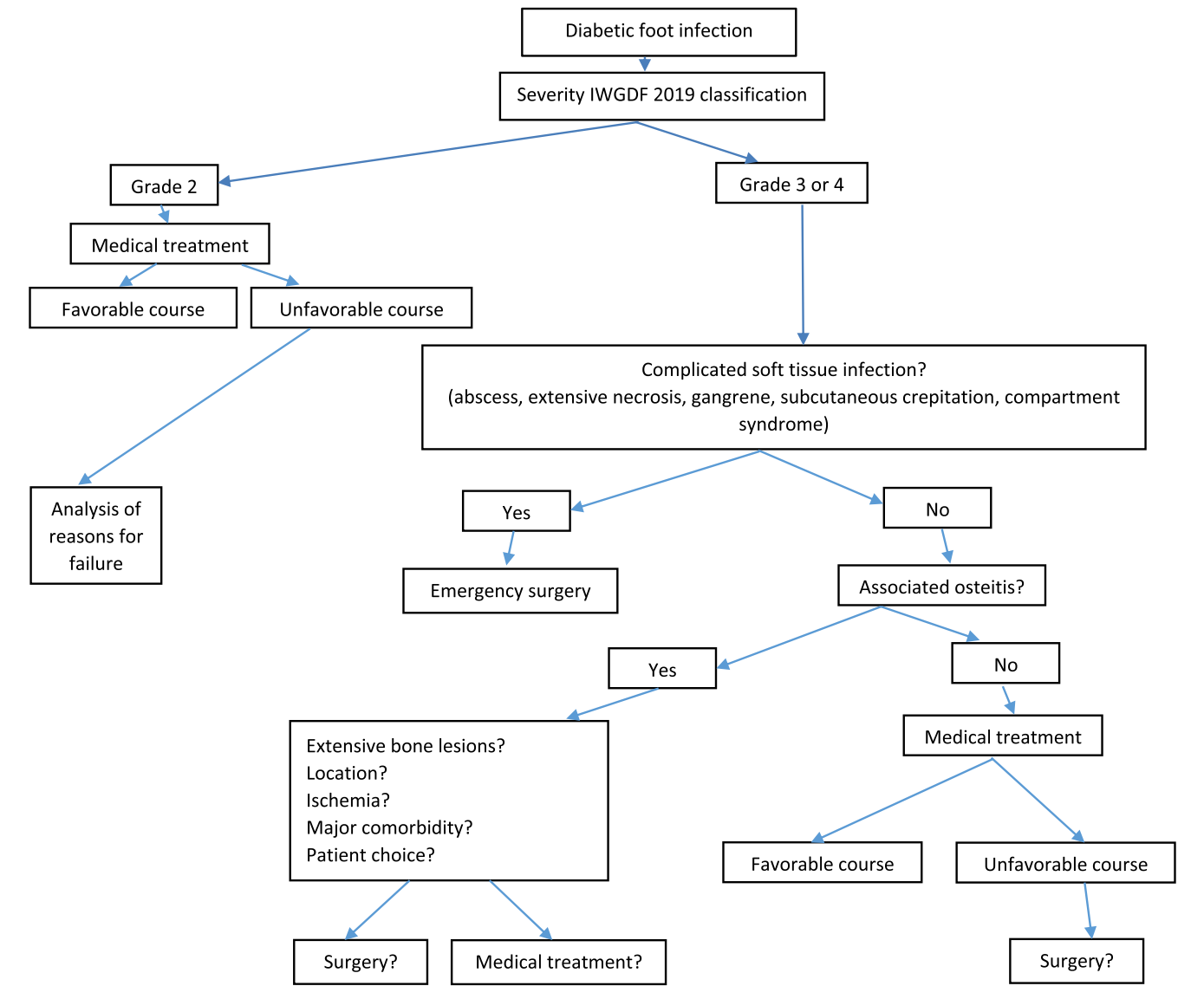


Fig. 4. Medical and surgical management.

Table 2
Advantages, drawbacks and potential indications for medical treatment or surgery (drawn from 123, 127).

	Medical treatment	Surgical treatment
Potential advantages	Ambulatory treatment Preservation of the anatomy of the foot Shortened hospital stay	Exeresis of the necrotic bone and its bony prominences Reduction of bacterial inoculum and biofilm Stabilization of the foot
Potential drawbacks	Recurrent infection Risk of a new wound without corrected foot deformity Side effects Resistance to antibiotics	Risk of a new wound Risk of transfer ulcer Destabilization of the foot Operative morbidity Cost
Potential indications	Controlled infection Well-tolerated antibiotic therapy Minimal bone destruction Major comorbidity No complicated infection of the adjacent soft tissues No other surgical indication (revascularization...) Infection limited to the forefoot Patient choice	Infection not controlled by medical treatment Poorly tolerated antibiotic therapy Major bone destruction, compromising the functional anatomy of the foot Complicated infection of the adjacent soft tissues (abscess, extensive necrosis, gangrene, subcutaneous gas, compartment syndrome) Major ischemia Multiresistant bacteria Patient choice

R41. It is recommended during an amputation to carry out a biopsy of the macroscopically healthy resection edges so as to determine the duration of antibiotic therapy. The biopsy must be transmitted to a microbiology laboratory for culture and antimicrobial susceptibility testing.

R42. It is recommended to carry out the biopsy with strict antisepsis and after having changed gloves and material prior to the sampling.

R43. It is not recommended to carry out biopsy during amputation for the purposes of anatomico-pathological study.

R44. It is recommended, in the absence of clinical signs of skin infection or soft tissue, to discontinue antibiotic therapy five days after amputation. If, however, skin infection or soft tissue remains persistent, antibiotic therapy will be pursued for seven days (or 14 days, in the absence of significant clinical improvement at D7).

R45. It is recommended after amputation, if perioperative biopsy culture is positive, to adapt ongoing antibiotic therapy to the microbiological documentation and to pursue it for a total of three postoperative weeks.

Administered by oral route at standard doses, numerous molecules (including beta-lactamases) possess therapeutic concentrations that can be effectively diffused in the targeted tissues [123]. Clindamycin, the fluoroquinolones, rifampicin, linezolid, the tetracyclines and cotrimoxazole have good bioavailability by oral route and are sufficiently diffused in bones, the synovium, biofilm and necrotic tissue. Up until now, the only randomized trial having demonstrated the superiority of one antibiotic over another is the trial comparing tigecycline to ertapenem (with or without vancomycin), in which the non-inferiority of tigecycline could not be demonstrated, and additional adverse effects

occurred [9,140-145]. All in all, the therapeutic decision is the responsibility of a multidisciplinary team, in which an infectiologist is to be included [123].

In cases of staphylococcus osteitis, an association of antibiotics including rifampicin seems logical, given its bactericidal activity on bacterial biofilms and its proven efficacy with regard to prosthetic osteoarticular infections [146]. That said, utilization of rifampicin or an association of antibiotics is not predictive of therapeutic success [147]. Only one small-scale series has shown a significant association between infection remission and use of a fluoroquinolone associated with rifampicin [148]. The success of medical treatment alone is significantly correlated with antibiotic selection based on the results of bone biopsy culture. Favorable results with relay therapies by anti-staphylococcus penicillin, amoxicillin-clavulanic acid and clindamycin have been reported [102,125].

As regards relay antibiotic therapy for documented osteitis, an association of antibiotics (fluoroquinolone + rifampicin, fluoroquinolone + clindamycin, cotrimoxazole + rifampicin, linezolid + rifampicin) or monotherapy (clindamycin, cotrimoxazole, doxycycline, minocycline, linezolid, tedizolid) can be chosen. Schematically, medically treated osteitis without exeresis is justified by an association including, if possible, long-duration rifampicin (six weeks). On the other hand, bone excision surgery reducing bacterial inoculum and removing biofilm should allow for relay monotherapy without rifampicin over a shorter time period (3 weeks).

3.2.6. Antibiotic therapy for documented infection with Gram-negative bacilli

As regards 1st-line antibiotic therapy, alternatives in cases of allergy or intolerance and oral relays are indicated in Table 6 (infections of the skin and soft tissues) and Table 7 (osteo-articular infections).

Advised dosages are specified in Table 5.
Rationale.

Table 3

Antibiotic therapy for GPC infections of the skin and soft tissues.

Microorganism	1st-choice antibiotic	Alternative if allergy or intolerance	Oral relay
Hemolytic streptococcus	Amoxicillin IV or oral	1st choice: clindamycin IV or oral 2nd choice: pristinamycin oral	Amoxicillin
Methicillin susceptible staphylococcus	Oxacillin IV or cloxacillin IV Or cefazoline IV Or cefalexin oral	Cefazoline* IV Or cefalexin* oral Or clindamycin IV or oral Or pristinamycin oral Or daptomycin IV Or vancomycin IV Or teicoplanin IV	Cefalexin Or clindamycin Or cotrimoxazole
Methicillin resistant staphylococcus	Daptomycin IV Or vancomycin IV Or teicoplanin IV Or linezolid oral or IV Or tedizolid oral or IV	Infectiology advice	Clindamycin Or pristinamycin Or cotrimoxazole Or linezolid Or tedizolid Or doxycycline Or minocycline
<i>Enterococcus faecalis</i>	Amoxicillin IV or oral	Vancomycin IV Or teicoplanin IV Or daptomycin IV Or linezolid oral or IV Or tedizolid oral or IV	Amoxicillin
<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomycin IV Or teicoplanin IV Or daptomycin IV Or linezolid oral or IV Or tedizolid oral or IV	Infectiology advice	Linezolid or tedizolid

* Possible 1GC utilization if allergy to penicillin (except if cross allergy with cephalosporins or immediate hypersensitivity reaction).

Table 4

Antibiotic therapy for GPC osteoarticular infections.

Microorganism	1st-choice antibiotic	Alternative if allergy or intolerance	Oral relay
Hemolytic streptococcus	Amoxicillin IV	1st Clindamycin IV or oral 2nd levofloxacin oral	Amoxicillin
Methicillin susceptible Staphylococcus	Oxacillin IV Or cloxacillin IV Or cefazoline IV	Cefazoline* IV Or daptomycin IV Or vancomycin IV Or teicoplanin IV Or clindamycin IV	Infectiology advice: association or monotherapy (cf. rationale)
Methicillin resistant Staphylococcus	Daptomycin IV Or vancomycin IV Or teicoplanin IV Or linezolid oral or IV Or tedizolid oral or IV	Infectiology advice	Infectiology advice: association or monotherapy (cf. rationale)
<i>Enterococcus faecalis</i>	Amoxicillin IV	Vancomycin IV Or teicoplanin IV Or daptomycin IV Or linezolid oral or IV Or tedizolid oral or IV	Amoxicillin
<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomycin IV Or teicoplanin IV Or daptomycin IV Or linezolid oral or IV Or tedizolid oral or IV	Infectiology advice	Linezolid Or tedizolid

* Possible 1GC utilization if allergy to penicillin (except if cross allergy with cephalosporin or immediate hypersensitivity reaction).

Table 5
Antibiotic dosages^a.

Antibiotic	Skin and soft tissue infection	Osteoarticular infection
Amikacin	25–30 mg/kg/d	25–30 mg/kg/d
Amoxicillin	Oral: 1 g /8h if streptococcus IV: 50 à 100 mg/kg/d ^b	Oral: 2 à 3 g/8h ^c IV: 100 à 200 mg/kg/d
Amoxicillin acid clav.	Oral: 1 g/8h IV: 1–2 g/8h	NR
Aztreonam	1 g/8h	2 g/8h
Cefalexin	Oral: 1 g/8h	NR
Cefazoline	IV: 80–100 mg/kg/d	IV: 100 mg/kg/d
Cefepime	2 g/12 h	80 mg/kg/d (without exceeding 8 g/d)
Cefotaxime	50–100 mg/kg/d	100 mg/kg/d
Ceftriaxone	1 g/d	2 g/d
Ceftazidime	50–100 mg/kg/d	100 mg/kg/d
Ceftolozane-tazobactam	6 g/d	6 g/d
Ciprofloxacin	Oral: 500–750 mg /12 h IV: 400 mg/8–12 h	Oral: 500–750 mg /12 h IV: 400 mg/8–12 h
Clindamycin	Oral or IV: 600 mg/8h if weight < 100 kg 900 mg/8h if weight ≥ 100 kg	Oral or IV: 600 mg/8h if weight < 70 kg 900 mg/8h if weight ≥ 70 kg
Colistin	NR	9 MUI/d in 2 to 3 perfusions/d
Cotrimoxazole	Oral: 800/160 mg/8–12 h	IV or oral: 1600/320 mg/12 h
Daptomycin	IV: 6–8 mg/kg/d	IV: 10–12 mg/kg/d
Doxycycline and Minocycline	Oral or IV: 100 mg/12 h	Oral or IV: 100 mg/12 h
Ertapenem	1 g/d	1 g/d
Fosfomycin	NR	4 g/6h
Imipenem	500 mg/6–8 h	1 g/6–8 h
Levofloxacin	Oral or IV: 500–750 mg/d	Oral or IV: 500–1000 mg/d
Linezolid	Oral or IV: 600 mg/12 h	Oral or IV: 600 mg/12 h
Meropenem	1 g/8 h	2 g/8h
Oxacillin or cloxacillin	IV: 100 mg/kg/d	IV: 150 mg/kg/d
Piperacillin-tazobactam	12–16 g/d	16 g/d
Pristinamycin	Oral: 1 g/8h	NR
Rifampicine	NR	Oral or IV: 10 mg/kg/d
Tedizolid	Oral or IV: 200 mg/d	Oral or IV: 200 mg/d
Teicoplanin	IV: 8 mg/kg/d	IV: 12 mg/kg/d
Vancomycine	IV: 15–20 mg/kg/d	IV: 30 mg/kg/d

^a dosages to adapt to renal function (“GPR” tool recommended: <https://sitegpr.com/fr/>) and validated for patients with BMI < 30 kg/m²; to be adapted to patient weight in the event of obesity (utilize abxbmi.com (<https://abxbmi.com>));

^b 50 mg/kg/d if streptococcus; 100 mg/kg/d if other bacteria.

^c 3 g/8h if enterococcus. ^d00 mg/kg/d if streptococcus; 200 mg/kg/d if enterococcus.

The ESCMID guidelines [149] for treatment of GNB resistant to 3GC recommend imipenem- meropenem in bacteriemia by cases with severity factors while keeping open the option of treatment by ertapenem when there is no septic shock. For patients at low risk of non-severe infections, alternative treatments by piperacillin-tazobactam or amoxicillin-clavulanic acid can be proposed. Lastly, new molecules. (ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam, other new beta-lactams with beta-lactamase inhibitors) should be considered as antibiotics reserved for treatment of infections due to bacteria for which there are no alternatives.

In cases of 3GC-resistant Enterobacter infection leading to clinical and/or microbiological situations in which no classic alternative is possible, the French health authority (HAS) accords priority to carbapenems and suggests that ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam associations be conserved [150].

There do not exist sufficient data justifying the use of temocillin in this indication.

Table 6
Antibiotic therapy for GNB infections of the skin or soft tissues.

Microorganism	1st-choice antibiotic	Alternative if allergy or intolerance*	Oral relay
Enterobacterales	Amoxicillin-clavulanic acid oral or IV Cefotaxime IV or ceftriaxone IV or IM in case of resistance to amoxi-clav or non-severe allergy to penicillin	Ciprofloxacin or levofloxacin oral Or Cotrimoxazole PO	Ciprofloxacin or levofloxacin Or Cotrimoxazole
Enterobacterales resistant to 3GC	Meropenem or imipenem or Ertapenem Or Piperacillin-tazobactam IV if MIC ≤ 4 mg/l Or Cefepime IV if AmpC Enterobacterales without ESBL	Aztreonam IV Or Ciprofloxacin or levofloxacin oral Or Cotrimoxazole oral	Infectiology advice if resistance to fluoroquinolones or cotrimoxazole
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^{**}	Piperacillin-tazobactam IV Or Cefepime Or Ceftazidime Or Meropenem or imipenem (in case of resistance to the three above-mentioned antibiotics)	Ciprofloxacin oral Infectiology advice if resistance to ciprofloxacin	Ciprofloxacin Infectiology advice if resistance to ciprofloxacin
Other non-fermenting bacteria <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Aeromonas</i> spp.	Infectiology advice	Infectiology advice	Infectiology advice

* Possible utilization of cephalosporins in case of allergy to penicillin, except of cross allergy or immediate hypersensitivity reaction

** Active bitherapy on *P. aeruginosa* is not recommended except in the following situations: unfavourable evolution, specific resistance profile, non-drained or insufficiently drained infection, foreign material.

In the most recent ESCMID guidelines, tigecycline is not recommended for treatment of infections due to 3GC-resistant enterobacterales. Moreover, it has been recognized as inferior to ertapenem (with or without vancomycin) in treatment of soft tissue infections [145].

Meropenem and fosfomycin can be considered as alternatives in treatment of osteitis due to multiresistant *P. aeruginosa* [151,152].

3.2.7. Role of the “new antibiotics”

- **New antibiotics acting against Gram-positive bacteria (GPB)** (including methicillin-resistant staphylococci)

The new antibiotics active against Gram-positive bacteria considered in this chapter have obtained market authorization (MA) in France over the course of the last ten years as means of treatment, especially or exclusively, for infections of the skin and the soft tissues They are: dalbavancin, oritavancin, tedizolid, delafloxacin ceftaroline and ceftobiprole.

Q46. What is the role of the new antibiotics acting against Gram-positive bacteria in DFI treatment?

Rationale.

Dalbavancin, oritavancin, ceftaroline, ceftobiprole and delafloxacin are options when the molecules recommended as first options or as relays are not active in vitro or accessible or utilizable, often because of

Table 7

Antibiotic therapy for GNB osteoarticular infections.

Microorganism	1st-choice antibiotic	Alternative if allergy or intolerance*	Oral relay
Sensitive enterobacterales	Cefotaxime IV or ceftriaxone IV or IM	Ciprofloxacin or levofloxacin oral Or Cotrimoxazole PO	Ciprofloxacin or levofloxacin Or Cotrimoxazole Infectiology advice if resistance to fluoroquinolones or au cotrimoxazole
Enterobacterales resistant to 3GC	Cefepime if AmpC Enterobacterales without ESBL Or piperacillin-tazobactam if MIC $\leq$ 4 mg/l Or meropenem or imipenem (if resistance to the two above-mentioned antibiotics)	Ciprofloxacin or levofloxacin PO oral Or Cotrimoxazole oral Or Aztreonam Infectiology advice if resistance to the above-mentioned antibiotics	Ciprofloxacin or levofloxacin Ou Cotrimoxazole Infectiology advice if resistance to fluoroquinolones or cotrimoxazole
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> **	Piperacillin-tazobactam Or Cefepime Or Ceftazidime *** Or after infectiology advice and if resistance to the three above-mentioned antibiotics: Meropenem or imipenem Ceftolozane-tazobactam colimycin IV, fosfomycin IV, amikacin IV	Ciprofloxacin IV or oral Infectiology advice if resistance to fluoroquinolones	Infectiology advice
Other non-fermenting bacteria <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Aeromonas</i> spp.	Infectiology advice	Infectiology advice	Infectiology advice

* Possible utilization of cephalosporins in case of allergy to penicillin, expect in cases of cross allergy or immediate hypersensitivity.

** Active bitherapy on *P. aeruginosa* is not recommended except in the following situations: adverse developments, specific resistance profile, non-drained or insufficiently drained infection, foreign material.*** For multiresistant *P. aeruginosa* infections, infectiology advice is recommended. According to the antibiogram results: as 1st-line treatment, meropenem or imipenem, as 2nd-line treatment, ceftolozane-tazobactam. In case of treatment with polymyxins, aminoglycosides or fosfomycin, an association with two in vitro active drugs is recommended. No advice for or against specific combinations can be given.

R 46. It is not recommended, with the exception of tedizolid, to use the new molecules active against Gram-positive bacteria as first-line DFI treatment.

intolerance. The prescription must contain the advice of an anti-biotherapy expert and can be considered during multidisciplinary discussion.

- The data on dalbavancin.

Due to its long half-life, dalbavancin can be delivered in a single infusion as treatment for infections of the skin and the soft tissues, and it can be proposed in a therapeutic schema limited to two infusions (D1-D14) of 1500 mg apiece, for treatment of osteoarticular infections.

As of now, the only official indication is for treatment of acute bacterial infections of the skin and the soft tissues. In the studies having led to the awarding of MA, "infections consisting in ulceration of a diabetic foot" were a non-inclusion criteria [153]. Several studies on diversified bone or osteoarticular infection, most of them observational, showed dalbavancin to be as effective as the reference molecules [154,155]. Two studies on Gram-positive bacterial strains derived from DFI highlighted very good in vitro dalbavancin activity [156,157]. The clinical effectiveness of dalbavancin in DFI treatment was confirmed in a recent, non-comparative study involving 23 patients (recovery rate of 90% at three months) [158].

- The data on oritavancin.

While oritavancin possesses an activity spectrum similar to that of dalbavancin, its half-life is shorter (approximately 10 days).

Up until now, this molecule has been officially indicated only for treatment of acute bacterial infections of the skin and soft tissues. In the studies having led to MA, "diabetic foot infection" was a non-inclusion criteria [159,160]. As regards osteoarticular infections other than

DFO, the results of non-randomized clinical studies highlighted a cure rate reaching 90% (and exceeding 90%, in cases of osteitis) [161,162].

There have been no studies specifically dedicated to oritavancin in DPI treatment.

- The data on tedizolid

Tedizolid acts on Gram-positive bacteria in a way similar to that of linezolid. It is on the list of 1st-line antibiotics for treatment of MR staphylococcus diabetic foot infections (with or without osteitis) As of now, the only official indication is for treatment of acute bacterial infections of the skin and soft tissues. In the studies leading to MA, "diabetic foot infection" was a non-inclusion criteria [163]. However, data from studies focusing specifically on DFI have shown that in these patients, soft tissue concentrations are compatible [164,165].

As regards osteoarticular infections, clinical data indicate good tolerance during treatments lasting up to 12 weeks and effectiveness equivalent to that of the reference antibiotics, including those used in DFO [166,167].

- The data on delafloxacin

This is a recent fluoroquinolone of which the spectrum includes MR staphylococci (*S. aureus* and CNS) and numerous anaerobic microorganisms.

As of now, the only official indication is for treatment of acute bacterial infections of the skin and soft tissues. In the studies leading to MA, DFI was a non-inclusion criteria [168,169]. Complementary data on bone concentrations are still lacking. That said, good in vitro activity has been observed in the aerobic bacteria responsible for DFI [170].

Given the extension of its spectrum, which includes practically all of the bacteria implicated in DFI and DFO, this antibiotic would seem to be an interesting candidate for treatment of this type of infection, which is often multi-microbial.

- The data on ceftaroline

In addition to Gram-negative anaerobic microorganisms and

P. aeruginosa, ceftaroline presents very good in vitro activity against the bacteria responsible for DFI [171].

Infections of the skin and soft tissue are among the indications corresponding to the MA awarded. In the primary studies leading to MA, DFI was apparently not excluded. However, patients with this type of infection were not singled out in the results [172,173].

In a non-comparative, retrospective, multicenter study including 201 patients presenting with DFI without osteitis, the clinical success rate was 81%. [174].

- The data on ceftobiprole

The indication given in MA was treatment of nosocomial and community-acquired pneumopathy (except for VAP).

With the exception of Gram-negative anaerobic microorganisms, ceftobiprole presents good in vitro activity against the bacteria responsible for DFI, including *P. aeruginosa* [175].

There have been no clinical studies specifically focused on ceftobiprole in DFI treatment.

New antibiotics acting against gram-negative bacilli

Q47. What is the role of the new beta-lactams (ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam, meropenem-vaborbactam, imipeneme-relebactam, cefiderocol) in the treatment of DFI caused by Gram-negative bacilli (GNB)?

Rationale.

There are presently very few data in the literature on the effectiveness of ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipeneme-cilastatine-relebactam or cefiderocol in DFI treatment. These new molecules nevertheless show good in vitro activity against the multiresistant Gram-negative bacilli responsible for DFI, rendering them interesting in bacteriological therapeutic dead ends. The 2019 HAS guidelines argue in favor of reasoned and documented utilization so as to conserve their effectiveness and due to their high cost [150]. Prescription shall need to be validated by a multidisciplinary team including an antibiotherapy expert.

3.2.8. Duration of antibiotic therapy in situations not involving amputation

Antibiotic durations for cases of DFI and DFO are summarized in Table 8.

Q48. What is the duration of antibiotic therapy for DFI treated without amputation?

Rationale.

In 2012, the IDSA recommended duration of seven to 14 days in the event of simple infection, and of 14 to 21 days for moderate to severe forms; duration is to be adapted to resolution of the clinical signs of infection, without waiting for complete scarring of the wound [133]. The IWGDF guidelines likewise recommend seven to 14 days of treatment, which can be prolonged to three or four weeks if the infection evolves more slowly than expected or in the event of severe arteriopathy [1]. If there is no improvement, additionally prolonged antibiotic treatment serves no purpose, and it is preferable to try to determine the reasons for failure (c.f. R51). This attitude is particularly advisable insofar as no correlation has been found between antibiotherapy duration and risk of infection recurrence [134].

In the pilot study by Pham *et al* evaluating, in patients having undergone debridement of infected tissues, 10-day versus 2-day antibiotherapy, the clinical remission rate at two months was comparable between the two groups (10 days: 27/35, 77%; 20 days: 22/31, 71%; p =

Table 8
Antibiotherapy duration.

	Infection of the skin and soft tissues (DFI)	Osteitis (DFO) Without preliminary surgical treatment	After partial surgical treatment (residual osteitis)	After complete amputation
Antibiotherapy duration	Grade 2 infection: 7 days Grade 3 or 4 infection: 10 days ^{a,b}	6 weeks	3 weeks	5 days ^c

^a After excision of necrosis zones.

^b Without clinical improvement after 10 days, antibiotic therapy can be prolonged (maximum total duration: 14 days).

^c In the absence of signs of skin or soft tissue infection; if not, 7 to 14 days, according to evolution (c.f., skin and soft tissue infection).

R48. It is recommended in the event of DFI without associated DFO and treated without amputation to adapt antibiotic therapy duration to the initial stage of infection and to appraisal of clinical response at the 7th day of treatment.

- Grade 2 infection: 7 days
- Grade 3 or grade 4 infection: 10 days after excision of necrotic zones, drainage of an abscess and favorable clinical response at D7. In the absence of significant clinical response at D7, and after having ruled out other plausible causes of failure (unsuitable antibiotic therapy, inadequate detersion, arterial ischemia...), antibiotic therapy is to be pursued for a total of 14 days.

0.57) [176]. The authors also observed that 20% of the relapses were associated with unrecognized DFO.

Q49. What is the duration of antibiotic therapy for DFO treated without amputation?

Rationale.

There exist no data indicating that antibiotherapy lasting more than six weeks is necessary in the event of exclusively medically treated osteitis [177]. A 2015 French randomized multicenter study including 40 patients [178] highlighted an identical cure rate after six or 12 weeks of antibiotherapy, without associated surgical treatment. However, the proportion of adverse gastro-intestinal effects was significantly higher in the group having undergone 12 weeks of treatment. In some cases, four weeks could be sufficient, especially when the clinical course is rapidly favorable. In cases of bone resection, antibiotherapy could be shortened to three weeks. Following partial bone resection, the randomized study by Gariani *et al.* highlighted a lack of significant difference in osteitis remission rates between the 44 patients having been administered antibiotics for three weeks, and the 49 having undergone the same type of treatment for six weeks [179]. These findings were confirmed in the intermediate analysis in the study by Wabel *et al.* (the definitive results are expected soon) [180]. Treatment durations after amputation, when perioperative biopsy culture is positive, are indicated in R45.

R47. It is not recommended to use the new molecules acting against GNB as first-line treatment of DFI due to these bacteria.

R49. It is recommended, in cases not involving amputation, to treat DFO for six weeks in the absence of associated surgical treatment, and for three weeks following partial surgical treatment.

3.3. Monitoring of patients with DFI

Q50. How can DFI patients be monitored?

Rationale.

The clinical criteria for healing of skin infection are absence of fever, absence of local inflammation, scarring, and reduction of the area of the wound, absence of wound discharge, and absence of new wound. There exists no biological or radiological criteria of cure [181]. Absence of recurrence at one year and discontinuation of antibiotic therapy characterize remission in cases of bone infection.

Q51. What is the role of complementary examinations in the monitoring of DFI patients?

Rationale.

A post-hoc analysis of two randomized trials comparing different durations of DFI treatment evaluated CRP variations from the beginning through the end of antibiotic therapy according to cure (or non-cure) of the infection [181]. Among the 159 documented infectious episodes, 122 (77%) were cured, and 37 (23%) were not, following a median 53 days of antibiotic treatment. There was no significant difference between CRP values at the end of treatment or in the ratio CRP on initiation/CRP at the end of treatment between the patients who were cured and those who were not.

Some teams have used white blood scan (WBS) to evaluate healing at the end of antibiotic therapy. Studies on small populations have shown good negative predictive value but poor positive predictive value, and interpretation of the findings necessitates the presence of an experienced nuclear medicine specialist [182-185].

Q52. What are the actions to undertake to prevent DFI recurrence?

Rationale.

The risk factors for failed DFI treatment are: osteitis, non-compliance with antibiotic therapy, poor glycemic control, poor vascularization of the lower extremity, absence of surgical management, non-offloading of the diabetic foot, and smoking.

The risk of recurrent ulcer of the diabetic foot is estimated at 40%, 60% et 65% in the year after, three years after, and five years after wound closure. Predictive elements for recurrence are: arteriopathy of the lower extremities, peripheral neuropathy, glycemic imbalance, poor footwear, absence of therapeutic education, and plantar location of the wound [134,186-188].

3.4. Version française

3.4.1. Introduction

En mars 2020, l'International Working Group on The Diabetic Foot (IWGDF) a publié une actualisation des ses recommandation de 2015 sur la prévention et la prise en charge des complications du pied diabétique, incluant des recommandations basées sur des hauts niveaux de preuve ou des opinions d'expert sur le diagnostic et le traitement des infections du pied diabétique [1]. Suite à cette publication, la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) a souhaité actualiser ses propres recommandations sur ce sujet, qui dataient de 2006, en précisant notamment les modalités du diagnostic microbiologique et du traitement antibiotique (antibiothérapies de 1^{re} et 2^e ligne, modalités du relais oral, durée).

Les recommandations présentées ici ont été établies par l'ensemble des personnes signataires de ce document, sur la base des recommandations 2020 de l'IWGDF et d'une recherche bibliographique. Le texte

R50. It is recommended to ensure clinical follow-up of DFI by monitoring the local aspect until complete scarring of the wound and during the two months subsequent to scarring.

R51. It is not recommended, in the event of favorable clinical progression, to carry out biological imagery examinations to monitor DFI.

R52. It is recommended to proceed as follows so as to lower the risk of DFI recurrence:

- Opening of specialized centers and clinician training.
- Reiterated education.
- Patient self-management by foot temperature surveillance; taking the temperature with an infrared thermometer, for each foot in precise zones (hallux valgus, metatarsal-phalangeal 1-3-5, midfoot and heel) can monitor the development of local inflammation. In the event of a difference $>2.2^{\circ}\text{C}$ with regard to the contralateral foot for two consecutive days, it is advisable to rest the foot and contact a care center.
- Adapting footwear relieving plantar pressures.
- Use of pressure sensors or pressure platform to detect zones subjected to repetitive stress.
- Patient adherence to care protocols.
- Surveillance every one to three months

des recommandations a été soumis à un groupe multidisciplinaire de relecture avant son approbation finale.

3.4.2. Matériel et méthode

La méthode utilisée pour l'élaboration de ces recommandations est la méthode des « Recommandations pour la pratique clinique » proposée par la Haute Autorité de Santé (HAS) française.

Le chapitre spécifique sur les infections du pied diabétique issu des recommandations 2019 de l'IWGDF a été étudié et, après l'accord de l'IWGDF, les recommandations ont été reprises telles quelles ou après modifications selon qu'elles correspondaient ou non aux données et aux bonnes pratiques nationales.

Notamment la classification proposée par l'IWGDF pour définir l'infection et sa gravité (grades 1 à 4) a été reprise et sera utilisée ici (Tableau 1).

La littérature publiée depuis 2018 a également été évaluée à partir de mots-clés spécifiques : diabetic foot infection, diabetic foot ulcer, diabetic foot osteomyelitis.

Les recommandations proposées ici sont plus spécifiquement centrées sur la prise en charge **infectiologique** de ce type d'infection, tout en rappelant que ce type d'infection nécessite une prise en charge pluridisciplinaire.

En conséquence, le groupe de travail français était composé de 9 experts en infectiologie représentant la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), d'un expert en microbiologie représentant la Société Française de Microbiologie (SFM) et d'un expert en diabétologie représentant la Société Francophone du Diabète (SFD). Les membres du groupe de travail se sont réunis 7 fois, soit en présentiel, soit en visioconférence. Les recommandations présentées au groupe de relecture ont été approuvées par l'ensemble des membres du groupe de travail. Le comité de relecture sollicité, composé de membres de diverses sociétés savantes (SPILF, SFM, SFD, Collège National des Généralistes Enseignants, Société Française de Médecine Vasculaire, Société de Chirurgie Vasculaire et Endovasculaire de Langue Française, Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique), a évalué les recommandations à l'aide d'une échelle de cotation (graduée de 1 à 9). Toutes les recommandations ayant obtenu une note inférieure à 7 ont fait l'objet d'une réévaluation.

4. Recommandations

4.1. Quels sont les éléments du diagnostic d'une infection de plaie du pied chez un patient diabétique (IPPPD)? (Adapté de l'IWGDF 2019)

4.1.1. Physiopathologie des IPPPD

La connaissance des éléments fondamentaux de la physiopathologie des IPPPD permet de mieux appréhender le diagnostic et la prise en charge.

Ces éléments sont :

- l'immunopathie, la neuropathie et l'artériopathie du diabétique ;
- l'absence de mise en décharge de la plaie ;
- la chronicité de la lésion ;
- l'anatomie du pied ;
- les facteurs de l'hôte ;
- la virulence bactérienne ;
- l'organisation en biofilm et la notion de pathogroupes.

* Physiopathologie de la plaie:

On estime que 15 à 25 % des patients diabétiques développeront une ulcération du pied au cours de leur vie [2]. Les patients diabétiques faisant plus d'infections que la population générale [3], leurs plaies sont très fréquemment infectées (25 à 70 %) [4] avec une atteinte osseuse dans 20 à 60 % des plaies du pied en cas d'hospitalisation pour infection [5,6].

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de cette plaie correspondent à une triopathie induite par le diabète sucré :

- L'immunopathie diabétique ;
- La neuropathie diabétique est à l'origine de déformations du pied souvent associées à des appuis anormaux [6]. Au niveau sensitif, une des évolutions de l'hyperglycémie est l'inhibition de la nociception et de la perception de la douleur [7]. Enfin, au niveau autonome, des hypersudations sont fréquentes dans cette population, favorisant la macération du pied et contribuant à augmenter le risque de survenue d'une infection de la plaie créée [8]. Quelle que soit la cause première, la cicatrisation de l'ulcère est empêchée si le patient continue de marcher sur son pied insensible. La mise en décharge est un élément essentiel pour éviter l'évolution vers l'infection [6] ;
- L'artériopathie diabétique constitue un facteur de risque important pour l'apparition d'une plaie, avec un risque 5,5 fois plus élevé [9]. Elle est également un facteur de risque de mauvaise cicatrisation et d'infection de cette plaie [10-13] avec un effet péjoratif sur l'évolution de l'infection [12,14,15], notamment l'amputation du membre inférieur [6]. L'ischémie augmente également la gravité de l'infection en raison d'un mauvais apport d'oxygène et de nutriments dans la plaie infectée et d'une mauvaise pénétration des antibiotiques dans les tissus [16].

D'autres mécanismes sont impliqués :

- Les caractéristiques anatomiques du pied, avec sa division en plusieurs loges séparées mais communicantes, participent à la physiopathologie des plaies [17] et augmente la sévérité du processus infectieux en favorisant la propagation de l'infection et en aggravant les lésions tissulaires ;
- D'autres facteurs liés à l'hôte doivent être également pris en compte car ils sont susceptibles d'affecter la cicatrisation de la plaie, tels qu'une néphropathie au stade terminal, un œdème local, une malnutrition, un mauvais équilibre glycémique ou des problèmes psycho-sociaux [6,18,19].

* Physiopathologie de l'infection de la plaie :

La plupart des plaies infectées du pied sont superficielles dans un

premier temps mais les micro-organismes peuvent diffuser par contiguïté aux tissus sous-cutanés, comme les fascias, les tendons, les muscles, les articulations et les os. Sous l'effet de la réponse inflammatoire induite par l'infection, la pression qui s'exerce dans une loge peut dépasser la pression capillaire, conduisant à une nécrose ischémique des tissus puis à une infection progressive [20,21]. Les tendons présents dans les loges facilitent la diffusion proximale de l'infection, qui progresse habituellement de zones à forte pression vers des zones à moindre pression.

- Des facteurs de virulence bactérienne jouent un rôle essentiel dans ces infections complexes [22,23].
- L'organisation en biofilm bactérien est également essentielle pour la chronicité de la plaie [22,24]. Les pathogroupes sont responsables de la chronicité de l'infection et du retard de la cicatrisation [24-26] en particulier la présence de certaines communautés bactériennes aux stades initiaux [27].

Pour les cliniciens, la principale difficulté est de faire la distinction entre bactéries infectantes et colonisantes, puisque toutes les bactéries, commensales ou pathogènes participent à la chronicité de la lésion. La deuxième conséquence est l'organisation en biofilm qu'il est nécessaire de combattre pour rompre les interactions entre toutes les bactéries. Une mauvaise identification peut conduire à des prescriptions d'antibiotiques inappropriées pouvant contribuer à l'émergence de bactéries multirésistantes [28].

Q1. Quels sont les éléments à prendre en compte dans la prise en charge d'une IPPPD?

4.1.2. Le diagnostic clinique

Q2- Quels sont les éléments cliniques évocateurs d'une IPPPD?

Argumentaire.

L'infection du pied chez une personne vivant avec un diabète sucré constitue une menace sérieuse pour le pied et le membre affectés et doit être évaluée et traitée rapidement. Tous les ulcères étant colonisés par des pathogènes potentiels, l'infection doit être diagnostiquée sur des éléments d'ordre clinique. Cependant, les manifestations inflammatoires locales peuvent être atténuées en cas de neuropathie et/ou d'ischémie, de même que la douleur, la fièvre ou l'hyperleucocytose, souvent absents en cas d'infection modérée ou chronique. L'infection peut concerner toute partie du pied, pas seulement une plaie ou un ulcère.

Les autres causes d'inflammation de la peau doivent être éliminées (traumatisme, goutte, neuro-ostéo-arthropathie de Charcot en phase aiguë, fracture, thrombose ou stase veineuse) [1].

Q3- Quels sont les éléments cliniques qui doivent faire évoquer une infection ostéo-articulaire (OPPD) devant une plaie du pied

R1 : Il est recommandé de prendre en charge une IPPPD de manière pluridisciplinaire en prenant en compte l'état du patient dans sa globalité et en intégrant ainsi toutes les interventions nécessaires à la guérison de l'infection. Celles-ci peuvent inclure :

- le contrôle glycémique ;
- la revascularisation ;
- la mise en décharge de la plaie ;
- le débridement optimal de la plaie ;
- la prise en charge de la douleur ;
- le maintien d'un apport nutritionnel suffisant ;
- la prévention du risque thrombo-embolique ;
- l'évaluation du statut vaccinal antitétanique.

R2. Il est recommandé d'utiliser les signes évocateurs suivants pour poser le diagnostic d'IPPPD :

- Œdème local ou induration ;
- Érythème > 0,5 cm autour des limites de la plaie ;
- Sensibilité ou douleur locale ;
- Augmentation de la chaleur locale ;
- Présence de pus.

La présence d'au moins 2 signes définit l'infection de la plaie.

chez un patient diabétique ?

Argumentaire.

L'extension de l'infection d'un ulcère du pied aux structures ostéo-articulaires sous-jacentes constituant l'ostéite ou ostéo-arthrite du pied chez un patient diabétique (OPPD) est fréquente (de 20 à 60 % des cas) et la prise en charge est distincte de celle des infections de la peau et des tissus mous [29,30]. L'OPPD est associée à une prolongation de la durée des traitements anti-infectieux et une augmentation majeure du risque d'amputation [31,32].

Le diagnostic de l'OPPD ne dispose pas actuellement d'une définition consensuelle [33].

Les caractéristiques de l'ulcère (surface et profondeur) et l'absence de cicatrisation malgré une prise en charge adaptée (décharge de la plaie, pansements) et l'absence d'ischémie augmentent la probabilité d'une OPPD sous-jacente [34]. L'existence d'un orteil inflammatoire dans les suites d'une plaie réalisant le classique « orteil en saucisse » est très évocateur d'une OPPD [35]. L'exploration de la plaie à l'aide d'une sonde métallique stérile (recherche du contact osseux positif correspondant à un contact dur et crissant) réalisant le test du contact osseux « rugueux » est généralement considéré comme le meilleur élément d'ordre clinique bien que ses performances diagnostiques soient affectées par l'expérimentation du clinicien, la prévalence de l'OPPD dans la population étudiée, la localisation et l'origine de l'atteinte osseuse [36,37]. En présence d'ulcères infectés, un contact osseux positif est très évocateur d'une ostéomyélite, mais un test négatif ne l'exclut pas ; en cas d'ulcère sans signe clinique d'infection, un test positif ne signe pas l'ostéite alors qu'un test négatif devrait exclure une infection osseuse [38]. La combinaison du contact osseux avec les données de la radiographie standard face-profil du pied améliore la sensibilité et la spécificité du diagnostic de l'OPPD [39,40]. L'OPPD doit également être envisagée en cas d'exposition osseuse ou l'issue au travers de la plaie de fragments osseux. L'absence de signe local d'inflammation ne permet pas d'éliminer le diagnostic d'OPPD [30].

Q4. Existe-t-il une classification à utiliser en pratique pour définir la gravité de l'IPPPD?

R4. Il est recommandé de discuter une hospitalisation en présence d'au moins un des éléments suivants (d'après les recommandations IWGDF 2019):

R3 : Il est recommandé d'évoquer une OPPD devant au moins un des éléments suivants :

- Plaie chronique (évoluant depuis plus d'un mois malgré la décharge et les soins de la plaie et en l'absence d'ischémie du membre) et surface > 2 cm² et/ou profondeur > 3 mm ;
- Orteil en « saucisse » (aspect inflammatoire) ;
- Test du contact osseux « rugueux » positif ;
- Exposition osseuse au travers de la plaie et/ou élimination de fragments osseux.

■ Signes de gravité nécessitant une hospitalisation

- o Type de plaie : plaie s'étendant aux tissus sous-cutanés (fascia, tendon, articulation, os*), dermo-hypodermite rapidement progressive, suspicion de collection intra-tissulaire, bulles dermiques, crépitation à la palpation, coloration suspecte (taches chamois ou bleuâtres d'aspect ecchymotique ou purpuriques), nécrose, apparition d'une anesthésie ou d'une douleur localisée ;
- o Signes généraux : Fièvre > 38°C, qSOFA** ≥ 2 ;
- o Biologie : leucocytes > 12 G/L ou < 4 G/L, déséquilibre glycémique, acidose métabolique, insuffisance rénale aiguë ou aggravation d'une insuffisance rénale chronique, anomalies hydro-électrolytiques.

■ Facteurs de risque d'évolution défavorable

- o Présence d'un matériel étranger d'origine traumatique ou post-chirurgical ;
 - o Plaie punctiforme ;
 - o Artérite (macro-angiopathie) des membres inférieurs ;
 - o Lymphœdème chronique ;
 - o Immunodépression induite ou acquise.
- #### ■ Autres
- o Recours à des explorations complémentaires indisponibles ou difficiles à organiser en médecine de ville ;
 - o Indication à un geste chirurgical (drainage, parage, revascularisation, etc.) ;
 - o Incapacité ou refus du patient de suivre son traitement hors hospitalisation ;
 - o Échec de traitement.

*L'atteinte osseuse en tant que telle n'est pas une indication à l'hospitalisation en l'absence des autres situations décrites dans cette liste.

**qSOFA (évaluation rapide du score Sepsis-related Organ Failure Assessment): comprenant 3 critères : pression artérielle systémique ≤ 100 mmHg, altération mentale, fréquence respiratoire ≥ 22/mn.

Argumentaire.

Recommandations de l'IWGDF [1].

4.1.3. Le diagnostic biologique

Q5. Quels sont les examens biologiques utiles au diagnostic d'une IPPPD?

Argumentaire.

Le diagnostic d'une IPPPD est avant tout clinique. La majorité des études disponibles sur le sujet a évalué les performances du dosage des leucocytes, de la vitesse de sédimentation (VS), de la protéine C réactive (CRP) ou de la procalcitonine (PCT) en les comparant à la classification IDSA/IWGDF. Les résultats discordants soulignés dans ces études peuvent être dus à la sévérité de l'infection chez les patients inclus et à l'utilisation d'une antibiothérapie préalable, paramètres qui n'étaient pas clairement définis [1]. La détermination du taux de leucocytes et/ou de polynucléaires neutrophiles n'est pas utile au diagnostic d'infection car ces taux sont normaux dans plus de la moitié des cas. Cependant la mesure du taux de leucocytes (ou celle du pourcentage de formes immatures) est utilisée dans la classification de grade 4 de l'IWGDF et peut donc être prescrite dans ce cadre-là [1]. La CRP et la PCT ont montré de

R5. Il est recommandé d'utiliser la CRP dans les situations où un biomarqueur sérique est jugé utile pour le diagnostic d'IPPPD.

meilleures performances que le dosage des leucocytes ou de la VS [41,42]. La CRP pouvant être également utilisée comme outil de suivi de l'évolution de l'infection, elle peut être mesurée à la phase initiale du diagnostic pour obtenir une valeur de base. Certaines études ont évalué l'utilisation de combinaisons de ces marqueurs inflammatoires, mais aucune n'a montré de résultats concluants, les seuils très variables entre les études rendant les résultats difficiles à interpréter [43,44].

Q6. Quels sont les examens biologiques utiles au diagnostic d'OPPD?

Argumentaire.

Les biomarqueurs sériques inflammatoires ne peuvent pas à eux seuls permettre le diagnostic d'OPPD. Dans la littérature, en cas de suspicion d'ostéomyélite, un test du contact osseux « rugueux » et des anomalies radiographiques sont les éléments clés du diagnostic. Une combinaison de marqueurs biologiques (plutôt VS ou CRP et/ou PCT), peut être un élément d'appoint [1]. La VS apparaît comme le meilleur marqueur dans la littérature mais n'est plus utilisée seule en pratique [42-44].

4.1.4. Le diagnostic microbiologique des IPPPD

*L'écologie des IPPPD s'établit ainsi [45] :

- Une prédominance de bactéries aérobies à Gram positif. Parmi celles-ci, *Staphylococcus aureus* est la bactérie la plus souvent mise en évidence [46]. Les streptocoques beta-hémolytiques sont également fréquents, le plus souvent dans le cadre d'infections polymicrobiennes [47]. Cette prédominance des bactéries à Gram positif n'est cependant pas universelle et ne concerne essentiellement que les pays occidentaux [1,46]. D'autres bactéries à Gram positif appartenant au microbiote cutané sont fréquemment isolées par exemple les staphylocoques à coagulase négative ou les corynébactéries. Elles ne sont pas pathogènes et ne doivent pas être traitées à l'exception de certaines espèces de staphylocoques (notamment *Staphylococcus lugdunensis*) [48]. Des complications infectieuses par corynébactéries secondaires à des plaies du pied ont également été identifiées [49,50]. Enfin, les entérocoques sont souvent isolés mais leur rôle pathogène est faible [51].
- Au sein des bacilles aérobies à Gram négatif, la majorité des espèces bactériennes appartiennent à la famille des enterobacterales et se rencontrent généralement lors d'infections chroniques ou déjà traitées, en particulier chez des patients ayant déjà reçu des traitements anti-staphylococciques [45,52-54]. *Pseudomonas aeruginosa* est également une espèce fréquemment isolée de plaies du pied [55]. Son rôle pathogène est cependant à discuter surtout lorsque cette bactérie est à la surface de la plaie [1].
- Les bactéries anaérobies strictes, sont composées majoritairement de cocci à Gram positif (*Cutibacterium* sp., *Finegoldia* sp.) et de bacilles à Gram négatif (*Prevotella* spp, *Bacteroides* spp). Elles sont souvent associées à des bactéries aérobies [4,52-54]. Les bactéries à Gram positif anaérobies strictes sont généralement présentes dans des plaies plus superficielles que celles à Gram négatif anaérobies qui sont associées à une nécrose ischémique [56].
- Les champignons en particulier les *Candida* sp. ne sont pas rares [57]. Leur présence est associée à un mauvais pronostic de la plaie et à un retard de cicatrisation [58].
- A noter que la majorité des infections des pieds diabétiques (tissulaires ou osseuses) sont polymicrobiennes [45,52-54].

R6. Il n'est pas recommandé d'utiliser un biomarqueur sérique dans le diagnostic d'une OPPD.

*L'isolement de bactéries multirésistantes nécessite des mesures d'hygiène adaptées mais n'est pas synonyme de virulence accrue [59-62].

Une approche multidisciplinaire, avec des protocoles pour les prélèvements et l'antibiothérapie, associée à la prise en charge en ambulatoire des patients, a un impact direct sur la diminution de la prévalence des bactéries multirésistantes [63].

Q7. Quand réaliser des prélèvements locaux à visée microbiologique devant une plaie du pied chez un patient diabétique?

Q8. Faut-il réaliser des hémocultures en cas d'IPPPD?

Q9. Faut-il inoculer les échantillons liquides prélevés localement dans des flacons d'hémoculture en cas d'IPPPD?

Q10. Peut-on réaliser des prélèvements locaux par écouvillonnage superficiel de la plaie en cas de suspicion d'IPPPD?

Q11. Y-a-t-il des gestes locaux préalables à la réalisation d'un prélèvement à visée microbiologique?

Q12. Quelle technique de prélèvement doit être réalisé en cas d'infection superficielle de plaie?

Q13. Quelle technique de prélèvement doit être réalisé en cas d'infection profonde de plaie?

Q14. Quel type de prélèvement faut-il réaliser en présence d'une collection cutanée ou sous-cutanée?

Q15. Quel type de prélèvement faut-il réaliser pour confirmer le diagnostic d'OPPD?

Q16. Que proposer en cas de résultats microbiologiques négatifs?

Q17. Quelles sont les règles à suivre pour encadrer l'acheminement des prélèvements?

Q18. Quelle est la place des techniques de biologie moléculaire?

Argumentaire.

Les plaies sans signes cliniques (locaux ou généraux) d'infection (grade 1 de l'IWGDF) ne doivent pas être prélevées [1,64]. Il n'existe pas de consensus sur la meilleure technique de prélèvement à mettre en œuvre faute d'études suffisantes.

Les échantillons ne doivent pas être inoculés dans des flacons d'hémoculture en raison de la présence du microbiote cutané commensal non pathogène [64].

L'écouvillonnage superficiel de la plaie est une technique à éviter.

*Les prélèvements microbiologiques:

La Fig. 1 présente les différentes méthodes à réaliser en fonction du type de plaie.

Le débridement est une étape préalable obligatoire et indispensable avant tout prélèvement.

Il peut être :

- chirurgical (méthode de référence), fait au bloc opératoire, à visée diagnostique (exploration des différents compartiments du pied), pronostique (réalisation de prélèvements bactériologiques fiables), thérapeutique (exérèse des tissus nécrosés et réduction de l'inoculum bactérien) et préventive (correction des déformations du pied) ;

- ou mécanique, au lit du malade, au moyen d'un scalpel ou d'une curette stérile.

Ensuite, un nettoyage doit être réalisé avec de la gaze imbibée de sérum physiologique stérile.

- Prélèvements en cas d'infection des parties molles [64] :

R7. Il est recommandé de réaliser des prélèvements à visée microbiologique, uniquement en présence de signes cliniques évocateurs d'une infection de plaie.

R8. Il est recommandé de réaliser des hémocultures dans le grade 4.

R9. Il n'est pas recommandé d'inoculer les échantillons liquides dans des flacons d'hémoculture.

R10. Il n'est pas recommandé de réaliser des prélèvements par écouvillonnage superficiel de la plaie.

R11. Il est recommandé de réaliser un débridement avant tout prélèvement à visée microbiologique.

R12. Il est recommandé d'effectuer un curetage-écouvillonnage en cas d'infection superficielle de plaie.

R13. Il est recommandé de réaliser une biopsie tissulaire sur le versant cutané des berges de la plaie (punch à biopsie type Truocut®) en cas d'infection profonde de plaie.

R14. Il est recommandé de réaliser une aspiration à l'aide d'une aiguille fine ou d'un cathéter long en présence d'une collection cutanée ou sous-cutanée.

R15. Il est recommandé d'effectuer une biopsie osseuse pour confirmer le diagnostic d'OPPD La biopsie doit être réalisée après une fenêtre thérapeutique de 15 jours minimum si une antibiothérapie a été instaurée préalablement.

R16 Il est recommandé de discuter collégialement avant de proposer de nouveaux prélèvements en cas de résultats microbiologiques négatifs.

R17. Il est recommandé de respecter les conditions pré-analytiques des prélèvements, à savoir:

- transmettre les échantillons le plus rapidement possible au laboratoire à température ambiante dans des milieux de transport adaptés ou dans un délai maximum de 2h en l'absence d'utilisation de milieu de transport ;
- communiquer des renseignements cliniques et d'anamnèse précis au microbiologiste pour analyser les prélèvements et interpréter correctement les résultats ;
- protocoliser (fiche standardisée) la phase pré-analytique des prélèvements (techniques de prélèvements, circuits d'acheminement).

R18. Il n'est pas recommandé d'utiliser, en première intention, des techniques de biologie moléculaire pour identifier des pathogènes à partir des prélèvements réalisés.

- En cas de plaies profondes (derme, hypoderme, fascia) :

*La *biopsie tissulaire* (punch à biopsie, Truocut®) est la méthode à privilégier.

*L'*aspiration à l'aiguille fine ou au cathéter long* permet de prélever les infections collectées. La ponction est effectuée au travers d'une zone saine désinfectée au préalable. Si aucun liquide n'est aspiré, 1 à 2 mL de sérum physiologique sont injectés et aspirés à l'aide d'une seconde aiguille.

*Le *curetage - écouvillonnage profond de l'ulcère (alternative à la biopsie)* permet de prélever du tissu par grattage de la base de l'ulcère avec une curette stérile.

■ Prélèvements à réaliser en cas d'ostéite [65]

La biopsie osseuse constitue la méthode de référence et la seule manière de déterminer le ou les pathogène(s) en cause [1,65-67].

La biopsie doit être réalisée après une fenêtre thérapeutique de 15 jours minimum si une antibiothérapie a été instaurée préalablement. Elle peut être obtenue [64] :

- par un geste chirurgical au bloc opératoire ou au lit du malade [66] ;
 - par ponction percutanée radio- ou écho-guidée en passant le trocart (de type myélogramme) au travers de la peau saine après désinfection cutanée.
- Autres prélèvements :

Les hémocultures aéro-anaérobies sont réalisées en cas d'IPPPD de grade 4.

*Le transport des prélèvements:

Selon les préconisations habituelles, les échantillons doivent être transmis le plus rapidement possible au laboratoire à température ambiante dans des milieux de transport adaptés.

En l'absence de milieu de transport un délai d'acheminement inférieur à 2 h est préconisé [64].

*Collaboration clinico-biologique:

Une prise en charge multidisciplinaire est indispensable chez ces patients. Les protocoles de prélèvement doivent être conçus conjointement par les cliniciens, les chirurgiens et les microbiologistes [1,64].

Des réunions multidisciplinaires doivent être régulièrement organisées.

Un échange direct avec le microbiologiste pourra compléter

- En cas de plaies superficielles (épiderme) :

Un débridement-écouvillonnage de la plaie peut être réalisé au lit du patient. Un écouvillon est passé sur une surface de 1 cm² de plaie dans un mouvement de zigzag combiné à un mouvement de rotation.

Il doit être placé dans un milieu de transport (liquide ou gélosé).

utilement la transmission d'informations à l'attention du laboratoire lors du prélèvement. Les renseignements fournis doivent faire mention :

- du grade de l'infection selon la classification de l'IWGDF ;
- de la prise récente d'antibiotiques, leur nature, les délais d'interruption avant prélèvement ;
- du type de lésion (dermohypodermite, écoulement purulent, nécrose, ostéite, etc.) ;
- de la présence de matériel étranger ;
- de la notion de séquestre osseux ;
- de la colonisation ou infection documentée antérieurement.

Une méta-analyse de 12 recommandations internationales concernant la prise en charge du pied diabétique rapporte une certaine disparité de la place des équipes pluridisciplinaires [67]. Plusieurs publications rapportent une diminution du recours à l'amputation, de la mortalité et un meilleur ratio cout /efficacité, en cas d'évaluation préalable par une équipe multidisciplinaire [68-70].

*Intérêt de la biologie moléculaire:

Il n'est pas requis en première intention d'utiliser des techniques de biologie moléculaire pour identifier des pathogènes [1,64].

La majeure partie des études incluait relativement peu de sujets, avec un risque important de biais [26,27,47,53,71-76]. Aucun lien entre les nombreux genres bactériens identifiés par les techniques moléculaires et le statut clinique de l'infection ou la nécessité d'une antibiothérapie ciblée n'a été montré.

4.1.5. Le diagnostic anatomo-pathologique

Q19. Quelle est la place des prélèvements à visée anatomopathologique dans le diagnostic d'OPPD?

Argumentaire.

Une étude rétrospective sur l'analyse anatomopathologique et la culture bactérienne de biopsie osseuse pour le diagnostic d'ostéite en présence d'un pied de Charcot a trouvé, sur 70 paires d'examen, un taux de concordance de seulement 41,4 %. Un diagnostic conforme d'infection ostéoarticulaire était posé dans 51,5 % des cas avec respectivement des valeurs prédictives positives et négatives de 72,2 % et 44,1 % [77]. D'autres auteurs observent des résultats similaires avec un taux de concordance dans 56 % des cas (28 cas sur 50) [33]. Les mêmes auteurs avaient montré que les interprétations de 4 anatomopathologistes n'étaient concordantes sur le diagnostic d'infection que dans 33 % des cas [78].

4.1.6. Imagerie

Q20. Quels sont les examens d'imagerie à réaliser en première intention en cas de suspicion d'OPPD?

Q21. Quel examen proposer en cas de résultats non probants des examens radiologiques initiaux?

Q22. Quels sont les examens d'imagerie à réaliser si le diagnostic d'OPPD reste suspecté malgré des radiographies séquentielles non concluantes?

Q23. Quel est l'intérêt de la tomодensitométrie en cas d'IPPPD?

Argumentaire.

Les radiographies planaires (réalisées dans plusieurs plans), permettent de visualiser des anomalies évocatrices d'ostéite. Il s'agit de réaction périostée, de séquestre, d'atteinte médullaire et de rupture corticale ; cette dernière représentant le signe radiographique le plus

R20. Il est recommandé de réaliser des radiographies standard du pied en cas de suspicion d'OPPD.

R21. Il est recommandé de renouveler des radiographies standard du pied à 2-4 semaines, avec examen comparatif, lorsque les radiographies initiales n'ont pas montré d'anomalies évocatrices d'OPPD.

R.22. Il est recommandé de réaliser des examens d'imagerie complémentaires (IRM, scintigraphie aux polynucléaires marqués, tomодensitométrie, TEP-Scanner) lorsque le diagnostic d'OPPD reste suspecté alors que les radiographies standard ne montrent pas d'anomalie évocatrice d'ostéite.

R.23. Il est recommandé de pratiquer une tomодensitométrie (de préférence avec injection de produit de contraste en l'absence de contre-indication) en cas de suspicion de collection profonde ou de signes de gravité et de contre-indication ou de long délai d'accès aux autres examens d'imagerie complémentaires.

fiable et le plus précis [79]. L'apparition de ces anomalies étant souvent retardée par rapport au début de l'infection, il est conseillé de renouveler ces radiographies, au minimum 2 semaines plus tard si le diagnostic d'ostéite est suspecté cliniquement (Fig. 2) [80-82].

L'IRM n'est pas l'examen d'imagerie de première intention en cas de suspicion d'ostéite, mais sa résolution spatiale est excellente et elle permet d'apporter des détails anatomiques essentiels à la prise en charge [83-86]. Sa sensibilité et sa spécificité dans le diagnostic d'ostéite du pied chez un patient diabétique sont respectivement de 90 et 83 %. L'absence de signal (augmentation d'intensité) au niveau de la moelle osseuse permet d'exclure le diagnostic d'ostéite chez les patients diabétiques présentant une infection de la peau et des tissus mous.

En l'absence d'autre signe d'infection, le diagnostic différentiel avec un pied de Charcot en phase aigue est très difficile [87].

L'association du SPECT-CT (ou SPECT-Scan) à la scintigraphie aux polynucléaires marqués permet de mieux localiser les hyperfixations au sein des tissus mous ou osseux avec une excellente définition sur l'étendue des lésions infectieuses [83-87].

Le pied de Charcot en phase aigue reste un diagnostic différentiel très difficile, la fixation des polynucléaires marqués étant également constatée dans les zones d'ostéo-arthropathie non infectieuses. Une scintigraphie aux colloïdes de la moelle osseuse semble utile en complément : la présence d'une hyperfixation des leucocytes sans hyperactivité correspondante au niveau de la moelle osseuse et une distribution spatiale non congruente des 2 marqueurs radio-pharmaceutiques sont en faveur d'une ostéite.

Le 18F-FDG PET/Scan présente une sensibilité de 89 % et une spécificité de 92 % [81,82,85-89]. Cependant, il n'existe pas de critères (ou de seuil de SUV max) permettant de différencier infection (des parties molles ou ostéite) et inflammation dans le cadre d'une ostéo-arthropathie de Charcot en phase aigue. Cet examen, bien que moins performant que la scintigraphie aux leucocytes marqués (couplés au

R19. Il n'est pas recommandé d'adresser systématiquement des prélèvements pour analyse anatomo-pathologique lors de biopsies osseuses.

SPECT-CT et complétée par la scintigraphie médullaire aux colloïdes marqués) pour le diagnostic d'ostéite et la différenciation avec un pied de Charcot, est souvent plus accessible et nécessite moins de manipulations, de risque et de temps.

4.2. Prise en charge thérapeutique

Les critères d'hospitalisation ont été précisés antérieurement (R4).

4.2.1. Antibiothérapie locale des IPPPD

Q24. Y-a-t-il une place pour l'antibiothérapie locale des IPPPD?

Argumentaire.

Les données sur le sujet sont limitées [90-92]. Bien que l'utilisation d'antibiotiques topiques dans les infections du pied chez le patient diabétique semble présenter de nombreux avantages théoriques (limitation des doses, des coûts, des effets indésirables et de la résistance aux antibiotiques), aucune étude ne soutient leur utilisation que ce soit seuls dans les infections légères (grade 2 IWGDF) ou en association à des antibiotiques par voie systémique dans les infections modérées à sévères (grades 3 ou 4 IWGDF).

4.2.2. Antibiothérapie systémique probabiliste des IPPPD

Q25. Quand débiter une antibiothérapie probabiliste d'une IPPPD?

Q26. Y-a-t-il des situations où il n'est pas souhaitable de débiter une antibiothérapie probabiliste?

Q27. Quel doit être le spectre d'activité de l'antibiothérapie probabiliste en cas d'infection de la peau et des tissus mous?

Q28. Quels sont les antibiotiques à utiliser en cas d'infection de grade 2 de plaie récente?

Q29. Y-a-t-il des antibiotiques non recommandés en cas d'infection de grade 2 de plaie récente?

Q30. Quels sont les antibiotiques à utiliser en cas d'infection de grade 2 de plaie chronique ou d'infection de grade 3?

Q31. Quelle antibiothérapie utiliser en cas d'infection de grade 4 sans sepsis ou choc septique?

Q32. Quelle antibiothérapie utiliser en cas d'infection de grade 4 avec signes de sepsis ou choc septique?

Q33. Quelles sont les indications des carbapénèmes en cas d'infection grave?

Q34. La tigécycline a-t-elle une place dans le traitement des infections graves?

Q35. L'antibiothérapie probabiliste des formes non graves doit-elle être active sur *P. aeruginosa*, le SARM ou les entérocoques?

Q36. Quand faut-il réévaluer les patients?

Q37. Que faire en cas d'évolution défavorable à 72 heures?

Argumentaire.

Une antibiothérapie probabiliste est indiquée dès que les prélèvements locaux et systémiques ont été réalisés. En cas de sepsis, de choc septique, ou d'infection rapidement extensive le recours à une antibiothérapie est recommandé sans délai [93-96]. Le choix des molécules dépendra alors du site de l'infection et du degré de gravité du tableau clinique.

En cas d'infection grave selon les critères cités plus haut, le spectre de l'antibiothérapie devra être suffisamment large pour une activité optimale immédiate. Il conviendra de prendre en compte les infections à cocci à Gram positif, les bacilles à Gram négatif (BGN) et les bactéries anaérobies [94,97]. Les caractères de gravité imposent de prendre en compte en probabiliste les infections à SARM y compris en l'absence de colonisation, d'infection préalable ou de facteurs de risques d'infection à SARM [93-95]. Pour les infections à BGN il conviendra de prendre en compte une infection à EBLSE en cas de choc septique avec facteurs de risque quels que soient les signes cliniques locaux. Ces facteurs de risque sont les suivants :

R24. Il n'est pas recommandé d'utiliser un traitement antibiotique local en traitement préventif ou curatif des IPPPD.

R25. Il est recommandé de débiter une antibiothérapie probabiliste dès lors que le diagnostic d'infection de la peau et des tissus mous est posé.

R26. Il est recommandé de ne pas débiter une antibiothérapie probabiliste en cas d'ostéite sans infection associée de la peau ou des tissus mous.

R27. Il est recommandé en cas d'infection de la peau et des tissus mous d'utiliser systématiquement une antibiothérapie active sur le SAMS (*Staphylococcus aureus* méticilline sensible). En cas d'infection de plaie récente (< 4 semaines), les cibles bactériennes prioritaires sont les SAMS et les streptocoques. En cas d'infection de plaie chronique (≥ 4 semaines), le traitement doit aussi être actif sur les enterobacterales et les anaérobies.

R28. Il est recommandé d'utiliser dans une infection de grade 2 de plaie récente, l'un des antibiotiques suivants:

- La céfalexine ou la clindamycine en première intention
- La pristinaquine ou le linéolide, en cas d'infection récente à SARM ou de colonisation connue à SARM.

R29. Il n'est pas recommandé de recourir aux cyclines, au cotrimoxazole ou aux fluoroquinolones en cas d'infection de grade 2 de plaie récente.

- antécédents d'infection ou de colonisation à EBLSE datant de moins de 3 mois ;
- traitement par amoxicilline-acide clavulanique, céphalosporine de 2^e ou 3^e génération ou fluoroquinolone depuis moins de 3 mois ;
- voyage ou hospitalisation dans un pays endémique pour les EBLSE.

En cas de sepsis et de possible bactériémie sans choc septique, le traitement probabiliste d'une infection à EBLSE n'est recommandé qu'en cas d'antécédent d'infection ou de colonisation à EBLSE datant de moins de 6 mois.

En cas de choc septique ou de sepsis, le traitement associera initialement un aminoside pour une durée de 24 à 72 heures. Le spectre antibiotique prendra en compte une infection à *P. aeruginosa* si ce microorganisme a déjà été isolé sur le site de l'infection [94,95,98].

Lors d'une dermohypodermite sans signes de gravité et en l'absence de lésion à prélever, le traitement antibiotique peut également être initié

R30. Il est recommandé d'utiliser dans une infection de grade 2 de plaie chronique, ou une infection de grade 3 l'un des antibiotiques suivants:

- Amoxicilline-acide clavulanique
- Si allergie non grave à la pénicilline : ceftriaxone + métronidazole
- Si allergie grave (œdème de Quincke, choc anaphylactique, urticaire généralisée avec collapsus, asthme allergique grave) : avis infectiologique.

En cas d'infection récente à SARM ou de colonisation connue à SARM prendre un avis infectiologique pour discuter de l'indication de pristinaquine, linézolide, doxycycline ou cotrimoxazole.

R31. Il est recommandé d'utiliser dans une infection de grade 4 sans sepsis ou choc septique l'un des antibiotiques suivants:

- Amoxicilline-acide clavulanique par voie IV
- Si allergie non grave à la pénicilline : ceftriaxone + métronidazole IV
- Si allergie grave (œdème de Quincke, choc anaphylactique, urticaire généralisée avec collapsus, asthme allergique grave) : avis infectiologique

En cas d'infection récente à SARM ou de colonisation connue à SARM, ajout de la daptomycine ou vancomycine ou teicoplanine ou linézolide

En cas d'infection récente à *Pseudomonas aeruginosa* sensible : pipéracilline/tazobactam.

R32. Il est recommandé d'utiliser, en cas d'infection de grade 4 avec signes de sepsis ou choc septique une association d'antibiotiques comprenant:

pipéracilline/tazobactam + un glyco (lipo) peptide (vancomycine, teicoplanine, daptomycine) ou le linézolide, et, si choc septique, ajout d'amikacine

- En cas d'allergie non grave à la pénicilline :

céfépime + métronidazole + glycopeptide/lipoglycopeptide (vancomycine, teicoplanine, daptomycine) ou linézolide, et, si choc septique, ajout d'amikacine

ou ceftobiprole + métronidazole et, si choc septique, ajout d'amikacine.

En cas d'allergie grave aux bêta-lactamines :

aztréonam + métronidazole + glycopeptide/lipoglycopeptide (vancomycine, teicoplanine, daptomycine) ou linézolide, et, si choc septique, ajout d'amikacine.

immédiatement. Le spectre prendra en compte une infection à *S. aureus* et/ou streptocoque en cas de forme légère sans notion d'antibiothérapie préalable. Les souches de SARM étant rares en France, le recours à une molécule anti-SARM n'est pas nécessaire. Le taux de résistance des anaérobies stricts à la clindamycine ne permet pas de retenir cet

R33. En cas d'infection grave, il n'est pas recommandé d'utiliser les carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème) sauf s'il existe des facteurs de risque d'infection à bactéries sécrétrices de BLSE. L'ertapénème n'est pas recommandé dans cette situation car ne couvrant pas *Pseudomonas aeruginosa*.

R34. Il n'est pas recommandé d'utiliser la tigécycline dans le traitement des infections graves.

R35. Il n'est pas recommandé d'utiliser, dans les formes non graves, une antibiothérapie active sur *P. aeruginosa*, le SARM ou les entérocoques. Si la prise en compte de ces bactéries est envisagée, il est souhaitable de prendre un avis infectiologique ou microbiologique.

R36. Il est recommandé de réévaluer les patients systématiquement dès 48-72 heures y compris en cas de prise en charge ambulatoire.

R37. Il est recommandé en cas d'évolution défavorable à 72 heures de rechercher toutes les causes d'échecs avant d'élargir le spectre du traitement antibiotique (posologie inadaptée, défaut d'observance, abcès profond, intolérance, ischémie, absence de décharge de la plaie...)

antibiotique en traitement probabiliste des infections chroniques de grade 2 ou des infections de grade 3.

En cas d'ostéite de contiguïté sans indication chirurgicale, le choix thérapeutique retiendra des antibiotiques à bonne diffusion osseuse sans recourir à la rifampicine en l'attente de la documentation microbiologique. Néanmoins, dans le cadre d'un traitement probabiliste initié en urgence en raison de signes de gravité, la prise en compte d'une infection osseuse n'est pas nécessaire d'emblée. Elle sera reconsidérée lors du traitement adapté aux résultats des prélèvements microbiologiques adéquats, après une fenêtre antibiotique d'au moins 15 jours s'ils n'ont pas été réalisés initialement (Fig. 3) [93-96].

En cas de forme grave, il est raisonnable de débiter l'antibiothérapie par voie IV avant d'envisager un relais par voie orale, entre 3 et 5 jours, en fonction de l'évolution clinique, des résultats microbiologiques, de la qualité du drainage et du débridement chirurgical de la plaie, de la disponibilité d'antibiotiques ayant une biodisponibilité orale satisfaisante, et une bonne diffusion osseuse en cas d'atteinte osseuse.

4.2.3. Traitement chirurgical des IPPPD

Q38. Quelle est la place de la chirurgie dans le traitement des IPPPD de grade 3 ou 4?

Q39. Quelles sont les indications d'un traitement chirurgical en urgence?

Q40. Quelle est la place du traitement chirurgical en cas

R38 Il est recommandé de discuter l'indication d'un geste chirurgical et de disposer d'un bilan vasculaire récent dans les infections de grade 3 ou 4.

R39. Il est recommandé de réaliser un traitement chirurgical en urgence en présence d'au moins un signe d'infection compliquée des tissus mous (abcès profond, nécrose extensive, gangrène, gaz sous cutané, syndrome de loge), qu'il y ait ou non une ostéite associée.

R40 Il est recommandé en cas d'OPPD de discuter, au cas par cas, l'indication d'un geste chirurgical ou du traitement médical seul en prenant en compte les avantages et inconvénients potentiels de chacune de ces deux stratégies et le choix du patient.

d'OPPD?

Argumentaire.

L'amputation est fréquente chez les patients ayant une IPPPD [99,100]. L'infection de grade 3 ou 4 et la gravité de l'infection des tissus mous sont des facteurs de risque d'évolution défavorable et de recours rapide à la chirurgie (Fig. 4) [101,102]. La présence d'un abcès profond, d'une nécrose extensive, d'une gangrène, l'existence d'une crépitation sous cutanée ou de bulles de gaz à l'imagerie, ou un syndrome de loge doivent notamment alerter le clinicien et lui faire demander un avis chirurgical en urgence [103-105]. Dans les formes les plus graves, un débridement chirurgical agressif emportant l'ensemble des tissus nécrosés est impératif [106].

Le délai de prise en charge chirurgicale est un facteur important de risque d'amputation haute et de prolongation de la durée d'hospitalisation [107]. Pour les ostéites, différentes techniques chirurgicales sont disponibles et leur choix dépend de la localisation de l'infection ; l'objectif étant de guérir l'infection mais aussi de respecter l'anatomie du pied [104]. Curetage, amputation partielle avec respect de marges suffisantes d'amputation, ou amputation totale en 1 ou 2 temps sont les principales techniques proposées [108-111]. Les techniques de chirurgie conservatrices sont désormais plus fréquemment utilisées, mais en l'absence d'études randomisées, le choix de la technique chirurgicale doit être individualisé [111-118]. Le patient doit être pleinement impliqué dans la décision thérapeutique, notamment en cas d'amputation [116].

En raison de la rareté des essais randomisés, le choix du traitement médical exclusif doit prendre en compte plusieurs critères (Tableau 2) [117-119]. Chez des patients sélectionnés, le traitement médical de l'ostéite semble aussi efficace que son association à la chirurgie, et présente l'avantage de respecter l'anatomie et la fonctionnalité du pied atteint. Un bilan vasculaire préalable est indispensable. Les critères suivants doivent être réunis : vascularisation efficace du pied atteint, infection limitée à l'avant-pied, absence de signes d'infection compliquée des parties molles et d'exposition osseuse [119-121]. Le seul essai randomisé comparant traitement médical seul (antibiothérapie jusqu'à cicatrisation de la plaie avec une durée maximale de 90 jours) et chirurgie associée à une antibiothérapie post opératoire de 10 jours. n'a montré aucune différence entre les 2 groupes en termes de taux et délai de cicatrisation [122].

Les résultats de différentes cohortes montrent que les taux de succès du traitement médical sont de 60-82 % [123,124]. Une efficacité

similaire entre traitement médical soit associé à un débridement au lit du patient (87 % de succès) soit couplé à la chirurgie (80 % de succès) est également rapportée dans les ostéites à *S. aureus* [125]. Une durée d'hospitalisation plus courte est un argument en faveur du traitement médical, alors que le traitement chirurgical diminue l'exposition des patients aux antibiotiques et leurs effets secondaires.

4.2.4. Cas particulier de l'amputation

Q41. Faut-il réaliser des examens microbiologiques lors d'une amputation?

Q42. Quelles sont les conditions techniques à appliquer lors de la réalisation de la biopsie à visée microbiologique en cas d'amputation ou de résection osseuse?

Q43. Un prélèvement pour examen anatomopathologique doit-il être réalisé lors d'une amputation ?

Q44. Quelle est la durée de l'antibiothérapie après amputation en l'absence de signes cliniques d'infection cutanée ou des tissus mous ?

Q45. Quelle est la durée de l'antibiothérapie après amputation en cas de culture positive de la biopsie peropératoire ?

Argumentaire.

L'analyse microbiologique ou anatomopathologique de la biopsie chirurgicale réalisée en zone osseuse macroscopiquement saine montre fréquemment (16 % à 63 %) des signes d'infection résiduelle chez les patients opérés [126,127]. La persistance d'une ostéite résiduelle après résection chirurgicale est considérée comme un facteur de mauvais pronostic, les taux d'échec ou d'amputation secondaire proximale étant significativement plus élevés [128-130]. L'intérêt du débridement chirurgical est de réaliser l'exérèse des tissus nécrotiques, réduire l'inoculum des bactéries pathogènes et retirer le biofilm [131,132]. La réalisation de la biopsie nécessite une grande rigueur pour éviter la contamination du prélèvement par l'infection des tissus mous adjacents ou par des bactéries non pathogènes [133].

L'étude histologique de la biopsie peut mettre en évidence des signes d'ostéite résiduelle alors que la culture de la biopsie est rendue stérile en raison de l'antibiothérapie préalable, ou infirmer le diagnostic d'infection résiduelle en cas de contamination du prélèvement [128,129]. Cependant, il n'existe pas de définition consensuelle des critères histologiques diagnostiques d'OPPD [130].

Dans une large cohorte de 1018 épisodes d'IPPPD (correspondant à 482 patients) dont 392 épisodes d'infection osseuse, les auteurs ont étudié les facteurs de risque de rechute de l'infection [134]. Les patients ayant eu une amputation totale n'ont pas été inclus. La durée médiane d'antibiothérapie était de 20 jours (IQR 11-35), le taux de rechute d'IPPPD était de 24,7 % après un suivi médian de 3 ans. En analyse multivariée, la durée d'antibiothérapie n'était pas associée au risque de rechute, que ce soit pour l'ensemble des infections ou pour les infections osseuses.

En cas d'amputation en zone osseuse saine, une durée courte d'antibiothérapie post opératoire est recommandée par l'IDSA (2 à 5 jours), l'IWGDF (« quelques jours » en l'absence d'infection des tissus mous) et la SPILF (2 jours) [1,133,135]. Des taux de guérison élevés (80 %) sont décrits avec des durées médianes d'antibiothérapie de 7 à 8 jours [136,137].

Un essai randomisé comparant antibiothérapie seule pour une durée de 6 semaines et chirurgie conservatrice avec antibiothérapie post-opératoire de 10 jours n'a pas montré de différence d'évolution [138].

R41. Il est recommandé de réaliser lors d'une amputation une biopsie de la tranche de section macroscopiquement saine pour déterminer la durée de l'antibiothérapie. Cette biopsie doit être transmise au laboratoire de microbiologie pour culture et antibiogramme.

R42. Il est recommandé de réaliser cette biopsie avec une antiseptie stricte et après avoir changé de gants et de matériel pour la réalisation du prélèvement.

R43. Il n'est pas recommandé de réaliser une biopsie pour étude anatomopathologique lors d'une amputation.

R44. Il est recommandé d'arrêter l'antibiothérapie 5 jours après amputation en l'absence de signes cliniques d'infection cutanée ou des tissus mous. S'il persiste une infection cutanée ou des tissus mous, l'antibiothérapie sera poursuivie pour une durée au total de 7 jours (ou 14 jours en l'absence d'amélioration clinique significative à J7).

R45. Il est recommandé après amputation, si la culture de la biopsie per opératoire est positive, d'adapter l'antibiothérapie à la documentation microbiologique et de la poursuivre pour une durée de 3 semaines post-opératoires.

En cas de culture positive de la tranche de section, une durée d'antibiothérapie de moins de 7 jours multiplie par 2,3 le risque d'évolution défavorable [139]. L'IWGDF recommande une durée maximale de 6 semaines sans proposer de fourchette basse de durée. Certains experts proposent 3 semaines de traitement après chirurgie conservatrice ou amputation [132].

4.2.5. Antibiothérapie des infections documentées à cocci à Gram positif

L'antibiothérapie de 1^{re} intention, les alternatives en cas d'allergie ou d'intolérance, et le relais oral sont indiqués dans le tableau 3 (infections de la peau et des tissus mous) et le tableau 4 (infections ostéo-articulaires).

Les posologies sont précisées dans le tableau 5.

Argumentaire.

Le recours à une antibiothérapie orale, d'emblée ou en relais précoce, se justifie compte tenu de la bonne disponibilité de nombreux antibiotiques utilisés dans le traitement des IPPPD [112]. Par ailleurs, la durée prolongée de l'antibiothérapie parentérale n'est pas un facteur associé à l'absence de rechute [134].

De nombreuses molécules dont les β -lactamines, utilisées par voie orale et à doses standard, ont des concentrations thérapeutiques efficaces dans les tissus [123]. La clindamycine, les fluoroquinolones, la rifampicine, le linézolide, les tétracyclines et le cotrimoxazole ont une bonne biodisponibilité par voie orale et une diffusion suffisante dans l'os, la synoviale, le biofilm et le tissu nécrotique. À ce jour, le seul essai randomisé ayant permis de démontrer la supériorité d'un traitement antibiotique par rapport à un autre est celui comparant la tigécycline à l'ertapénème (avec ou sans vancomycine) où la non infériorité de la tigécycline n'a pas pu être démontrée avec également plus d'effets secondaires [9,140-145]. La décision thérapeutique doit être prise par une équipe multidisciplinaire comprenant un infectiologue [123].

Dans les ostéites à staphylocoques, l'utilisation d'une association d'antibiotiques incluant la rifampicine semble logique compte tenu de son activité bactéricide sur les bactéries en situation de biofilm et de son

efficacité démontrée dans les infections prothétiques ostéo-articulaires [146]. Cependant l'utilisation de la rifampicine ou d'une association d'antibiotiques n'est pas prédictive du succès thérapeutique [147]. Seule une série portant sur un faible nombre de patients montre une association significative entre la rémission de l'infection et l'utilisation d'une fluoroquinolone associée à la rifampicine [148]. Le succès du traitement médical seul est significativement corrélé à l'utilisation d'antibiotique basée sur le résultat de la culture de biopsie osseuse. Des résultats favorables avec des antibiothérapies de relais par pénicilline anti-staphylococcique, amoxicilline-acide clavulanique ou clindamycine ont été rapportés [102,125].

Pour l'antibiothérapie de relais d'une ostéite documentée, le choix peut être une association d'antibiotiques (fluoroquinolone + rifampicine, fluoroquinolone + clindamycine, cotrimoxazole + rifampicine, linézolide + rifampicine) ou une monothérapie (clindamycine, cotrimoxazole, doxycycline, minocycline, linézolide, tédizolide). Schématiquement, une ostéite traitée médicalement sans geste chirurgical d'exérèse justifie d'une association incluant, si possible, la rifampicine et pour une durée prolongée (6 semaines). En revanche, une chirurgie d'exérèse osseuse réduisant l'inoculum bactérien et retirant le biofilm doit permettre une monothérapie de relais sans rifampicine pour une durée plus courte (3 semaines).

4.2.6. Antibiothérapie des infections documentées à bacilles à Gram négatif

L'antibiothérapie de 1^{re} intention, les alternatives en cas d'allergie ou d'intolérance, et le relais oral sont indiqués dans le tableau 6 (infections de la peau et des tissus mous) et le tableau 7 (infections ostéo-articulaires).

Les posologies sont précisées dans le tableau 5.

Argumentaire.

Les recommandations de l'ESCMID [149] pour le traitement des BGN résistants aux C3G préconisent l'imipénème ou le méropénème en cas de bactériémie avec facteurs de gravité mais maintiennent la possibilité d'un traitement par ertapénème lorsqu'il n'y a pas de choc septique. Pour des patients à faible risque avec des infections non graves, des traitements alternatifs par pipéracilline-tazobactam ou amoxicilline-acide clavulanique peuvent être proposés. Enfin, les nouvelles molécules (ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam, autres nouvelles β -lactamines avec inhibiteurs de β -lactamases) doivent être considérées comme des antibiotiques réservés au traitement des infections dues à des bactéries pour lesquelles il n'existent pas d'alternatives.

Dans le traitement documenté des infections à enterobacterales résistantes aux C3G, devant des situations cliniques et/ou microbiologiques où aucune alternative classique n'est possible, la HAS propose d'utiliser, en priorité, les carbapénèmes et de préserver les associations ceftazidime-avibactam ou ceftolozane-tazobactam [150].

Il n'y a pas de données suffisantes pour l'utilisation de la témocilline dans cette indication.

La tigécycline n'est pas recommandée pour le traitement des infections dues à des enterobacterales résistantes aux C3G dans les dernières recommandations de l'ESCMID. Elle a été reconnue inférieure à l'ertapénème (avec ou sans vancomycine) pour traiter les infections des tissus mous [145].

Le méropénème et la fosfomycine peuvent être des alternatives dans le traitement d'une ostéite à *P. aeruginosa* multirésistant [151,152].

4.2.7. Place des « nouveaux antibiotiques »

- Nouveaux antibiotiques actifs sur les bactéries à Gram positif (BGP) (incluant les staphylocoques résistants à la méticilline)

Les nouveaux antibiotiques actifs sur les bactéries à Gram positif abordés dans ce chapitre sont des antibiotiques ayant obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France au cours des 10 dernières années dans le traitement des infections de la peau et des tissus mous, en particulier ou exclusivement. Il s'agit de la dalbavancine, de l'oritavancine, du tédizolide, de la délafoxacine, de la ceftaroline et du

ceftobiprole.

Q46. Quelle est la place des nouveaux antibiotiques actifs sur les bactéries à Gram positif dans le traitement des IPPPD?

Argumentaire.

La dalbavancine, l'oritavancine, la ceftaroline, le ceftobiprole et la delafloxacine sont des options lorsque les molécules recommandées en première ligne ou en relais ne sont pas actives in vitro ou accessibles ou utilisables pour des raisons de tolérance notamment. La prescription doit être accompagnée de l'avis d'un référent en antibiothérapie et peut faire l'objet d'une discussion pluridisciplinaire.

- Données sur la dalbavancine.

En raison de sa longue demi-vie, la dalbavancine peut être utilisée en une seule perfusion pour traiter les infections de la peau et des tissus mous et peut être proposée selon un schéma thérapeutique limité à 2 perfusions (J1-J14) de 1500 mg chacune dans le traitement des infections ostéo-articulaires.

À ce jour, la seule indication officielle est le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous. Dans les études ayant permis l'obtention de l'AMM, les « infections consistant en une ulcération d'un pied diabétique » étaient un critère de non-inclusion [153]. Plusieurs études sur des infections osseuses ou ostéo-articulaires diverses, observationnelles pour la plupart, ont montré une efficacité de la dalbavancine équivalente à celle observée habituellement avec les molécules de référence [154,155]. Deux études portant des souches de bactéries à Gram positif issues d'IPPPD ont montré une très bonne activité in vitro de la dalbavancine [156,157]. L'efficacité clinique de la dalbavancine dans le traitement des IPPPD a été confirmée dans une étude récente, non comparative, sur 23 patients (taux de guérison de 90 % à 3 mois) [158].

- Données sur l'oritavancine.

L'oritavancine possède un spectre d'activité voisin de celui de la dalbavancine mais une demi-vie un peu plus courte, d'approximativement 10 jours.

Elle n'est, à ce jour, officiellement indiquée que dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous. Dans les études ayant permis l'obtention de l'AMM les « infections du pied diabétique » étaient un critère de non-inclusion [159,160]. Concernant les infections ostéo-articulaires, hors OPPD, les résultats d'essais cliniques non randomisés montrent des taux de guérison allant jusqu'à 90 % et plus dans les ostéites [161,162].

Il n'y a pas d'études portant spécifiquement sur l'oritavancine dans le traitement des IPPPD.

- Données sur le tédizolide

Le tédizolide possède une activité sur les bactéries à Gram positif similaire à celle du linézolide. Il fait partie de la liste des antibiotiques proposés en première intention dans le traitement des infections (avec ou sans ostéite) à staphylocoques méti-R du pied diabétique. À ce jour, la seule indication officielle est le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous. Dans les études ayant permis l'obtention de l'AMM, les « infections du pied diabétique » étaient un critère de non-inclusion [163]. Cependant, les données d'études portant spécifiquement sur les IPPPD montrent que les concentrations tissulaires

dans les parties molles sont bonnes chez ces patients [164,165].

Concernant les infections ostéo-articulaires, les données cliniques indiquent une bonne tolérance sur des durées de traitement allant jusqu'à 12 semaines et une efficacité équivalente aux antibiotiques de référence y compris dans les OPPD [166,167].

- Données sur la delafloxacine

Il s'agit d'une fluoroquinolone récente dont le spectre inclue, en particulier, les staphylocoques (*S. aureus* et SCN) méti-R et de nombreux anaérobies.

À ce jour, la seule indication officielle est le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous. Dans les études ayant permis l'obtention de l'AMM, les « infections du pied diabétique » étaient un critère de non-inclusion [168,169]. Des données complémentaires sur les concentrations osseuses manquent à ce jour. Mais, une bonne activité in vitro est observée chez les bactéries aérobies responsables d'IPPPD [170].

Compte tenu de son spectre incluant la grande majorité des bactéries impliquées dans les IPPPD et OPPD, cet antibiotique apparaît comme un candidat intéressant pour le traitement de ce type d'infection souvent pluri-microbienne.

- Données sur la ceftaroline

En dehors des anaérobies à Gram négatif et de *P. aeruginosa*, la ceftaroline possède une très bonne activité in vitro sur les bactéries responsables d'IPPPD [171].

Parmi les indications correspondant à l'AMM, figurent les infections de la peau et des tissus mous. Dans les études princeps ayant permis d'obtenir cette AMM, les IPPPD ne paraissaient pas exclues. Cependant, les patients ayant ce type d'infection n'étaient pas individualisés dans les résultats [172,173].

Dans une étude multicentrique, rétrospective, non comparative, incluant 201 patients présentant une IPPPD sans ostéite, le taux de succès clinique était de 81 % [174].

- Données sur le ceftobiprole

L'indication retenue lors de l'AMM était le traitement des pneumopathies communautaires et nosocomiales (hors PAVM).

À l'exception des anaérobies à Gram négatif, le ceftobiprole possède une bonne activité in vitro sur les bactéries responsables d'IPPPD, incluant *P. aeruginosa* [175].

Il n'y a pas d'études cliniques spécifiques sur le ceftobiprole dans le traitement des IPPPD.

Nouveaux antibiotiques actifs sur les bacilles à Gram négatif.

Q47. Quelle est la place des nouvelles bêta-lactamines (ceftazidime-avibactam, cétolozane-tazobactam, mérépénème-vaborbactam, imipénème-relebactam, cefiderocol) dans le traitement des IPPPD à bacilles à Gram négatif (BGN) ?

Argumentaire.

Il y a actuellement très peu de données dans la littérature sur l'efficacité de ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, mérépénème-vaborbactam, imipénème-cilastatine-relebactam ou cefiderocol dans le traitement des IPPPD. Néanmoins ces nouvelles molécules affichent une bonne activité in vitro sur des bacilles à Gram négatif multi-résistants responsables d'IPPPD, ce qui les rend

R 46. Il n'est pas recommandé, à l'exception du tédizolide, d'utiliser les nouvelles molécules actives sur les bactéries à Gram positif en première intention dans le traitement des IPPPD.

R47. Il n'est pas recommandé d'utiliser les nouvelles molécules actives sur les BGN en première intention dans le traitement des IPPPD dues à ces bactéries.

intéressantes dans des situations d'impasses thérapeutiques bactériologiques. Les recommandations 2019 de l'HAS plaident pour leur utilisation raisonnée et documentée, d'une part, pour préserver leur efficacité, d'autre part, en raison de leur coût élevé [150]. La prescription doit être validée par une équipe pluridisciplinaire incluant un référent en antibiothérapie.

4.2.8. Durée de l'antibiothérapie en dehors de l'amputation

Les durées d'antibiothérapie pour les IPPPD et les OPPD sont synthétisées dans le tableau 8.

Q48. Quelle est la durée de l'antibiothérapie d'une IPPPD traitée sans amputation ?

Argumentaire.

L'IDSA préconisait en 2012 une durée de 7 à 14 jours en cas d'infection simple, et de 14 à 21 jours pour les formes modérées à sévères ; la durée devant être adaptée à la résolution des signes cliniques de l'infection mais sans attendre la cicatrisation complète de la plaie [133]. Les recommandations de l'IWGDF préconisent une durée de 7 à 14 jours, mais qui peut être prolongée jusqu'à 3 ou 4 semaines au total si l'infection évolue de manière plus lente qu'attendue ou en cas d'artériopathie sévère [1]. En l'absence d'amélioration, plutôt que prolonger inutilement l'antibiothérapie, il est préférable de rechercher les causes d'échec (cf R51). Cette attitude est d'autant plus recommandable qu'il n'a pas été démontré de corrélation entre la durée de l'antibiothérapie et le risque de rechute de l'infection [134].

Dans l'étude pilote de Pham *et al.* évaluant, chez des patients ayant bénéficié d'un débridement des tissus infectés, une durée courte d'antibiothérapie de 10 jours versus une durée de 20 jours, le taux de rémission clinique à 2 mois était comparable entre les 2 groupes (10 jours : 27/35 soit 77 % ; 20 jours : 22/31, soit 71 % ; $p = 0,57$) [176]. Les auteurs notaient également que 20 % des rechutes étaient liées à l'existence d'une OPPD associée et méconnue.

Q49. Quelle est la durée de l'antibiothérapie d'une OPPD traitée sans amputation ?

Argumentaire.

Il n'existe pas de données indiquant qu'une durée d'antibiothérapie supérieure à 6 semaines soit nécessaire en cas d'ostéite traitée exclusivement médicalement [177]. L'étude multicentrique française prospective randomisée publiée en 2015 [178] montrait, parmi les 40 patients inclus, un taux identique de guérison après 6 semaines ou 12 semaines d'antibiothérapie, sans traitement chirurgical associé. Par contre le taux d'effets indésirables gastro-intestinaux était significativement plus élevé dans le groupe traité 12 semaines. Une durée de 4 semaines pourrait être suffisante dans certains cas, notamment si l'évolution clinique est rapidement favorable. En cas de résection osseuse, la durée de l'antibiothérapie peut être raccourcie à 3 semaines. L'étude randomisée de Gariani *et al.* montrait, après résection osseuse partielle, un taux de rémission d'ostéite non significativement différent entre les 44 patients ayant reçu 3 semaines d'antibiotiques et les 49

R48. Il est recommandé, en cas d'IPPPD sans ostéite associée, et traitée sans amputation, d'adapter la durée de l'antibiothérapie au stade initial de l'infection et à l'évaluation de la réponse clinique au 7^e jour de traitement.

- Infection de grade 2 : durée 7 jours
- Infection de grade 3 ou 4 : durée 10 jours après excision des zones de nécrose, drainage d'un abcès et réponse clinique favorable à J7. En l'absence d'amélioration clinique significative à J7, et après avoir éliminé les autres causes d'échec (notamment antibiothérapie inappropriée, absence de détersion, ischémie artérielle, etc.) la durée totale de l'antibiothérapie sera de 14 jours.

R49. Il est recommandé, en l'absence d'amputation, de traiter une OPPD pour une durée totale de 6 semaines en l'absence de traitement chirurgical associé, et pour une durée de 3 semaines en cas de traitement chirurgical partiel préalable.

ayant reçu 6 semaines [179]. Ces données ont été confirmées dans l'analyse intermédiaire de l'étude de Wabel *et al.* dont les résultats définitifs sont attendus prochainement [180]. Les durées de traitement après amputation si la culture de la biopsie per opératoire est positive sont indiquées dans la R45.

4.3. Suivi des patients diabétiques avec IPPPD

Q50. Quel suivi doit être proposé aux patients présentant une IPPPD ?

Argumentaire.

Les critères de guérison cliniques d'une infection cutanée sont l'absence de fièvre, l'absence d'inflammation locale, la cicatrisation ou la réduction de la surface de la plaie, l'absence d'écoulement de la plaie et l'absence de nouvelle plaie. Il n'y a pas de critère de guérison biologique ou radiologique à rechercher [181]. L'absence de récurrence à 1 an de l'arrêt de l'antibiothérapie permet de définir la rémission dans les cas d'infection osseuse.

Q51. Quelle est la place des examens complémentaires dans le suivi des patients présentant une IPPPD ?

Argumentaire.

Une analyse post-hoc de deux essais randomisés comparant les durées de traitement des IPPPD a évalué les variations de la CRP entre le début et la fin de l'antibiothérapie en fonction de la guérison ou non de l'infection [181]. Parmi les 159 épisodes d'infections, 122 (77 %) ont été guéris et 37 (23 %) ont été des échecs, après une médiane de 53 jours de traitement antibiotique. Il n'existait pas de différence significative dans les valeurs de CRP à la fin du traitement ni entre le rapport CRP initiation/CRP fin de traitement entre les patients guéris et ceux en échec.

Certaines équipes utilisent la scintigraphie aux leucocytes marqués pour évaluer la guérison à la fin de l'antibiothérapie. Des études sur de petits effectifs montrent une bonne valeur prédictive négative de cet examen mais une faible valeur prédictive positive tout en nécessitant une interprétation par un médecin nucléariste expérimenté [182-185].

Q52. Quels sont les actions à entreprendre pour prévenir les récurrences d'IPPPD ?

Argumentaire.

Les facteurs de risque d'échec du traitement d'une IPPPD sont la présence d'une ostéite, la mauvaise observance du traitement antibiotique, le mauvais contrôle glycémique, la mauvaise vascularisation du membre inférieur, l'absence de prise en charge chirurgicale, le non respect de la mise en décharge du pied et le tabagisme.

Le risque de récurrence d'ulcère du pied diabétique est respectivement estimé à 40 %, 60 % et 65 % dans l'année, les 3 ans et les 5 ans suivant la fermeture de la plaie. Les éléments prédictifs de cette récurrence sont la présence d'une artériopathie des membres inférieurs, la présence d'une neuropathie périphérique, le mauvais équilibre glycémique, le mauvais chaussage, l'absence d'éducation thérapeutique et la localisation plantaire de la plaie [134,186-188].

R50. Il est recommandé de réaliser le suivi clinique d'une IPPPD, en surveillant l'aspect local jusqu'à cicatrisation complète de la plaie et pendant les 2 mois suivant la cicatrisation.

R51. Il n'est pas recommandé de réaliser d'examen biologique ou d'imagerie dans le suivi des IPPPD en cas de bonne évolution clinique.

R52. Il est recommandé de mettre en place les éléments suivants de prévention du risque de récides :

- Ouverture de centres spécialisés et la formation des cliniciens ;
- Éducation répétée ;
- Autogestion du patient par surveillance de la température du pied (la prise de température, par un thermomètre infrarouge, à chaque pied sur des zones précises : pulpe hallux, métatarso-phalangiennes 1-3-5, médio pied et talon peut permettre de surveiller l'évolution de l'inflammation locale). En cas de différence de température > 2,2°C par rapport au pied controlatéral pendant 2 jours de suite, il est conseillé une mise au repos et de contacter son centre de soins ;
- Chaussage adapté soulageant les pressions plantaires ;
- Usage de capteurs de pressions ou plateforme de pression pour détecter les zones soumises à un stress répétitif ;
- Adhésion du patient aux soins ;
- Surveillance tous les 1-3 mois.

Review group

Pr David Boutoille, Maladies Infectieuses, CHU Nantes, 1 Place Alexis Ricordeau, 44093 Nantes, France, david.boutoille@chu-nantes.fr

Dr Benjamin Bouillet, Endocrinologie, Diabétologie, Maladies métaboliques, CHU Dijon-Bourgogne, 14 Rue Paul Gaffarel, 21000 Dijon, France, benjamin.bouillet@chu-dijon.fr

Dr François Carbonnel, Médecine Générale, Centre de Médecine Générale Avicenne, 2 r Ibn Sina Dit Avicenne, 66330 Cabestany, France, francois.carbonnel@umontpellier.fr

Dr Clotilde Chatre, Maladies Infectieuses, CH Perpignan, 20 avenue du Languedoc, 66046 Perpignan, France, clotilde.chatre@ch-perpignan.fr

Pr Aurélien Dinh, Maladies Infectieuses, CHU Raymond Poincaré, 104 bd Raymond Poincaré, 92380 Garches, France, aurelien.dinh@aphp.fr

Dr Hélène Durox, Dermatologie, CHU Limoges, 2 av Martin Luther King, 87042 Limoges, France, Helene.Durox@chu-limoges.fr

Dr Hélène Ferrand, Maladies Infectieuses, CH Libourne, 112 Rue de la Marne, 33500 Libourne, France, Helene.Ferrand@ch-libourne.fr

Dr Gérard Giordano, Chirurgie Orthopédique, Hôpital Joseph Ducuing, 15 Rue Varsovie, 31300 Toulouse, France, ortho.giordano@gmail.com

Pr Yann Goueffic, Chirurgie vasculaire, Hôpital Paris Saint-Joseph, 185 rue Raymond Losserand, 75014 Paris, France, ygoueffic@ghpsj.fr

Dr Georges Ha Van, Diabétologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France, georges.havan@aphp.fr

Dr Philippe Léger, Médecine Vasculaire, Clinique Pasteur, Clinave-nir, 45 avenue de Lombez 31076 Toulouse, France, pleger@clinique-pasteur.com

Dr Caroline Loiez, Microbiologie, CHU Lille, Boulevard du Pr Jules Leclercq, 59 037 Lille Cedex, France, caroline.loiez@chru-lille.fr

Dr Rodolphe Manaquin, Infectiologie, CHU Sud Réunion, 97448 Saint-Pierre, La Réunion, rodolphe.manaquin@chu-reunion.fr

Dr Erwan Oehler, Médecine interne et polyvalente, CH Polynésie française, 98714 Pirae, Tahiti, erwan.oehler@cht.pf,

Pr Matthieu Revest, Maladies Infectieuses, CHU de Rennes 2 rue Henri Le Guilloux, 35000 Rennes, France, Matthieu.REVEST@chu-rennes.fr

Dr Anne Tristan, Centre National de Référence des Staphylocoques, Institut des Agents Infectieux, Centre de Biologie Nord, 103 Grande Rue de la Croix Rousse, 69317 Lyon, France, anne.tristan@chu-lyon.fr

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

References

- [1] Lipsky BA, Senneville É, Abbas ZG, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil JM, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 2020;36(Suppl 1):e3280.
- [2] Boyko EJ, Ahroni JH, Smith DG, Davignon D. Increased mortality associated with diabetic foot ulcer. *Diabetes Med* 1996;13:967–72.
- [3] Adler AI, Boyko EJ, Ahroni J, Smith DG. Lower extremity amputation in diabetes: the independent effects of peripheral vascular disease, sensory neuropathy, and foot ulcers. *Diabetes Care* 1999;22:1029–35.
- [4] Hurlow JJ, Humphreys GJ, Bowling FL, McBain AJ. Diabetic foot infection: a critical complication. *Int Wound J* 2018;15(5):814–21.
- [5] Van Asten SA, La Fontaine J, Peters EJ, Bhavan K, Kim PJ, Lavery LA. The microbiome of diabetic foot osteomyelitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35(2):293–8.
- [6] Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Hinchliffe RJ, Lipsky BA, et al. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 2020;36(Suppl 1):e3266. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3266>.
- [7] Yagihashi S. Recent advances in clinical practice and in basic research on diabetic neuropathy. *Brain Nerve* 2011;63(6):571–82.
- [8] Galkowska H, Olszewski WL, Wojewodzka U, Rosinski G, Karnafel W. Neurogenic factors in the impaired healing of diabetic foot ulcers. *J Surg Res* 2006;134:252–8.
- [9] Peters EJ, Lipsky BA. Diagnosis and management of infection in the diabetic foot. *Med Clin North Am* 2013;97:911–46.
- [10] Peters EJ, Lavery LA, Armstrong DG. Diabetic lower extremity infection: influence of physical, psychological, and social factors. *J Diabetes Complications* 2005;19:107–12.
- [11] Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Mohler MJ, Wendel CS, Lipsky BA. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1288–93.
- [12] Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJ, Lipsky BA. Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. *Clin Infect Dis* 2007;44:562–5.
- [13] Hao D, Hu C, Zhang T, Feng G, Chai J, Li T. Contribution of infection and peripheral artery disease to severity of diabetic foot ulcers in Chinese patients. *Int J Clin Pract* 2014;68:1161–4.
- [14] Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. *EURODIAL Study Diabetologia* 2008;51(5):747–55.
- [15] Chu Y, Wang C, Zhang J, et al. Can we stop antibiotic therapy when signs and symptoms have resolved in diabetic foot infection patients? *Int J Low Extrem Wounds* 2015;14:277–83.
- [16] 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(3):229–34.
- [17] Aragon-Sanchez J, Lazaro-Martinez JL, Pulido-Duque J, Maynar M. From the diabetic foot ulcer and beyond: how do foot infections spread in patients with diabetes? *Diabet. Foot Ankle* 2012;3. <https://doi.org/10.3402/dfa.v3i0.18693>.
- [18] Acosta JB, del Barco DG, Vera DC, Savigne W, Lopez-Saura P, Nieto G, et al. The pro-inflammatory environment in recalcitrant diabetic foot wounds. *Int Wound J* 2008;5:530–9.
- [19] Berlanga-Acosta J. Diabetic lower extremity wounds: the rationale for growth factors-based infiltration treatment. *Int Wound J* 2011;8:612–20.
- [20] Bridges Jr RM, Deitch EA. Diabetic foot infections. Pathophysiology and treatment. *Surg Clin North Am* 1994;74:537–55.
- [21] Maharaj D, Bahadursingh S, Shah D, Chang BB, Darling 3rd RC. Sepsis and the scalpel: anatomic compartments and the diabetic foot. *Vasc Endovascular Surg* 2005;39(5):421–3.
- [22] Pouget C, Dunyach-Remy C, Pantel A, Schuldiner S, Sotto A, Lavigne JP. Biofilms in diabetic foot ulcers: significance and clinical relevance. *Microorganisms* 2020;8(10):1580.
- [23] Sotto A, Bouziges N, Jourdan N, Richard JL, Lavigne JP. In vitro activity of tigecycline against strains isolated from diabetic foot ulcers. *Pathol Biol (Paris)* 2007;55(8–9):398–406.
- [24] Dowd SE, Wolcott RD, Sun Y, McKeehan T, Smith E, Rhoads D. Polymicrobial nature of chronic diabetic foot ulcer biofilm infections determined using bacterial

- tag encoded FLX amplicon pyrosequencing (bTEFAP). *PLoS One* 2008;3:e3326. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003326>.
- [25] Attinger C, Wolcott R. Clinically addressing biofilm in chronic wounds. *Adv Wound Care* 2012;1:127–32.
 - [26] Pereira SG, Moura J, Carvalho E, Empadinhas N. Microbiota of chronic diabetic wounds: ecology, impact, and potential for innovative treatment strategies. *Front Microbiol* 2017;8:1791.
 - [27] Loesche M, Gardner SE, Kalan L, Horwinski J, Zheng Q, Hodkinson BP, et al. Temporal stability in chronic wound microbiota is associated with poor healing. *J Invest Dermatol* 2017;137:237–44.
 - [28] Percival SL, McCarty SM, Lipsky B. Biofilms and wounds: an overview of the evidence. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2015;4(7):373–81.
 - [29] Giurato L, Meloni M, Izzo V, Uccioli L. Osteomyelitis in diabetic foot: a comprehensive overview. *World J Diabetes* 2017;8:135–42.
 - [30] Senneville É, Lipsky BA, Abbas ZG, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil JM, et al. Diagnosis of infection in the foot in diabetes: a systematic review. *Diab Metab Res Rev* 2020;36(Suppl 1):e3281.
 - [31] Mutluoglu M, Sivrioglu AK, Eroglu M, Uzun G, Turhan V, Ay H, et al. The implications of the presence of osteomyelitis on outcomes of infected diabetic foot wounds. *Scand J Inf Dis* 2013;45:497–503.
 - [32] Van GH, Amouyal C, Bourron O, Aubert C, Carlier A, Mosbah H, et al. Diabetic foot ulcer management in a multidisciplinary foot centre: one-year healing, amputation and mortality rate. *J Wound Care* 2021;30(Suppl6):S34–41.
 - [33] Meyr AJ, Seo K, Khurana JS, Choksi R, Chakraborty B. Level of agreement with a multi-test approach to the diagnosis of diabetic foot osteomyelitis. *J Foot Ankle Surg* 2018;57:1137–2119.
 - [34] Newman LG, Waller J, Palestro CJ, Hermann G, Klein MJ, Schwartz M, et al. Leukocyte scanning with 111In is superior to magnetic resonance imaging in diagnosis of clinically unsuspected osteomyelitis in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1992;15:1527–30.
 - [35] Mutluoglu M, Ercengiz A, Yazici Mutlu Z, Memis A. The sausage toe as a sign of diabetic foot osteomyelitis. *Int Wound J* 2018;15:493–4.
 - [36] Lázaro-Martínez JL, Tardáguila-García A, García-Klepzig JL. Diagnostic and therapeutic update on diabetic foot osteomyelitis. *Endoc Diab Nutri (English Ed.)* 2017;64:100–8.
 - [37] Senneville E. Editorial commentary: probe-to-bone test for detecting diabetic foot osteomyelitis: rapid, safe, and accurate-but for which patients? *Clin Infect Dis* 2016;63:949–50.
 - [38] Hartemann-Heurtier A, Senneville E. Diabetic foot osteomyelitis. *Diab Metab* 2008;34:87–95.
 - [39] Aragón-Sánchez J, Lipsky BA, Lázaro-Martínez JL. Diagnosing diabetic foot osteomyelitis: is the combination of probe-to-bone test and plain radiography sufficient for high-risk inpatients? *Diabet Med* 2011;28:191–4.
 - [40] Alvaro-Afonso FJ, Lázaro-Martínez JL, Aragón-Sánchez J, García-Morales E, García-Álvarez Y, Molines-Barroso RJ. Inter-observer reproducibility of diagnosis of diabetic foot osteomyelitis based on a combination of probe-to-bone test and simple radiography. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;105:e3–5. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.04.024>.
 - [41] Zakariah NA, Bajuri MY, Hassan R, Ismail Z, Md Mansor M, Othman H, et al. Is Procalcitonin more superior to hs-CRP in the diagnosis of infection in diabetic foot ulcer? *Malays J Pathol* 2020;42:77–84.
 - [42] Lavery LA, Ahn J, Ryan EC, Bhavan K, Oz OK, La Fontaine J, et al. What are the optimal cutoff values for ESR and CRP to diagnose osteomyelitis in patients with diabetes-related foot infections? *Clin Orthop Relat Res* 2019;477:1594–602.
 - [43] Van Asten SA, Jupiter DC, Mithani M, La Fontaine J, Davis KE, Lavery LA. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein to monitor treatment outcomes in diabetic foot osteomyelitis. *Int Wound J* 2017;14:142–8.
 - [44] Hadavand F, Amouzegar A, Amid H. Pro-calcitonin, erythrocyte sedimentation rate and C - reactive protein in predicting diabetic foot ulcer characteristics; a cross sectional study. *Arch Acad Emerg Med* 2019;7(1):37. PMID: 31555767.
 - [45] Rahim K, Saleha S, Zhu X, Huo L, Basit A, Franco OL. Bacterial contribution in chronicity of wounds. *Microb Ecol* 2017;73:710–21.
 - [46] Dunyach-Remy C, Ngba Essebe C, Sotto A, Lavigne JP. *Staphylococcus aureus* toxins and diabetic foot ulcers: role in pathogenesis and interest in diagnosis. *Toxins (Basel)* 2016;8:209.
 - [47] Gardner SE, Hillis SL, Heilmann K, Segre JA, Grice EA. The neuropathic diabetic foot ulcer microbiome is associated with clinical factors. *Diabetes* 2013;62:923–30.
 - [48] Jneid J, Cassir N, Schuldiner S, Jourdan N, Sotto A, Lavigne JP, et al. Exploring the microbiota of diabetic foot infections with culturomics. *Front Cell Infect Microbiol* 2018;8:282.
 - [49] Bessman AN, Geiger PJ, Canawati H. Prevalence of Corynebacteria in diabetic foot infections. *Diabetes Care* 1992;15(11):1531–3.
 - [50] Lesens O, Desbiez F, Vidal M, Robin F, Descamps S, Beytout J, et al. Culture of per-wound bone specimens: a simplified approach for the medical management of diabetic foot osteomyelitis. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(2):285–91.
 - [51] Lavigne JP, Nicolas-Chanoine MH, Bourg G, Moreau J, Sotto A. Virulent synergistic effect between *Enterococcus faecalis* and *Escherichia coli* assayed by using the *Caenorhabditis elegans* model. *PLoS One* 2008;3(10):e3370.
 - [52] Noor S, Zubair M, Ahmad J. Diabetic foot ulcer-A review on pathophysiology, classification and microbial etiology. *Diabetes Metab Syndr* 2015;9(3):192–9.
 - [53] Liu C, Ponsero AJ, Armstrong DG, Lipsky BA, Hurwitz BL. The dynamic wound microbiome. *BMC Med* 2020;18(1):358.
 - [54] Radzieta M, Sadehpour-Heravi F, Peters TJ, Hu H, Vickery K, Jeffries T, et al. A multiomics approach to identify host-microbe alterations associated with infection severity in diabetic foot infections: a pilot study. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2021;7(1):29.
 - [55] Bowler PG, Davies BJ. The microbiology of acute and chronic wounds. *Wounds* 1999;11:72–8.
 - [56] Gerding DN. Foot infections in diabetic patients: the role of anaerobes. *Clin Infect Dis* 1995;20:S283–8.
 - [57] Kumar D, Banerjee T, Chakravarty J, Singh SK, Dwivedi A, Tilak R. Identification, antifungal resistance profile, in vitro biofilm formation and ultrastructural characteristics of *Candida* species isolated from diabetic foot patients in Northern India. *Indian J Med Microbiol* 2016;34:308–14.
 - [58] Kalan L, Loesche M, Hodkinson BP, Heilmann K, Ruthel G, Gardner SE, et al. Redefining the chronic-wound microbiome: Fungal communities are prevalent, dynamic, and associated with delayed healing. *MBio* 2016;7(5):e01058–10116. <https://doi.org/10.1128/mBio.01058-16>.
 - [59] Game FL, Boswell T, Soar C, Houghton E, Treece K, Pound N, et al. Outcome in diabetic foot ulcers with and without *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Diabet Med* 2003;20:30.
 - [60] Game F, Jeffcoate W. MRSA and osteomyelitis of the foot in diabetes. *Diabet Med* 2004;21:16–9.
 - [61] Hartemann-Heurtier A, Robert J, Jacqueminet S, Ha Van G, Golmard JL, Jarlier V, et al. Diabetic foot ulcer and multidrug-resistant organisms: risk factors and impact. *Diabet Med* 2004;21:710–5.
 - [62] Richard JL, Sotto A, Jourdan N, Combescure C, Vannereau D, Rodier M, et al. Nîmes University Hospital Working Group on the Diabetic Foot (GP30). Risk factors and healing impact of multidrug-resistant bacteria in diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab* 2008;34(4 Pt 1):363–9.
 - [63] Sotto A, Richard JL, Combescure C, Jourdan N, Schuldiner S, Bouziges N, et al. Beneficial effects of implementing guidelines on microbiology and costs of infected diabetic foot ulcers. *Diabetologia* 2010;53(10):2249–55.
 - [64] Lavigne JP, Loiez C. Le pied diabétique infecté. In : REMIC, Société Française de Microbiologie, Référentiel en Microbiologie Médicale, Ed. Paris, 2018 31:295–300.
 - [65] Elamurugan TP, Jagdish S, Kate V, Chandra PS. Role of bone biopsy specimen culture in the management of diabetic foot osteomyelitis. *Int J Surg* 2011;9:214–6.
 - [66] Feron F, de Ponfilly GP, Potier L, Gauthier DC, Salle L, Laloi-Michelin M, et al. Reliability and safety of bedside blind bone biopsy performed by a diabetologist for the diagnosis and treatment of diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Care* 2021;44(11):2480–6.
 - [67] Pérez-Panero AJ, Ruiz-Muñoz M, Cuesta-Vargas AI, González-Sánchez M. Prevention, assessment, diagnosis and management of diabetic foot based on clinical practice guidelines: a systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(35):e16877.
 - [68] Hartmann B, Fottner C, Herrmann K, Limbourg T, Weber M, Beckh K. Interdisciplinary treatment of diabetic foot wounds in the elderly: low risk of amputations and mortality and good chance of being mobile with good quality of life. *Diabetes Vasc Dis Res* 2017;14:55–8.
 - [69] Wright PR, Lawrence SM, Campbell DA, Colman PG. Creation of a multidisciplinary, evidence based, clinical guideline for the assessment, investigation and management of acute diabetes related foot complications. *Diabet Med* 2005;22:127–36.
 - [70] Apelqvist J, Ragnarson-Tennvall G, Persson U, Larsson J. Diabetic foot ulcers in a multidisciplinary setting. An economic analysis of primary healing and healing with amputation. *J Intern Med* 1994;235:463–71.
 - [71] Gardiner M, Vicaretti M, Sparks J, Bansal S, Bush S, Liu M, et al. A longitudinal study of the diabetic skin and wound microbiome. *PeerJ* 2017;20(5):e3543.
 - [72] Malone M, Johani K, Jensen SO, Gossell IB, Dickson HG, Hu H, et al. Next generation DNA sequencing of tissues from infected diabetic foot ulcers. *EBioMedicine* 2017;21:142–9.
 - [73] Sloan TJ, Turton JC, Tyson J, Musgrove A, Fleming VM, Lister MM, et al. Examining diabetic heel ulcers through an ecological lens: microbial community dynamics associated with healing and infection. *J Med Microbiol* 2019;68:230–40.
 - [74] Kalan LR, Meisel JS, Loesche MA, Horwinski J, Soaita I, Chen X, et al. Strain- and species-level variation in the microbiome of diabetic wounds is associated with clinical outcomes and therapeutic efficacy. *Cell Host Microbe* 2019;25:641–655. e5.
 - [75] Verbanic S, Shen Y, Lee J, Deacon JM, Chen IA. Microbial predictors of healing and short-term effect of debridement on the microbiome of chronic wounds. *Npj Biofilms Microbiomes* 2020;6:1–11.
 - [76] Radzieta M, Sadehpour-Heravi F, Peters TJ, Hu H, Vickery K, Jeffries T, et al. Examining diabetic heel ulcers through an ecological lens: microbial community dynamics associated with healing and infection. *J Med Microbiol* 2019;68:230–40.
 - [77] Elmersafi T, Kumar A, Cooper PS, Steinberg JS, Evans KK, Attinger CE, et al. Concordance between bone pathology and bone culture for the diagnosis of osteomyelitis in the presence of charcot neuro-osteoarthropathy. *J Foot Ankle Surg* 2018;57:919–23.
 - [78] Meyr AJ, Singh S, Zhang X, Khilko N, Mukherjee A, Sheridan MJ, et al. Statistical reliability of bone biopsy for the diagnosis of diabetic foot osteomyelitis. *J Foot Ankle Surg* 2011;50:663–7.
 - [79] Álvaro-Afonso FJ, Lázaro-Martínez JL, García-Morales E, García-Álvarez Y, Sanz-Corbalán I, Molines-Barroso RJ. Cortical disruption is the most reliable and accurate plain radiographic sign in the diagnosis of diabetic foot osteomyelitis. *Diabet Med* 2019;36(2):258–9.

- [80] Tran K, Mierzwinski-Urban M. Serial X-Ray Radiography for the Diagnosis of Osteomyelitis: A Review of Diagnostic Accuracy, Clinical Utility, Cost- Effectiveness, and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2020 Mar 13. PMID: 33074603.
- [81] Senneville EM, Lipsky BA, van Asten SAV, Peters EJ. Diagnosing diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Metab Res Rev* 2020;36(Suppl 1):e3250.
- [82] Senneville E, Lipsky BA, Abbas ZG, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil JM, et al. Diagnosis of infection in the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2020;36(Suppl 1):e3281.
- [83] Gariani K, Lebowitz D, Kressmann B, Gariani J, Uçkay I. X-Ray versus magnetic resonance imaging in diabetic foot osteomyelitis: a clinical comparison. *Curr Diabetes Rev* 2021;17(3):373–7.
- [84] Cohen M, Cerniglia B, Gorbachova T, Horrow J. Added value of MRI to X-ray in guiding the extent of surgical resection in diabetic forefoot osteomyelitis: a review of pathologically proven, surgically treated cases. *Skeletal Radiol* 2019;48(3):405–11.
- [85] Lauri C, Leone A, Cavallini M, Signore A, Giurato L, Uccioli L. Diabetic foot infections: the diagnostic challenges. *J Clin Med* 2020;9(6):1779.
- [86] Lauri C, Glaudemans AJWM, Campagna G, Keidar Z, Muchnik Kurash M, Georga S, et al. Comparison of white blood cell scintigraphy, FDG PET/CT and MRI in suspected diabetic foot infection: results of a large retrospective multicenter study. *J Clin Med* 2020;9(6):1645.
- [87] Iyengar KP, Jain VK, Awadalla Mohamed MK, Vaishya R, Vinjamuri S. Update on functional imaging in the evaluation of diabetic foot infection. *J Clin Orthop Trauma* 2021;11(16):119–24.
- [88] Treglia G, Sadeghi R, Annunziata S, Zakavi SR, Caldarella C, Muoio B, et al. Diagnostic performance of Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of osteomyelitis related to diabetic foot: a systematic review and a meta-analysis. *Foot (Edinb)* 2013;23(4):140–8.
- [89] Arnon-Sheleg E, Keidar Z. Diabetic Foot Infection: The Role of PET/CT Imaging. *Curr Pharm Des* 2018;24(12):1277–86.
- [90] Dumville JC, Lipsky BA, Hoey C, Cruciani M, Fison M, Xia J. Topical antimicrobial agents for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD011038.
- [91] Uçkay I, Kressmann B, Di Tommaso S, Portela M, Alwan H, Vuagnat H, et al. A randomized controlled trial of the safety and efficacy of a topical gentamicin-collagen sponge in diabetic patients with a mild foot ulcer infection. *SAGE Open Med* 2018;6.
- [92] Uçkay I, Kressmann B, Malacarne S, Toumanova A, Jaafar J, Lew D, et al. A randomized, controlled study to investigate the efficacy and safety of a topical gentamicin-collagen sponge in combination with systemic antibiotic therapy in diabetic patients with a moderate or severe foot ulcer infection. *BMC Infect Dis* 2018;18:361.
- [93] Selva Olid A, Solà I, Barajas-Nava LA, Gianneo OD, Bonfill Cosp X, Lipsky BA. Systemic antibiotics for treating diabetic foot infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015(9):CD009061. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009061.pub2>.
- [94] Uckay I, Berli M, Sendi P, Lipsky BA. Principles and practice of antibiotic stewardship in the management of diabetic foot infections. *Curr Opin Infect Dis* 2019;32:95–101.
- [95] Lipsky BA, Peters EJ, Senneville E. Expert opinion on the management of infections in the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28:163–78.
- [96] Peters EJ, Lipsky BA, Berendt AR, Embil JM, Lavery LA, Senneville E. A systematic review of the effectiveness of interventions in the management of infection in the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28:142–62.
- [97] Percival SL, Malone M, Mayer D, Salisbury AM, Schultz G. Role of anaerobes in polymicrobial communities and biofilms complicating diabetic foot ulcers. *Int Wound J* 2018;15:776–82.
- [98] Siam G, Christou N, Eiseman I, Tack KJ. Clinafloxacin versus piperacillin-tazobactam in treatment of patients with severe skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:525–31.
- [99] Lin C, Liu J, Sun H. Risk factors for lower extremity amputation in patients with diabetic foot ulcers: a meta-analysis. *PLoS One* 2020;15(9):e0239236. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239236>.
- [100] Ferreira L, Carvalho A, Carvalho R. Short-term predictors of amputation in patients with diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab Syndr* 2018;12:875–9.
- [101] 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.
- [102] Pittet D, Wyssa B, Herter-Clavel C, Kurtseiner K, Vaucher J, Lew D. Outcome of diabetic foot infections treated conservatively: a retrospective cohort study with long-term follow-up. *Arch Intern Med* 1999;159:851–6.
- [103] Jeong E, Cho S, Lee S, Lee K, Woo S, Kang Y, et al. Depth and combined infection is important predictor of lower extremity amputations in hospitalized diabetic foot ulcer patients. *Korean J Intern Med* 2018;33:952–60.
- [104] Ahluwalia RS, Reichert ILH. Surgical management of the acute severely infected diabetic foot-The 'infected diabetic foot attack'. An instructional review. *J Clin Orthop Trauma* 2021;18:114–20.
- [105] Al WA. Operative versus non-operative treatment in diabetic dry toe gangrene. *Diabetes Metab Syndr* 2019;13:959–63.
- [106] Frykberg RG, Attinger C, Smeets L, Koller A, Bal A, Kavarthapu V. Surgical strategies for prevention of amputation of the diabetic foot. *J Clin Orthop Trauma* 2021;17:99–105.
- [107] Tan JS, Friedman NM, Hazelton Miller C, Flanagan P, File TM. Can aggressive treatment of diabetic foot infections reduce the need for above-ankle amputation? *Clin Infect Dis* 1996;23:286–91.
- [108] Aicale R, Cipollaro L, Esposito S, Mafuli N. An evidence based narrative review on treatment of diabetic foot osteomyelitis. *Surgeon* 2020;18:311–20.
- [109] Joyce A, Yates B, Cichero M. Transmetatarsal amputation: a 12 year retrospective case review of outcomes. *Foot (Edinb)* 2020;42:101637. <https://doi.org/10.1016/j.foot.2019.08.008>.
- [110] Cheun TJ, Jayakumar L, Sideman MJ, Ferrer L, Mitromaras C, Miserlis D, et al. Short-term contemporary outcomes for staged versus primary lower limb amputation in diabetic foot disease. *J Vasc Surg* 2020;72:658–66.
- [111] Lazaro-Martínez J, García-Madrid M, García-Alvarez Y, Alvaro-Afonso F, Sanz-Corbalán I, García-Morales E. Conservative surgery for chronic diabetic foot osteomyelitis: Procedures and recommendations. *J Clin Orthop Trauma* 2021;16:86–98.
- [112] Lipsky BA, Uçkay I. Treating diabetic foot osteomyelitis: a practical state-of-the-art update. *Medicina (Kaunas)* 2021;57(4):339. <https://doi.org/10.3390/medicina57040339>.
- [113] Musuuzza J, Sutherland BL, Kurter S, Balasubramanian P, Bartels CM, Brennan MB. A systematic review of multidisciplinary teams to reduce major amputations for patients with diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg* 2020;71:1433–46.
- [114] Jupiter DC, LaFontaine J, Barshes N, Wukich DK, Shibuya N. Transmetatarsal and minor amputation versus major leg amputation: 30-day readmissions, reamputations, and complications. *J Foot Ankle Surg* 2020;59:484–90.
- [115] Ratliff HT, Shibuya N, Jupiter DC. Minor vs. major leg amputation in adults with diabetes: six-month readmissions, reamputations, and complications. *J Diabetes Complications* 2021;35(5):107886. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2021.107886>.
- [116] Zhou S, Schmidt BM, Henig O, Kaye KS. Deferring amputation in diabetic foot osteomyelitis: doing more harm than good? *Open Forum Infect Dis* 2021;8(7). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab184>.
- [117] Tardáguila-García A, Sanz-Corbalán I, García-Alamino J, Ahluwalia R, Uccioli L, Lázaro-Martínez JL. Medical versus surgical treatment for the management of diabetic foot osteomyelitis: a systematic review. *J Clin Med* 2021;10(6):1237. <https://doi.org/10.3390/jcm10061237>.
- [118] Yammine K, Assi C. The level of evidence of the publications on conservative surgery for the treatment of diabetic forefoot ulcers: a scoping review. *Foot (Edinb)* 2021;47:101784. <https://doi.org/10.1016/j.foot.2021.101784>.
- [119] Lipsky BA. Treating diabetic foot osteomyelitis primarily with surgery or antibiotics: have we answered the question? *Diabetes Care* 2014;37:593–5.
- [120] Aragón-Sánchez F, Cabrera-Galván J, Quintana-Marrero Y, Hernández-Herrero M, Lázaro-Martínez J, García-Morales E, et al. Outcomes of surgical treatment of diabetic foot osteomyelitis: a series of 185 patients with histopathological confirmation of bone involvement. *Diabetologia* 2008;51:1962–70.
- [121] Lazaro-Martínez J, García-Alvarez Y, Tardáguila-García A, García-Morales E. Optimal management of diabetic foot osteomyelitis: challenges and solutions. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2019;12:947–59.
- [122] Lazaro-Martínez J, Aragón-Sánchez J, García-Morales E. Antibiotics versus conservative surgery for treating diabetic foot osteomyelitis: a randomized comparative trial. *Diabetes Care* 2014;37:789–95.
- [123] Uçkay I, Aragón-Sánchez J, Lew D, Lipsky BA. Diabetic foot infections: what have we learned in the last 30 years? *Intern J Infect Dis* 2015;40:81–91.
- [124] Game FL, Jeffcoat WJ. Primarily non-surgical management of osteomyelitis of the foot in diabetes. *Diabetologia* 2008;51:962–7.
- [125] Lesens O, Desbiez F, Theis C, Ferry T, Bensalem M, Laurichesse H, et al. Staphylococcus aureus-Related diabetic osteomyelitis: medical or surgical management? A french and spanish retrospective cohort. *Int J Low Extrem Wounds* 2015;14(3):284–90. <https://doi.org/10.1177/1534734614559931>.
- [126] Vaznaïsiene D, Beltrand E, Laïskonis AP, Yazdanpanah Y, Migaud H, Senneville E. Major amputation of lower extremity: Prognostic value of positive bone biopsy cultures. *Orthop Traumatol Surg Res* 2013;99:88–93.
- [127] Vaznaïsiene D, Sulcaite R, Vitkauskienė A, Spucis A, Reingardas A, Kymantas V, et al. Section's osseous slice biopsy during major amputation of lower extremity: preliminary results of prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2015;30(15):247. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-0993-x>.
- [128] Kowalski T, Matsuda M, Sorenson MD, Gundrum JD, Agger WA. The effect of residual osteomyelitis at the resection margin in patients with surgically treated diabetic foot infection. *J Foot Ankle Surg* 2011;50:171–5.
- [129] Mijuskovic B, Kuehl R, Widmer AF, Jundt G, Frei R, Gürke L, et al. Culture of bone biopsy specimens overestimates rate of residual osteomyelitis after toe or forefoot amputation. *J Bone Joint Surg* 2018;100:1448–54.
- [130] Schmidt BM, McHugh JB, Patel RM, Wrobel JS. Prospective analysis of surgical bone margins after partial foot amputation in diabetic patients admitted with moderate to severe foot infections. *Foot Ankle Spec* 2019;12:131–7.
- [131] Macauley M, Adams G, Mackenny P, Kubelka I, Scott E, Buckworth R. Microbiological evaluation of resection margins of the infected diabetic foot ulcer. *Diabet Med* 2021;38(4):e14440.
- [132] Senneville E, Joulie D, Blondiaux N, Robineau O. Surgical techniques for bone biopsy in diabetic foot infection, and association between results and treatment duration. *J Bone Joint Infect* 2020;5:198–204.
- [133] Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters E, Armstrong DA, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *Clin Infect Dis* 2012;54:132–73.
- [134] Gariani K, Lebowitz D, von Dach E, Kressmann B, Lipsky BA, Uçkay I. Remission in diabetic foot infections: duration of antibiotic therapy and other possible associated factors. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:244–51.
- [135] Gaultier R, Castan B, Bonnet E, Bru JP, Cohen R, Diamantis S, et al. Anti-infectious treatment duration: the SPILF and GPIP French guidelines and recommendations. *Infect Dis Now* 2021;51:114–39.

- [136] Julien G, Francois M, Vernet-Garnier V, Bajolet O, Lebrune D, Hentzien M, et al. Short duration of post-amputation antibiotic therapy in diabetic foot patients with total resection of osteomyelitis. *Med Mal Infect* 2020;50:433–5.
- [137] Rossel A, Lebowitz D, Gariani K, Abbas M, Kressmann B, Assal M, et al. Stopping antibiotics after surgical amputation in diabetic foot and ankle infections-A daily practice cohort. *Endocrinol Diabetes Metab* 2019;2(2):e00059.
- [138] Lazaro-Martinez J, Javier Aragon-Sanchez J, Garcia-Morales E. Antibiotics versus conservative surgery for treating diabetic foot osteomyelitis: A randomized comparative trial. *Diabetes Care* 2014;37:789–95.
- [139] Barshes NR, Mindru C, Ashong C, Rodriguez-Barradas M, Trautner BW. Treatment failure and leg amputation among patients with foot osteomyelitis. *Int J Low Extrem Wounds* 2016;15:303–12.
- [140] Nelson EA, O'Meara S, Golder S, Dalton J, Craig D, Iglesias C. Systematic review of antimicrobial treatments for diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 2006;23:348–59.
- [141] Berendt A, Peters E, Bakker K, Embil J, Eneroth M, Hinchliffe R, et al. Diabetic foot osteomyelitis: a progress report on diagnosis and a systematic review of treatment. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24(Suppl 1):S145–61.
- [142] Peters EJB, Aragon-Sanchez J, Bakker K, Boyko EJ, Diggle M, Embil JM, et al. A systematic review of interventions in the management of infection in the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32(Suppl 1):145–53. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2706>.
- [143] Aragon-Sánchez J, Lipsky BA. Modern management of diabetic foot osteomyelitis. The when, how and why of conservative approaches. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2018;16(1):35–50. <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1417037>.
- [144] Peters E, Lipsky BA, Senneville E, Abbas ZG, Aragon-Sanchez J, Diggle M, et al. Interventions in the management of infection in the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2020;36(Suppl 1):e3282.
- [145] Lauf I, Ozsvár Z, Mitha I, Regöly-Mérei J, Embil JM, Cooper A, et al. Phase 3 study comparing tigecycline and ertapenem in patients with diabetic foot infections with and without osteomyelitis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014;78:469–80.
- [146] Beldman M, Löwik C, Soriano A, Albiach L, Zijlstra WP, Knoben B, et al. If, when, and how to use rifampin in acute staphylococcal periprosthetic joint infections, a multicenter observational study. *Clin Infect Dis* 2021;73(9):1634–41. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab426>. Erratum. In: *Clin Infect Dis*. 2022 May 30;74(10):1890.
- [147] Senneville E, Lombart A, Beltrand E, Valette M, Legout L, Cazaubiel M, et al. Outcome of diabetic foot osteomyelitis treated nonsurgically. A retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2008;31:637–42.
- [148] Berthol N, Robineau O, Boucher A, Blondiaux N, Beltrand E, Valette M, et al. Two-Step sequential approach for concomitant skin and soft tissue infection and osteomyelitis complicating the diabetic foot. *Diabetes Care* 2017;40(12):e170–1. <https://doi.org/10.2337/dc17-1471>.
- [149] Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(Suppl 1):1–55. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12427>. PMID: 24329732.
- [150] HAS. Recommandations de bonnes pratiques. Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives Méthode Recommandations pour la pratique clinique. Mai 2019. <http://www.has-sante.frhttp://www.has-sante.fr>. Last consulted March 6; 2023.
- [151] Chai W, Wang Y, Jiao F, Wu Y, Wang S. A severe diabetic foot ulcer with intermediate cuneiform displacement and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection: a rare case report. *Front Med (Lausanne)* 2020;21(7):131. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00131>. eCollection.
- [152] Wong M, Wong D, Malhotra S. Intravenous fosfomycin as salvage therapy for osteomyelitis caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Health Syst Pharm* 2021;78(24):2209–15. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zzab294>. PMID: 34309646.
- [153] Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, Puttagunta S, Das AF, Dunne MW. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. *N Engl J Med* 2014;370:2169–79.
- [154] Gatti M, Andreoni M, Pea F, Viale P. Real-World use of dalbavancin in the era of empowerment of outpatient antimicrobial treatment: a careful appraisal beyond approved indications focusing on unmet clinical needs. *Drug Des Devel Ther* 2021;15:3349–78.
- [155] Rappo U, Puttagunta S, Shevchenko V, Shevchenko A, Jandourek A, Gonzalez PL, et al. Dalbavancin for the treatment of osteomyelitis in adult patients: a randomized clinical trial of efficacy and safety. *Open Forum Infect Dis* 2018;6(1):ofy331.
- [156] Goldstein EJ, Citron DM, Warren YA, Tyrrell KL, Merriam CV, Fernandez HT. In vitro activities of dalbavancin and 12 other agents against 329 aerobic and anaerobic gram-positive isolates recovered from diabetic foot infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2875–9.
- [157] Pantel A, Nachar O, Boudet A, Loubet P, Schuldinier S, Cellier N, et al. In vitro activity of dalbavancin against Gram-positive bacteria isolated from diabetic foot osteomyelitis. *J Antimicrob Chemother* 2021;76:2057–60.
- [158] Navarro-Jiménez G, Fuentes-Santos C, Moreno-Núñez L, Alfayate-García J, Campelo-Gutiérrez C, Sanz-Márquez S, et al. Experience in the use of dalbavancin in diabetic foot infection. *Enferm Infect Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2022:S2529–993X.
- [159] Corey GR, Kabler H, Mehra P, Gupta S, Overcash JS, Porwal A, et al. Single-dose oritavancin in the treatment of acute bacterial skin infections. *N Engl J Med* 2014;370:2180–90.
- [160] Corey GR, Good S, Jiang H, Moeck G, Wikler M, Green S, et al. Single-dose oritavancin versus 7–10 days of vancomycin in the treatment of gram-positive acute bacterial skin and skin structure infections: the SOLO II noninferiority study. *Clin Infect Dis* 2015;60:254–62.
- [161] Scoble PJ, Reilly J, Tillotson GS. Real-World Use of Oritavancin for the Treatment of Osteomyelitis. *Drugs Real World Outcomes* 2020;7(Suppl1):46–54.
- [162] Van Hise NW, Chundi V, Didwania V, Anderson M, McKinsey D, Roig I, et al. Treatment of acute osteomyelitis with once-weekly oritavancin: a two-year, multicenter, retrospective study. *Drugs Real World Outcomes* 2020;41–5.
- [163] Prokocimer P, De Anda C, Fang E, Mehra P, Das A. Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial. *JAMA* 2013;309:559–69.
- [164] Moran GJ, Fang E, Corey GR, Das AF, De Anda C, Prokocimer P. Tedizolid for 6 days versus linezolid for 10 days for acute bacterial skin and skin-structure infections (ESTABLISH-2): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:696–705.
- [165] Stainton SM, Monogue ML, Baummer-Carr A, Shepard AK, Nugent JF, Kuti JL, et al. Comparative assessment of tedizolid pharmacokinetics and tissue penetration between diabetic patients with wound infections and healthy volunteers via in vivo microdialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;62:e01880–10917.
- [166] Senneville E, Dinh A, Ferry T, Beltrand E, Blondiaux N, Robineau O. Tolerance of prolonged oral tedizolid for prosthetic joint infections: results of a multicenter prospective study. *Antibiotics (Basel)* 2020;10:4.
- [167] Benavent E, Morata L, Escribuela-Vidal F, Reynaga EA, Soldevila L, Albiach L, et al. Long-Term use of tedizolid in osteoarticular infections: benefits among oxazolidinone drugs. *Antibiotics (Basel)* 2021;10:53.
- [168] Pullman J, Gardovskis J, Farley B, Sun E, Quintas M, Lawrence L, et al. Efficacy and safety of delafloxacin compared with vancomycin plus aztreonam for acute bacterial skin and skin structure infections: a Phase 3, double-blind, randomized study. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:3471–80.
- [169] O'Riordan W, McManus A, Teras J, Poromanski I, Cruz-Saldariagga M, Quintas M, et al. A comparison of the efficacy and safety of intravenous followed by oral delafloxacin with vancomycin plus aztreonam for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: a phase 3, multinational, double-blind, randomized study. *Clin Infect Dis* 2018;67:657–66.
- [170] Nicola F, Azula N, Santoni G, Smayevsky J. Actividad in vitro de delafloxacin frente a microorganismos aislados de infecciones osteoarticulares y de piel y partes blandas en Buenos Aires, Argentina [In vitro activity of delafloxacin against bacterial isolates from osteoarticular and skin infections in Buenos Aires, Argentina]. *Rev Argent Microbiol*. 2021:S0325-7541(21)00047-X.
- [171] Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV, Tyrrell KL. Comparative in vitro activity of ceftaroline, ceftaroline-avibactam, and other antimicrobial agents against aerobic and anaerobic bacteria cultured from infected diabetic foot wounds. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;76:347–51.
- [172] Corey GR, Wilcox MH, Talbot GH, Thye D, Friedland D, Baculik T, et al. CANVAS 1: the first Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65 Suppl4:iv41-51.1.
- [173] Wilcox MH, Corey GR, Talbot GH, Thye D, Friedland D, Baculik T, et al. CANVAS 2: the second Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(Suppl4):iv53–65.
- [174] Lipsky BA, Cannon CM, Ramani A, Jandourek A, Calmagg A, Friedland HD, et al. Ceftaroline fosamil for treatment of diabetic foot infections: the CAPTURE study experience. *Diabetes Metab Res Rev* 2015;31:395–401.
- [175] Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV, Warren YA, Tyrrell KL, Fernandez HT. In vitro activity of ceftobiprole against aerobic and anaerobic strains isolated from diabetic foot infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(11):3959–62.
- [176] Pham T-T, Gariani K, Richard JC, Kressmann B, Jornayvaz FR, Philippe J, et al. Moderate to severe soft tissue diabetic foot infections. a randomized, controlled, pilot trial of post-debridement antibiotic treatment for 10 versus 20 days. *Ann Surg* 2022;276:233–8.
- [177] Lipsky BA, Uçkay İ. Treating diabetic foot osteomyelitis: a practical state-of-the-art update. *Medicina* 2021;57:339.
- [178] Tone A, Nguyen S, Devemy F, Topolinski H, Valette M, Cazaubiel M, et al. Six-week versus twelve-week antibiotic therapy for nonsurgically treated diabetic foot osteomyelitis: a multicenter open-label controlled randomized study. *Diabetes Care* 2015;38:302–7.
- [179] Gariani K, Pham TT, Kressmann B, Jornayvaz FR, Gastaldi G, Stafylakis D, et al. Three weeks versus six weeks of antibiotic therapy for diabetic foot osteomyelitis: a prospective, randomized, noninferiority. *Pilot Trial Clin Infect Dis* 2021;73:e1539–45.
- [180] Waibel F, Berli M, Catanzaro S, Sairanen K, Schöni M, Böni T, et al. Optimization of the antibiotic management of diabetic foot infections: protocol for two randomized controlled trials. *Trials* 2020;21:54.
- [181] Pham T-T, Wetzel O, Gariani K, Kressmann B, Jornayvaz FR, Lipsky BA, et al. Is routine measurement of the serum C-reactive protein level helpful during antibiotic therapy for diabetic foot? *Diabetes Obes Metab* 2021;2:637–41.
- [182] Lazaga F, Van Asten SA, Nichols A, Bhavan K, La Fontaine J, Oz OK, et al. Hybrid imaging with 99mTc-WBC SPECT/CT to monitor the effect of therapy in diabetic foot osteomyelitis. *Int Wound J* 2016;13:1158–60.
- [183] Vouillarmet J, Moret M, Morelec I, Michon P, Dubreuil J. Application of white blood cell SPECT/CT to predict remission after a 6 or 12 week course of antibiotic treatment for diabetic foot osteomyelitis. *Diabetologia* 2017;60:2486–94.

- [184] Vouillarmet J, Tordo J, Moret M, Michon P, Morelec I. 99mTc-white blood cell SPECT/CT to assess diabetic foot osteomyelitis remission: contribution of semi-quantitative scoring system. *Nucl Med Commun* 2021;42:713–8.
- [185] Lavery LA, Higgins KR, Lancot DR, Constantinides GP, Zamorano RG, Athanasiou KA, et al. Preventing diabetic foot ulcer recurrence in high-risk patients: use of temperature monitoring as a self-assessment tool. *Diabetes Care* 2007;30:14–20.
- [186] Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia* 2008;51:747–55.
- [187] Khalifa WA. Risk factors for diabetic foot ulcer recurrence: a prospective 2-year follow-up study in Egypt. *Foot (Edinb)* 2018;35:11–5.
- [188] Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med* 2017;376:2367–75.

E. Bonnet^{a,*}, L. Maulin^b, E. Senneville^c, B. Castan^d, C. Fourcade^e,
P. Loubet^f, D. Poitrenaud^g, S. Schuldiner^h, A. Sotto^f, J.P. Lavigneⁱ,
P. Lesprit^j, the individual members of the “Review group”

^a *Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Toulouse-Purpan, 31059 Toulouse, France*

^b *Maladies Infectieuses, CH du Pays d’Aix, 13100 Aix en Provence, France*

^c *Service Universitaire des Maladies Infectieuses, CH Dron, 59200 Tourcoing, France*

^d *Service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses, CH Périgueux, 24019 Périgueux, France*

^e *Equipe Mobile d’Infectiologie, Clinique Pasteur, Clinavenir, 31300 Toulouse, France*

^f *Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Caremeau, 30029 Nîmes, France*

^g *Unité Fonctionnelle d’Infectiologie, CH Notre Dame de la Miséricorde, 20000 Ajaccio, France*

^h *Service des Maladies Métaboliques et Endocriniennes, CHU Caremeau, 30029 Nîmes, France*

ⁱ *Service de Microbiologie et Hygiène Hospitalière, CHU Caremeau, 30029 Nîmes, France*

^j *Maladies Infectieuses, CHU Grenoble Alpes, 38043, Grenoble, France*

* Corresponding author.

E-mail address: bonnet.e@chu-toulouse.fr (E. Bonnet).