

Antibiothérapie locale des plaies infectées du pied compliquant le diabète : où en sommes-nous?

Eric Senneville

Service Universitaire des Maladies Infectieuses et du Voyageur
CH Gustave Dron Tourcoing

JEDI Mai 2025

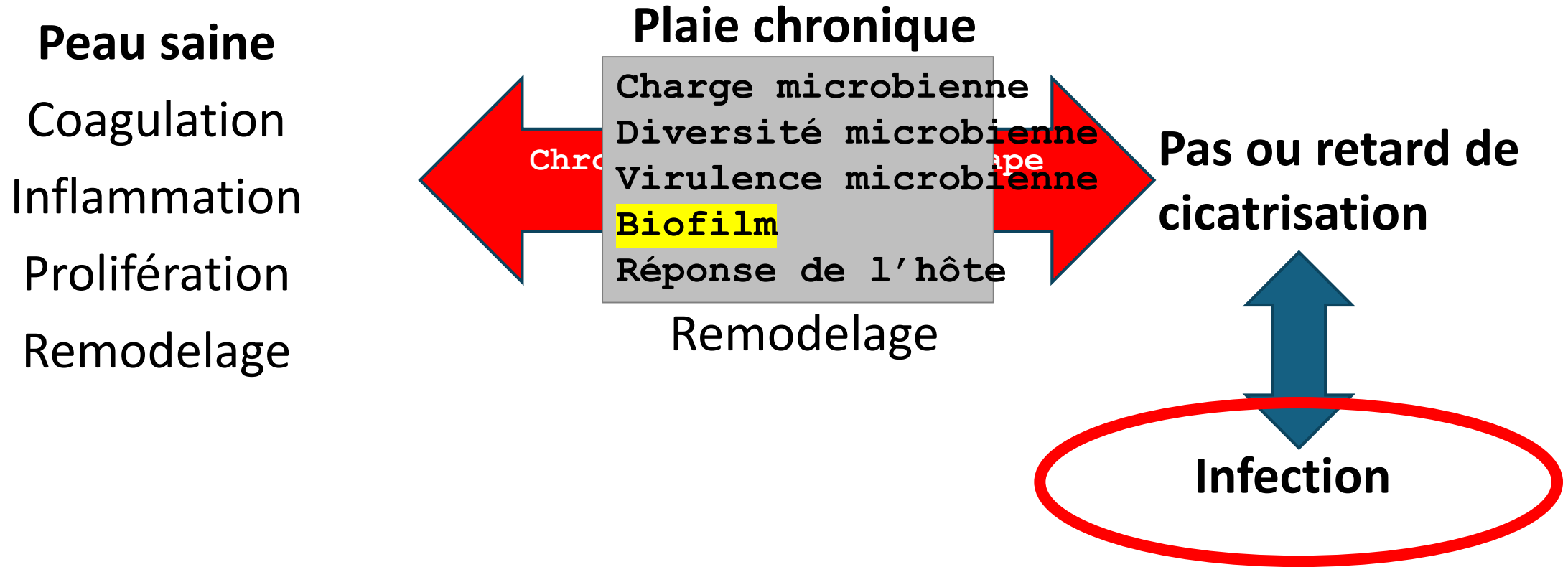
Liens d'intérêts potentiels E. Senneville

- Support congrès
 - Orateur congrès
 - Investigateur
- AdvanzPharma
 - Bayer
 - BioMérieux
 - Cepheid
 - Convatec
 - Diaxonhit
 - Menarini
 - MSD
 - Novartis-Pharma
 - Pfizer
 - Sanofi-Aventis
 - Shionogi
 - Urgo

De quoi parle-t-on?

- Ulcères du pied diabétique : jusqu'à 34 % des personnes vivant avec le diabète
- Cicatrisation en 20 semaines dans 30-50% des cas
- Colonisation par une flore microbienne (cocci gram positif, bacille gram négatif et anaérobies; biofilm)
- Infection dans 50% des cas
- Dans 20 % des cas : nécessité d'une amputation

Processus de cicatrisation des plaies



Diagnostic et classification des infections des plaies du pied associées au diabète

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

Diagnostic et classification des infections des plaies du pied associées au diabète

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

Diagnostic et classification des infections des plaies du pied associées au diabète

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

Antibiothérapie locale versus systémique

Avantages

- Concentration maximale au site infectieux
- Dose sérique minimum
- Toxicité systémique moindre
- Moindre risque de résistance ?
- Meilleure observance
- Ambulatoire
- Utilisation d'une quantité limitée de l'antimicrobien au site sélectionné
- Possibilité d'utiliser des antiinfectieux agents non disponibles pour une utilisation systémique
- Permet d'envisager le traitement de microorganismes multirésistants aux agents systémiques

Inconvénients

- Efficacité non prouvée ?
- Hypersensibilité locale, eczéma de contact
- Absorption systémique si surface importante
- Interférences avec les processus de cicatrisation
- Altération de la flore normale
- Dosage ?
- Conteneurs à usages multiples peuvent devenir contaminés lors d'une utilisation répétée

Local Antibiotics in the Treatment of Diabetic Foot Infections: A Narrative Review

in the design of the included studies. Suggestive evidence emerging from observational studies underscores that the addition of local agents to conventional systemic antibiotics might help to shorten the clinical healing time and overall recovery rates in infected diabetic foot ulcers, although the effectiveness of local antibiotics as a standalone approach remains overlooked. In conclusion, despite the heterogeneous body of evidence, the possibility that the addition of local antibiotics to conventional systemic treatment may improve outcomes in DFI and DFO cannot be ruled out. Antibiotic stewardship principles call for further research to elucidate the potential benefits of local antibiotics alone and in combination with conventional systemic antibiotics for the treatment of DFI and DFO.

Susceptibility of monomicrobial or polymicrobial biofilms derived from infected diabetic foot ulcers to topical or systemic antibiotics *in vitro*

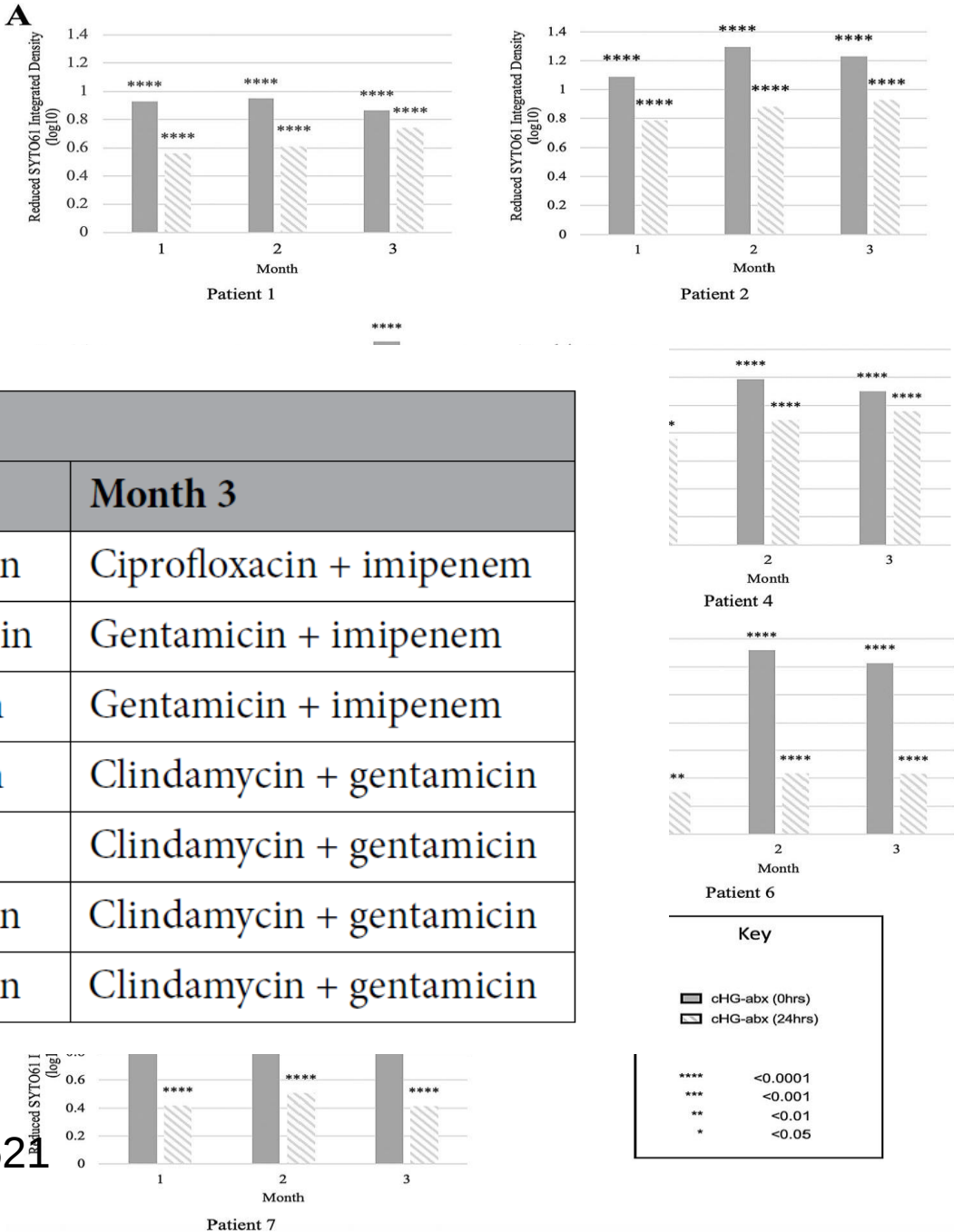
polymicrobial biofilms derived from three subjects. We conclude that systemically administered antibiotics are likely to be inadequate for successfully treating these infections, especially given the vastly increased concentrations required to inhibit cells in a biofilm, and that topical antibiotics provide a more effective alternative.

OPEN **Successful topical treatment
of human biofilms using
multiple antibiotic elution
from a collagen-rich hydrogel**

- Élu­tion d'antibiotiques à partir d'un hydrogel-collagène
- Microbiologie des UPDs > 6 semaines
- Antibiothérapie locale « à la carte »
- Effet antibiofilm

OPEN

Successful topical treatment
of human biofilms using
multiple antibiotic elution
from a collagen-rich hydrogel



Patient	Antibiotic(s) used		
	Month 1	Month 2	Month 3
1	Ciprofloxacin + clindamycin	Clindamycin + gentamicin	Ciprofloxacin + imipenem
2	Clindamycin + gentamicin	Ciprofloxacin + gentamicin	Gentamicin + imipenem
3	Clindamycin + imipenem	Clindamycin + imipenem	Gentamicin + imipenem
4	Ciprofloxacin + clindamycin	Clindamycin + imipenem	Clindamycin + gentamicin
5	Clindamycin	Clindamycin	Clindamycin + gentamicin
6	Clindamycin + gentamicin	Clindamycin + gentamicin	Clindamycin + gentamicin
7	Gentamicin	Clindamycin + gentamicin	Clindamycin + gentamicin

A randomized controlled trial of the safety and efficacy of a topical gentamicin–collagen sponge in diabetic patients with a mild foot ulcer infection

Etude pilote monocentrique, randomisée contre placebo UPDs infectés (classe 2)

Eponge collagène gentamicine et soins locaux versus soins locaux seuls; pas d'antibiothérapie systémique ; 22 patients (11/11)

Wound score

Parameter	Wound infection score			
	0	1	2	3
Purulent drainage	Absent	...	...	Present
Nonpurulent drainage (serous, sanguinous)	Absent	Mild	Moderate	Severe
Erythema	None	Mild: pink, barely perceptible	Moderate: pale red, defined edges	Severe: red to dark red
Induration	None	Mild	Moderate	Severe
Tenderness (sign)	None	Mild	Moderate	Severe
Pain (symptom)	None	Mild	Moderate	Severe
Local warmth (relative to uninfected contralateral foot)	Same	Mildly increased	Moderately increased	Severely increased

A randomized controlled trial of the safety and efficacy of a topical gentamicin–collagen sponge in diabetic patients with a mild foot ulcer infection

Etude pilote monocentrique, randomisée contre placebo UPDs infectés (classe 2)

Eponge collagène gentamicine et soins locaux versus soins locaux seuls; pas d'antibiothérapie systémique ; 22 patients (11/11)

Succès clinique (résolution des signes infectieux) : 20 (91 %) 2 (9 %) avec « amélioration significative »

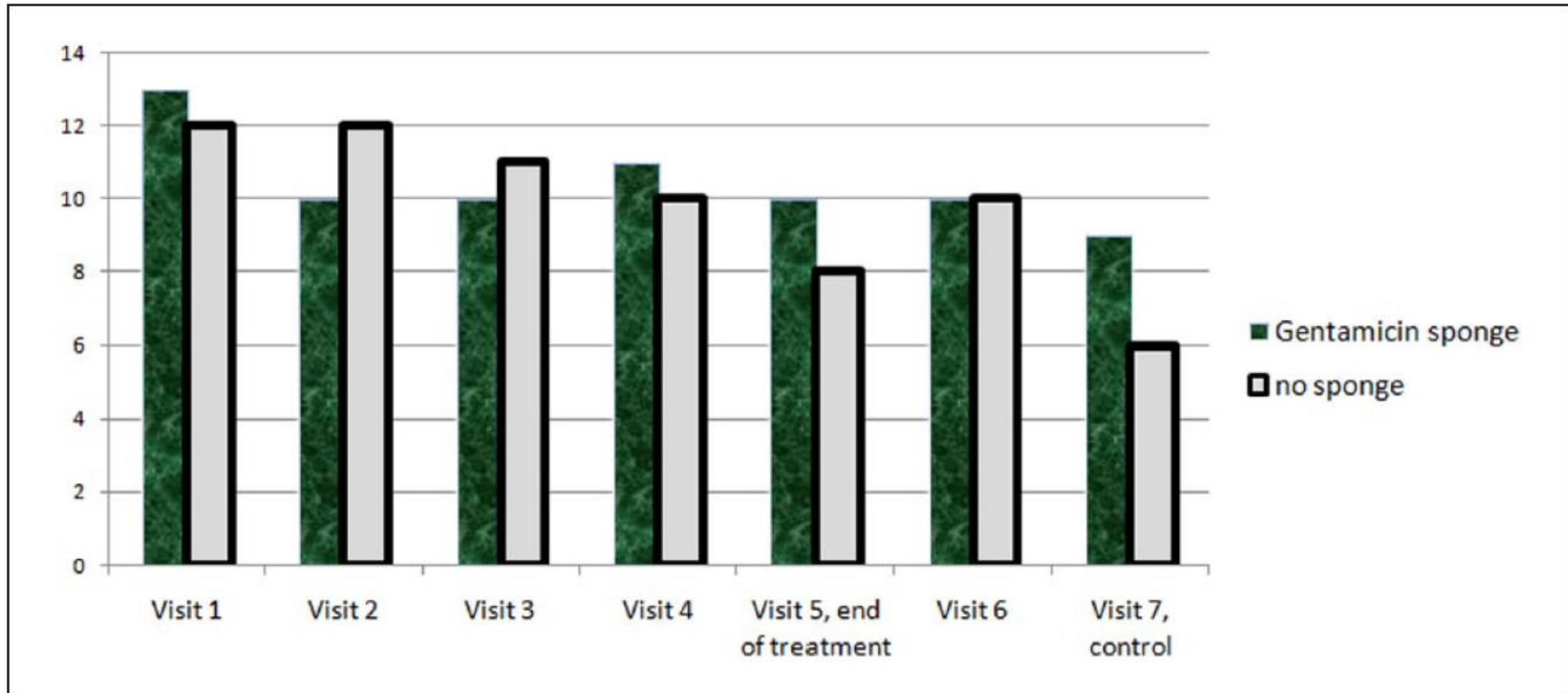
Eradication microbiologique : 12 (56 %)

- *Pas de différence selon gentamicine vs. placebo*

- *Pas d'effet secondaire*

Conclusion : l'antibiothérapie topique avec de l'éponge gentamicine-collagène n'améliore pas les résultats du traitement des UPDs infectés de gravité légère (classe 2)

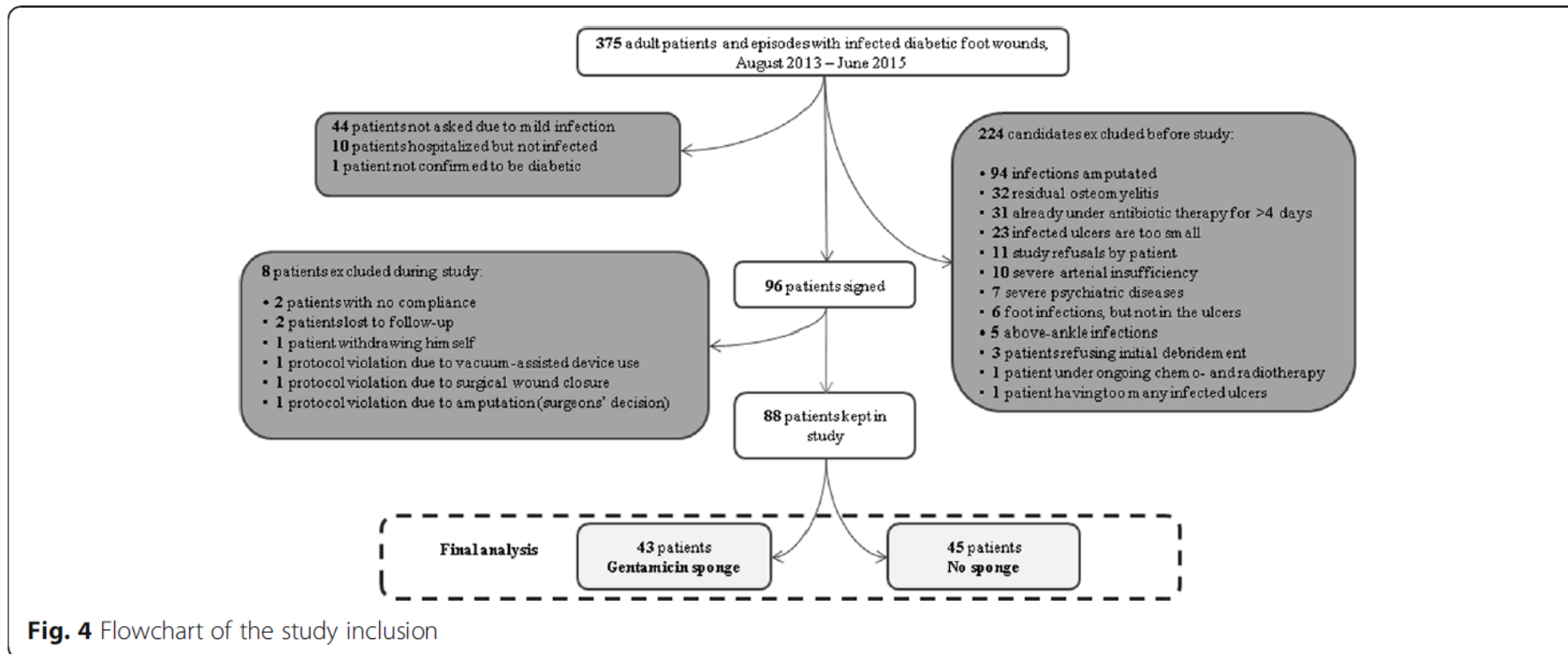
Évolution du « wound score »



A randomized controlled trial of the safety and efficacy of a topical gentamicin–collagen sponge in diabetic patients with a mild foot ulcer infection

new in the literature. First, mildly infected diabetic foot ulcers may be successfully treated by local care alone. Secondly, adding topical treatment with gentamicin, an antibiotic with a large spectrum activity against many pathogens, may not improve the healing of mildly infected diabetic foot ulcers. We believe, however, that a larger trial

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



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

Etude pilote monocentrique, randomisée contre placebo UPDs infectés (classe 3-4)

Eponge collagène gentamicine et soins locaux versus soins locaux seuls; antibiothérapie systémique ; 88 patients (43 gentamicine/45 contrôles)

Succès clinique (disparition des signes d'infection) : 64/88 (73%) ; 13 (15%) "amélioration significative" et 46 (52%) éradication microbiologique ("pathogènes ")

- Guérison/amélioration : gentamicine (31/43) / placebo (26/45); $p = 0,16$
- Eradication microbiologique : gentamicine (26/43) / placebo (20/45) ; $p = 0,13$

Pas d'effet secondaire

Conclusions : L'éponge de gentamicine a été très bien tolérée, mais n'a pas influencé l'évolution

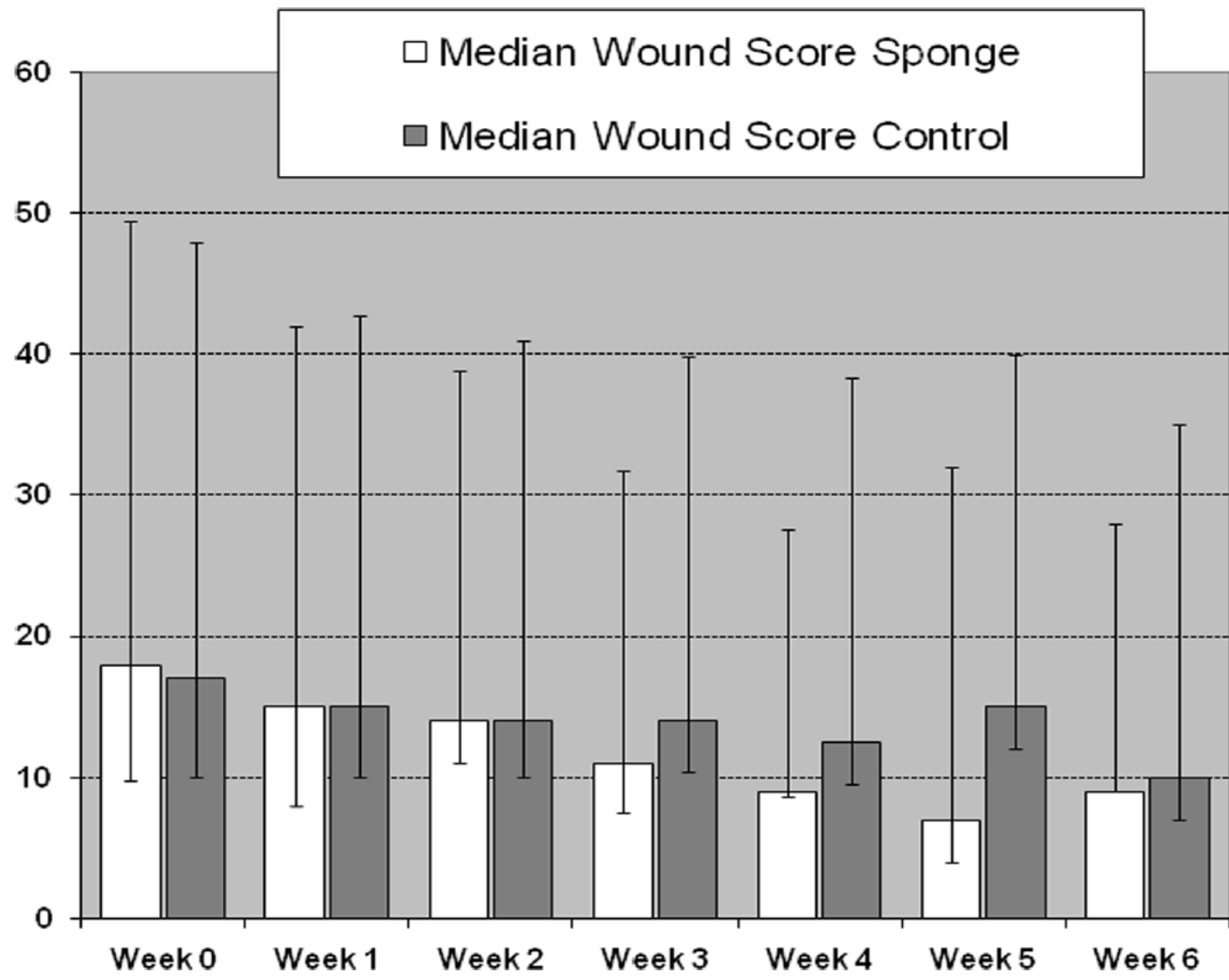


Fig. 5 Median wound scores over 6 weeks stratified by study arms

Topical versus Systemic Antimicrobial Therapy for Treating **Mildly** Infected Diabetic Foot Ulcers: A Randomized, Controlled, Double-Blinded, Multicenter Trial of Pexiganan Cream

- 835 patients inclus
- Pexiganan vs. Ofloxacin (oral) = **NS**
 - amélioration clinique (85 % à 90 %)
 - éradication microbiologique (42 % à 47 %)
 - cicatrisation
 - aggravation de la cellulite (2 à 4 %)
 - amputation (2 à 3 %)
 - acquisition de souches R à l'ofloxacin (0 Pexiganan)

Topical versus Systemic Antimicrobial Therapy for Treating Mildly Infected Diabetic Foot Ulcers: A Randomized, Controlled, Double-Blinded, Multicenter Trial of Pexiganan Cream

Our results demonstrate that, for mildly infected diabetic foot ulcers, topical pexiganan was clinically comparable to an oral antibiotic. We believe these data are the first comparing a topical antimicrobial compound with a systemic antibiotic for treating DFIs. These data suggest that, for mildly infected ulcers, topical pexiganan, when accompanied by appropriate wound care, can provide a therapeutic alternative to a broad-spectrum oral antibiotic agent. In addition, topical pexiganan appears to

previously reported [4–8]. Our results confirmed results from in vitro studies that demonstrated a low probability of selection of resistance for pexiganan, even after repeated exposure to concentrations below the MIC [15, 18, 19]. Surprisingly, we detected increasing MICs to ofloxacin for several species of organisms after the relatively brief treatment period used in these trials.

Diabetic foot infections: Application of a nisin-biogel to complement the activity of conventional antibiotics and antiseptics against *Staphylococcus aureus* biofilms

Class	Antimicrobial	MIC ($\mu\text{g/mL}$)
Antiseptic	Chlorhexidine	6
Antimicrobial Peptide	Nisin-biogel	22.5
Antibiotic	Clindamycin	0.033
	Gentamicin	0.238
	Vancomycin	0.531

MIC, minimum inhibitory concentration

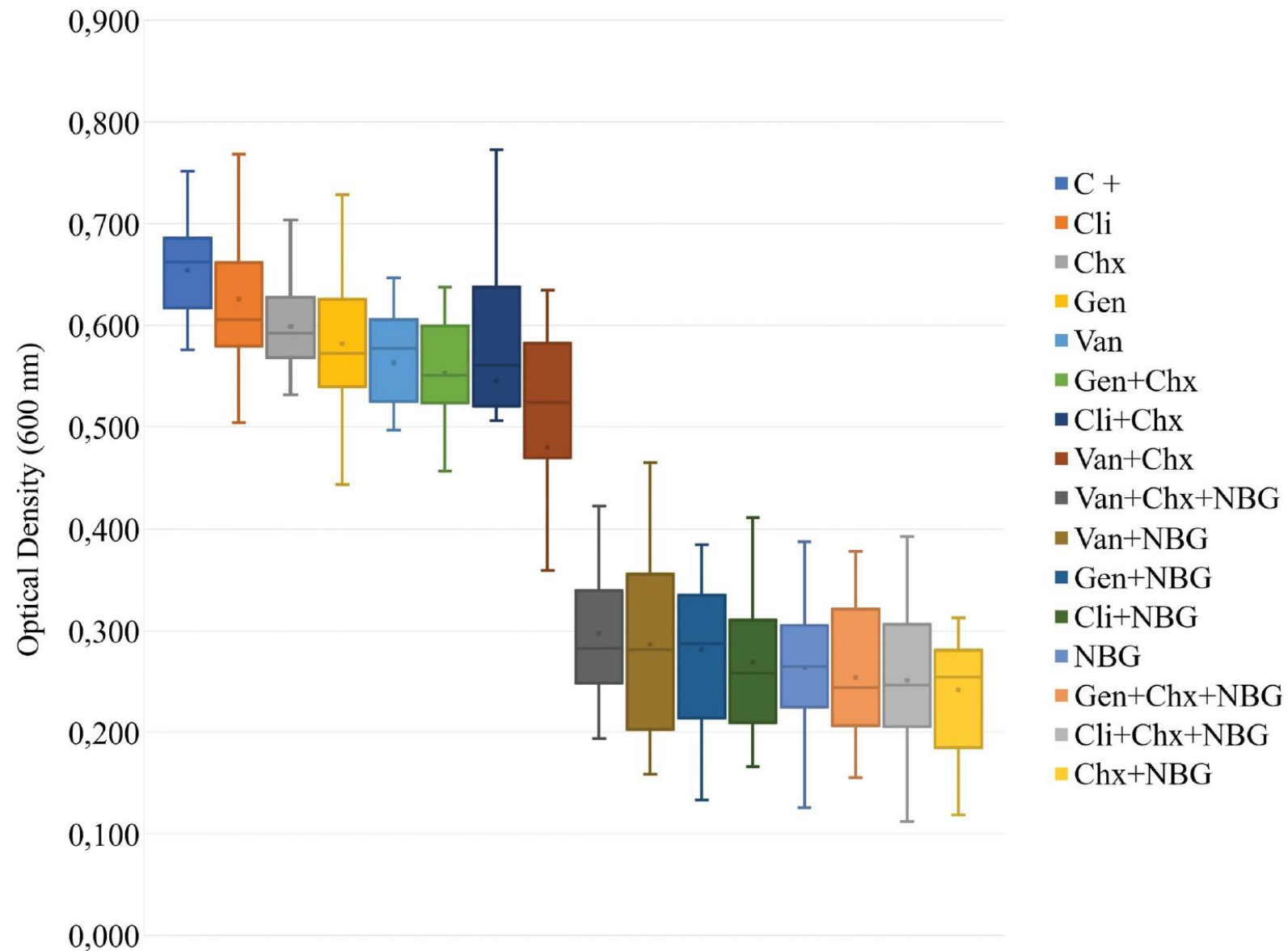


Fig 2. Inhibitory activity of antimicrobial compounds, alone or in combination, against biofilms formed by diabetic foot infection *Staphylococcus aureus* isolates. C +, positive control; Chx, chlorhexidine (6 µg/mL); Cli, clindamycin (0.033 µg/mL); Gen, gentamicin (0.238 µg/mL); NBG, nisin-biogel (22.5 µg/mL); Van, vancomycin (0.531 µg/mL). The means (x) and standard deviations of three independent determinations are presented. The negative control mean optical density value was 0.101.

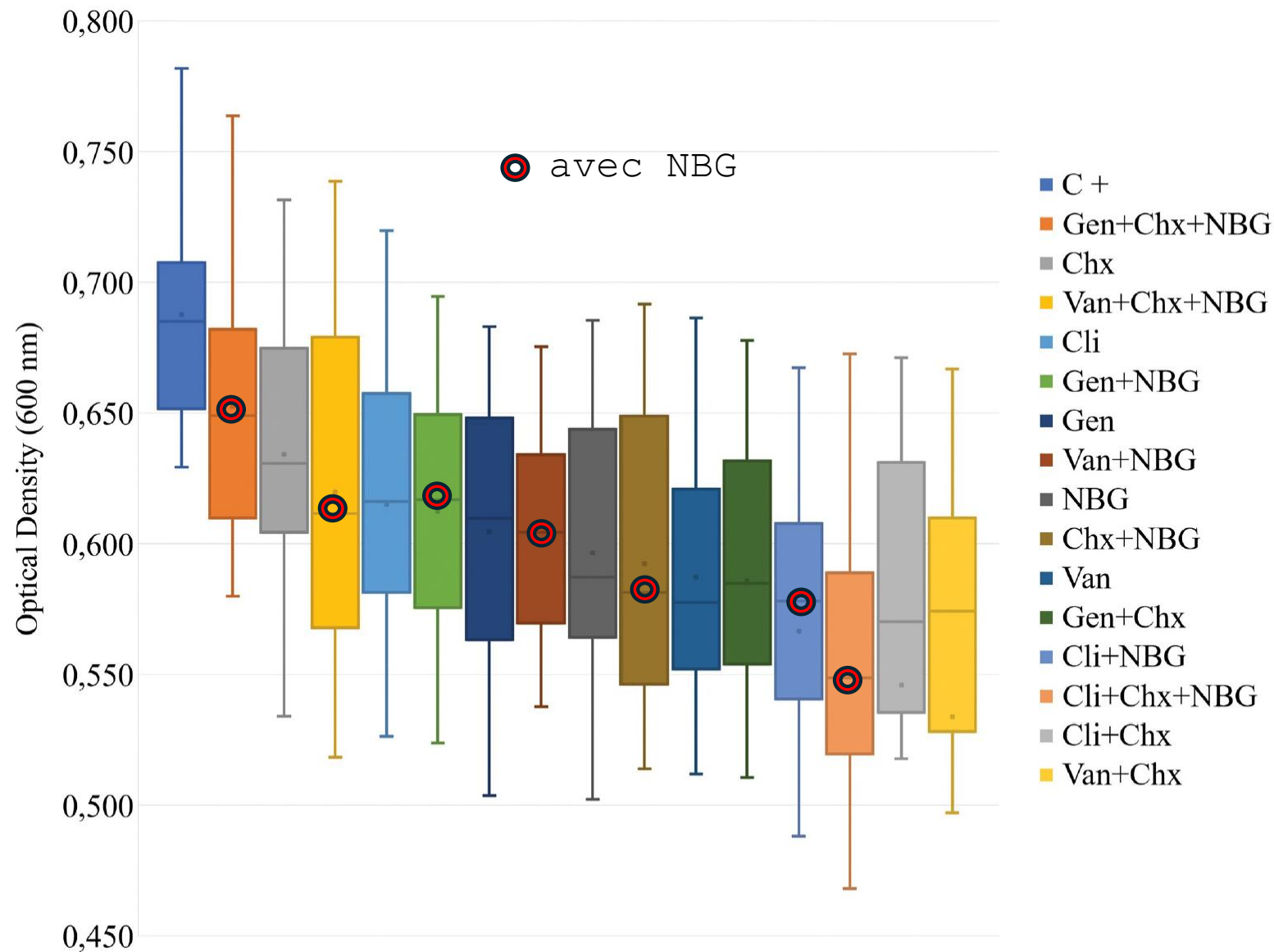
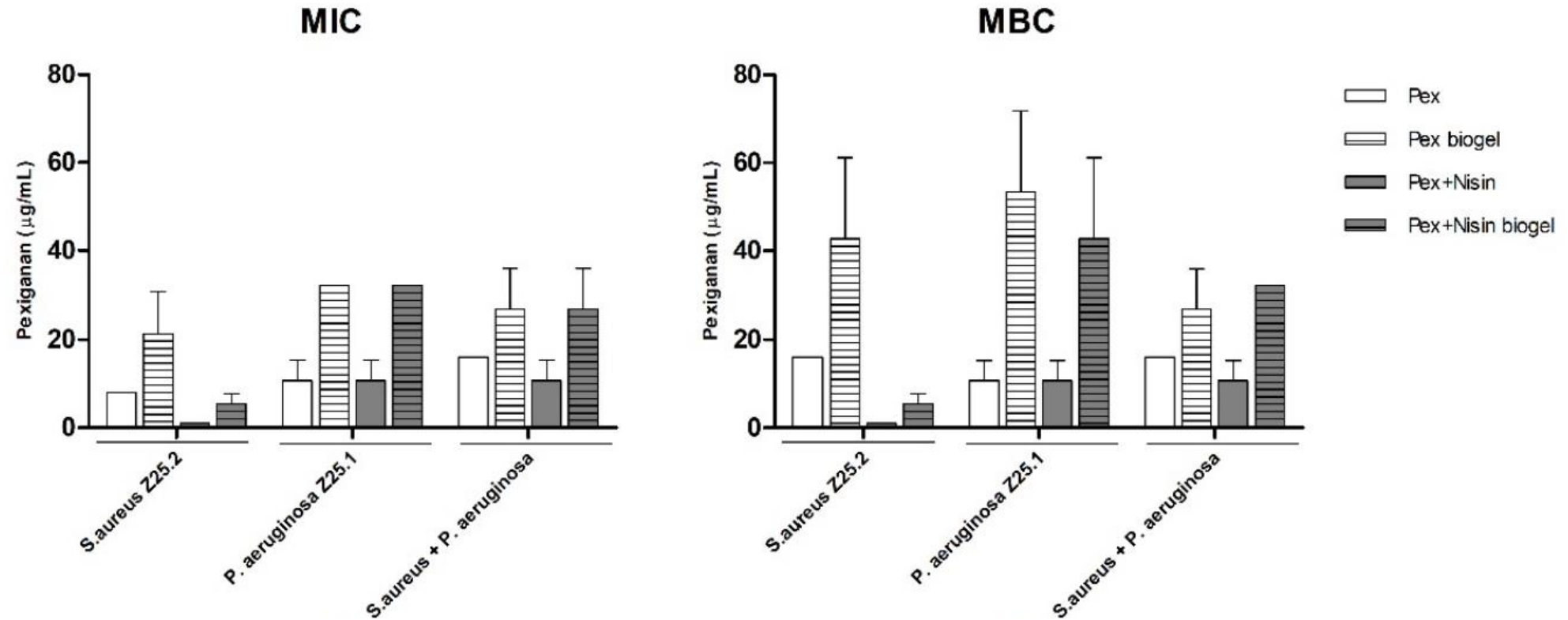


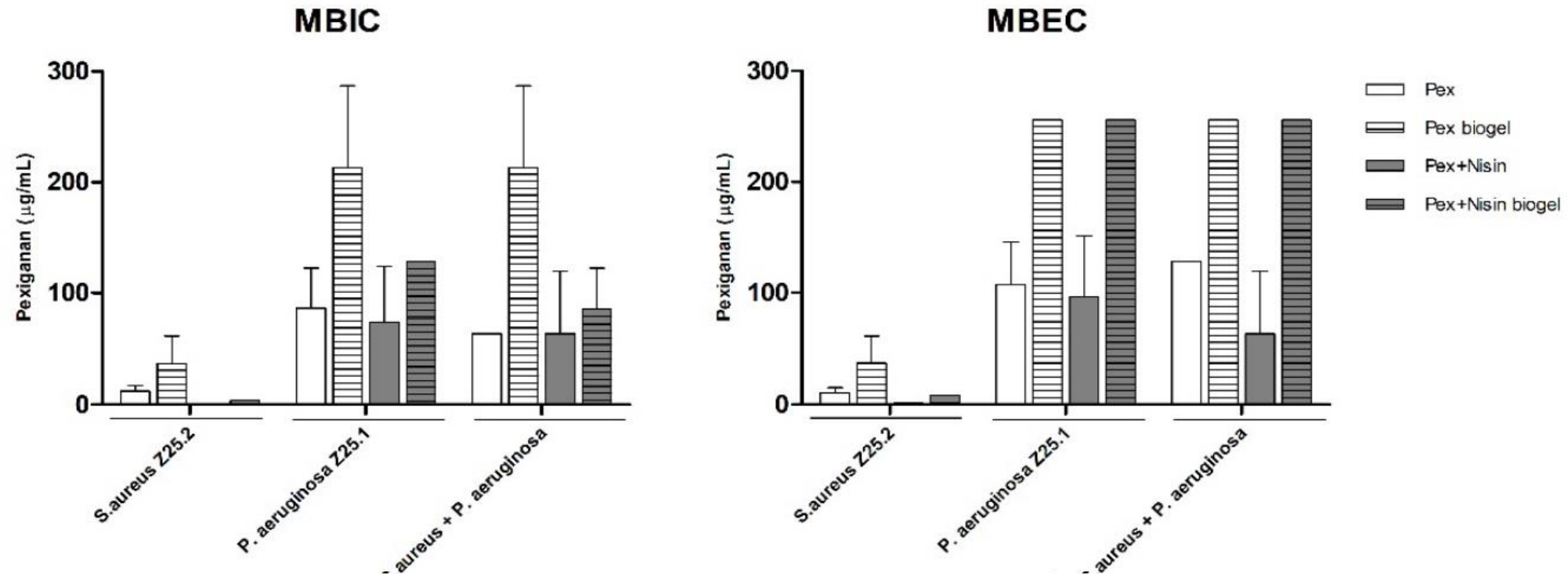
Fig 3. Eradication activity of different antimicrobial compounds, alone or in combination, against biofilms formed by diabetic foot infection *Staphylococcus aureus* isolates. C +, positive control; Chx, chlorohexidine (6 µg/mL); Cli, clindamycin (0.033 µg/mL); Gen, gentamicin (0.238 µg/mL); NBG, nisin-biogel (22.5 µg/mL); Van, vancomycin (0.531 µg/mL). The means (x) and standard deviations of three independent determinations are presented. The negative control mean optical density value was 0.101.

Pexiganan in Combination with Nisin to Control Polymicrobial Diabetic Foot Infections



Minimum inhibitory concentrations (MIC) (a) and minimum bactericidal concentrations (MBC)

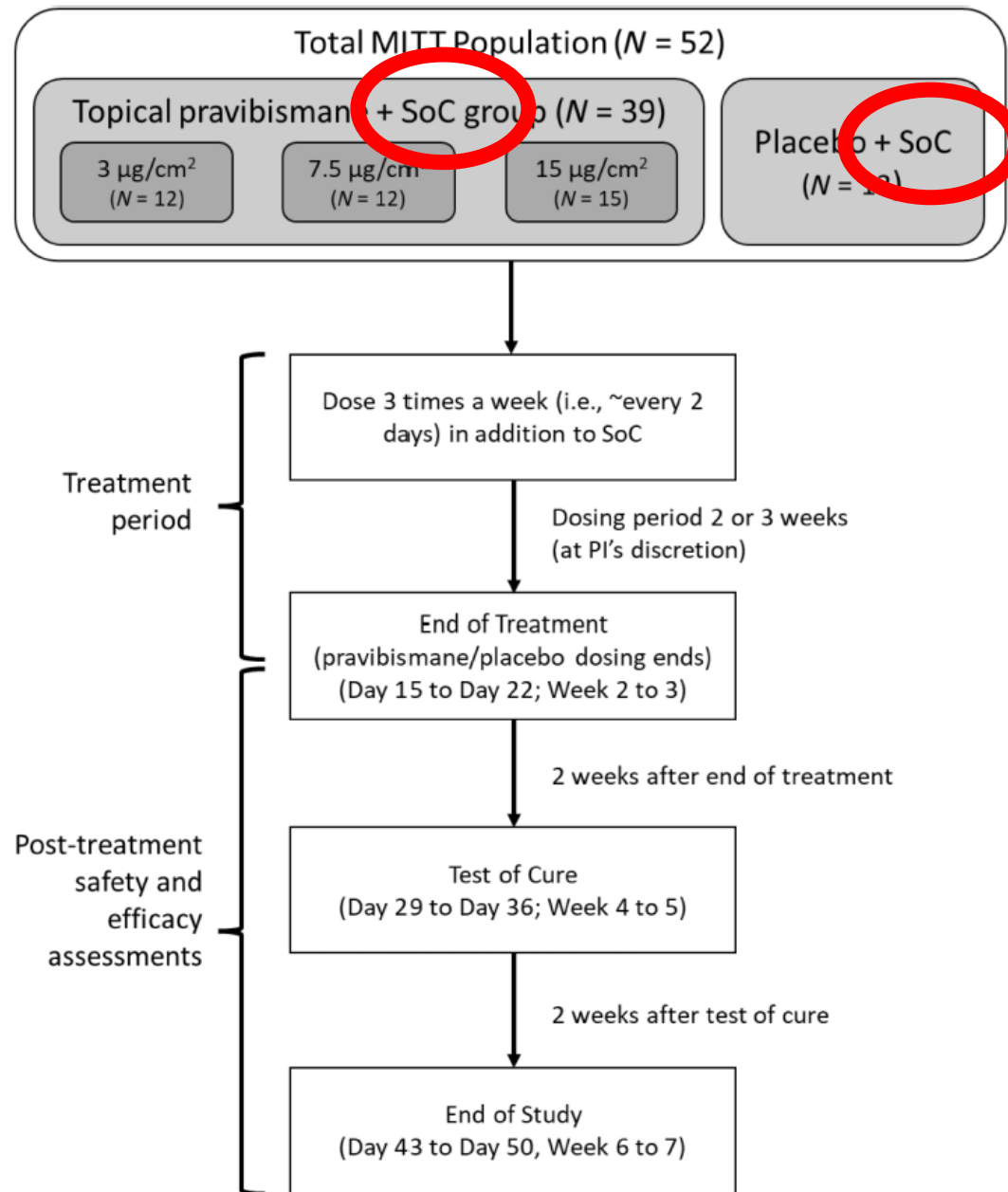
Pexiganan in Combination with Nisin to Control Polymicrobial Diabetic Foot Infections



Minimum biofilm inhibitory concentrations (MBIC) (a) and minimum biofilm eradication concentrations (MBEC)

Topical pravibismane as adjunctive therapy for moderate or severe diabetic foot infections: A phase 1b randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial

**Benjamin A. Lipsky¹ | Paul J. Kim² | Brian Murphy³ |
Patricia A. McKernan⁴ | David G. Armstrong⁵ | Brett H. J. Baker⁴**



MITT- modified intention to treat, PI- principal investigator, SoC- standard of care

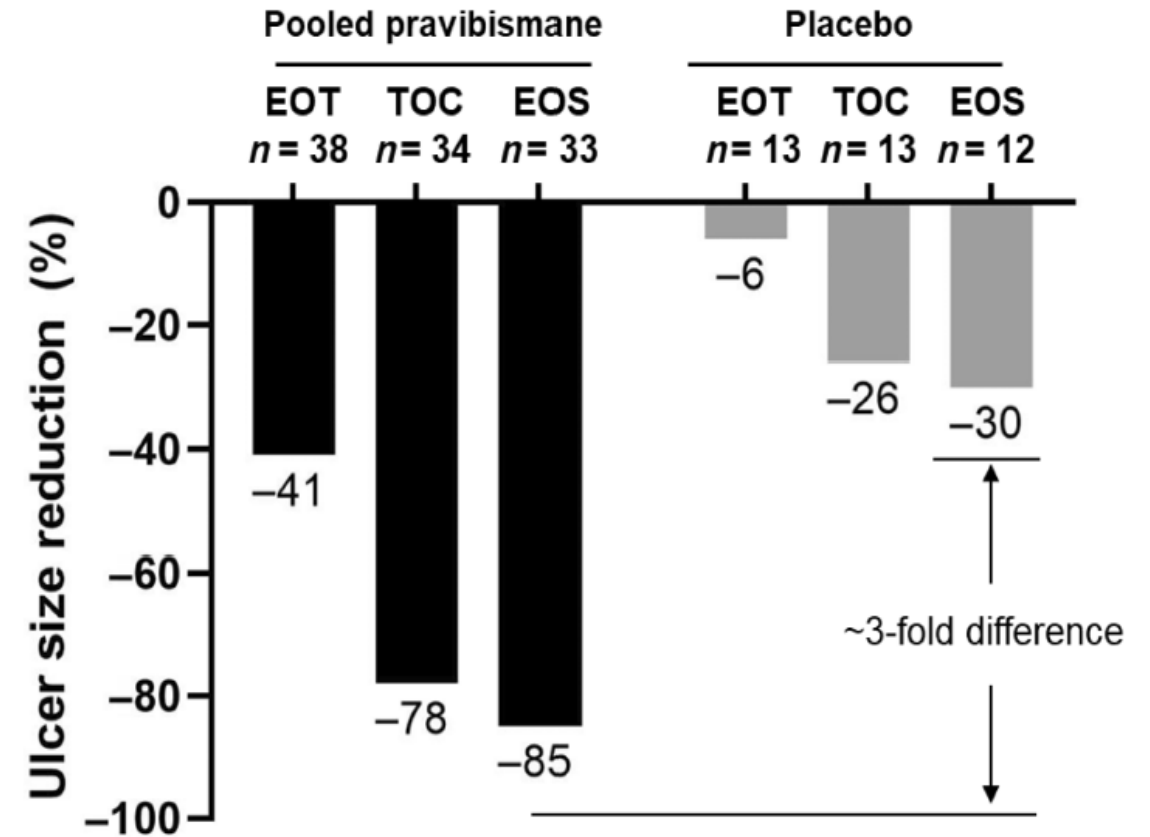


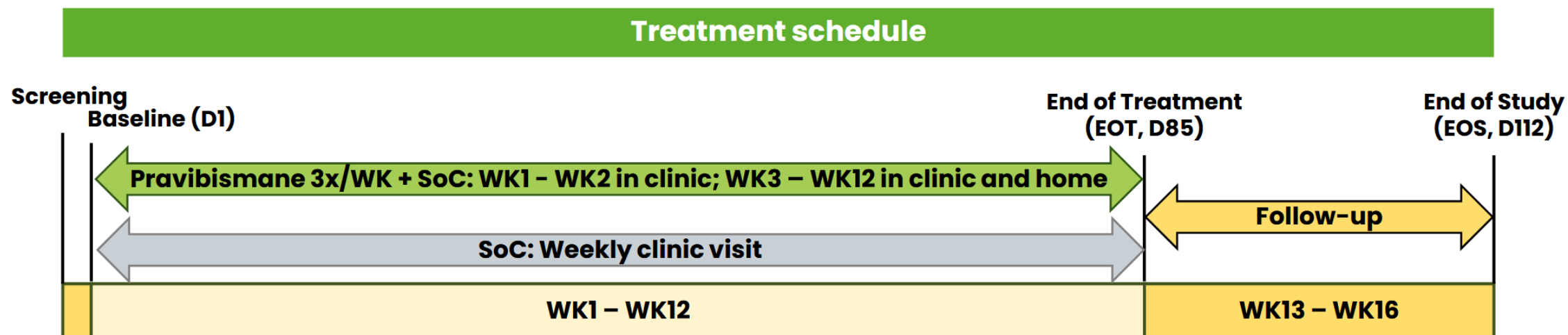
FIGURE 2 Ulcer size reduction in pooled pravibismane groups compared to that in the placebo group. EOS, end of study (4 weeks after end of treatment); EOT, end of treatment; TOC, test of cure (2 weeks after end of treatment).

Évolution / amputation et récidives infectieuses

En regroupant tous les sujets randomisés dans les trois groupes recevant la dose de pravibismane:

- Amputation = 1/39 (2,6 %) pravibismane vs. 2/13 (15,4%) contrôle ; P=0,15
- Réinfection ou récurrence = 4/39 (12,5 %) pravibismane vs. 4/13 (33,3%) contrôle ; P=0,08

*Evaluation of Topical Pravibismane in **Moderately** Infected Diabetic Foot Ulcers: Safety, Tolerability, and Efficacy Outcomes in an Exploratory Phase 2 Study*



Evaluation of Topical Pravibismane in Moderately Infected Diabetic Foot Ulcers: Safety, Tolerability, and Efficacy Outcomes in an Exploratory Phase 2 Study

Figure 1: Complete wound closure in the FAS population

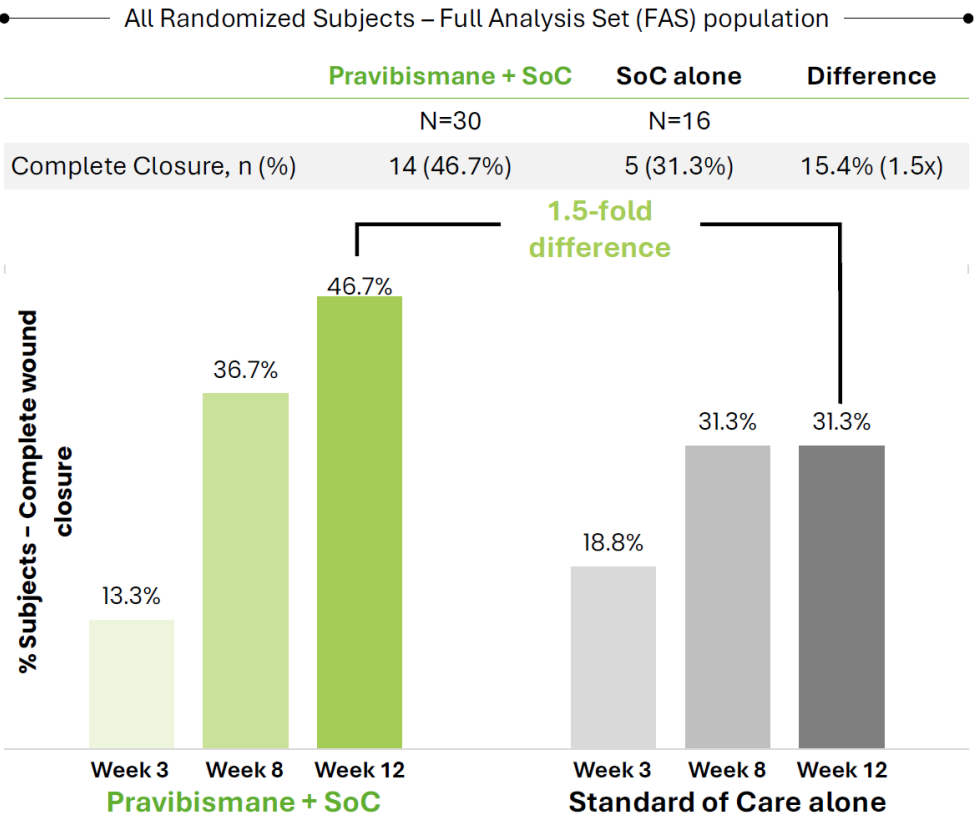
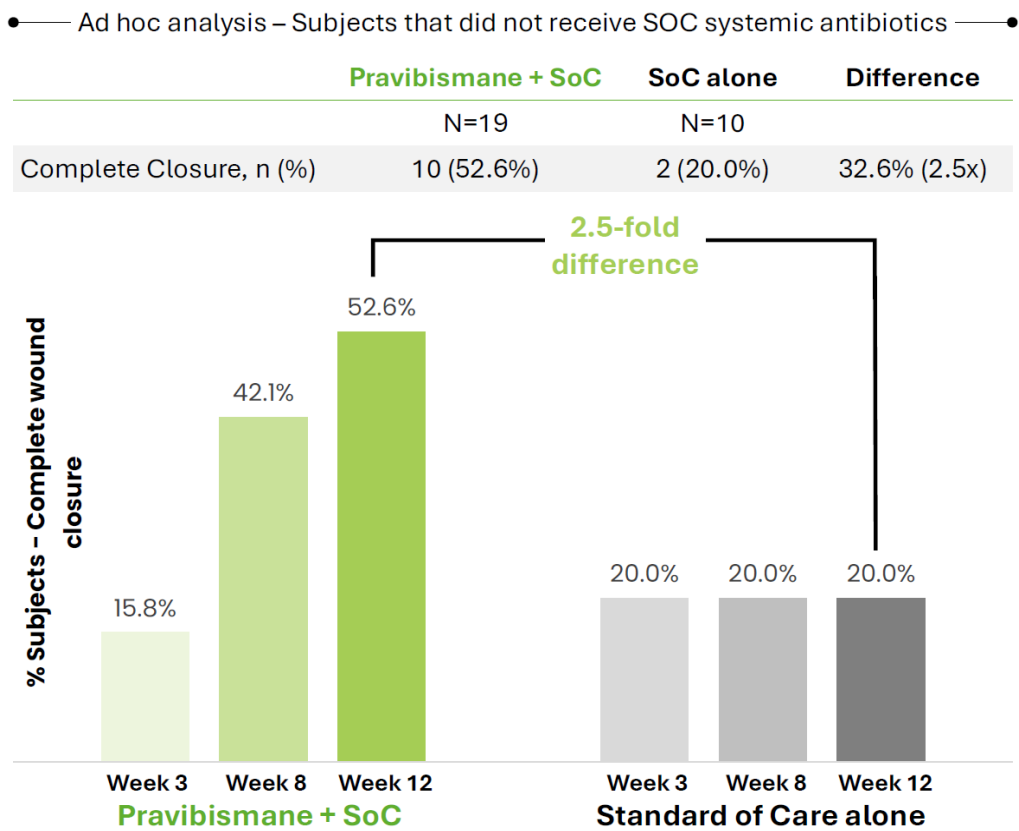


Figure 2: Complete wound closure in the ad hoc analysis population



Conclusions

- Antibiotiques locaux (gentamicine)
 - Pas de bénéfice dans les grades 3-4 (plus antibiothérapie systémique)
 - Pas de bénéfice dans les grades 2 : mais données en faveur du traitement local seul  **indication des antibiotiques au cours des IPD stade 2 ?**

Conclusions

- Alternatives aux antibiotiques:
 - Peptides antimicrobiens
 - **Pexiganan : NS / AS (ofloxacin) Grade 2**
 - Nisin : renforce l'effet de l'antibiothérapie local
 - Pexiganan+Nisin : effet anti CGP >> antiBGN
 - Pravibismane (PVB) :
 - Grade 3 : TS avec AS + PVB > placebo
TS sans AS + PVB >> placebo
 - Grade ¾: TS avec AS + PVB > placebo

TS: traitement standard; AS: antibiothérapie systémique

Questions ?

Cas clinique

- Patients de 67 ans
- Diabète T2 depuis 15 ans; insuline depuis 5 ans
- Dialysé depuis 3 ans
- Résection suspendues MPT hallux gauche il y a un an; pas de récédive
- Plaie plantaire MPT hallux droit il y a 3 semaines
- Plaie face latérale 04 droit en regard de P1 depuis 14 jours
- Pas de traitement antibiotique

- Médecin traitant : « voir avec la dialyse »
- Dialyse : « voir avec le médecin traitant »
- IDE :
 - fait un écouvillon après « désinfection eau stérile » de la plaie 04
 - adresse en consultation à la clinique du pied au CH Dron
- Vu le 6 mai

- Pied chaud, pouls perçus (tabagisme totalement sevré > 10 ans)
- Döppler MI < 3 mois : surcharge athéromateuse diffuse sans sténose hémodynamiquement significative; 3 axes perméables de chaque côté
- Pas de signes systémiques d'infection







Examen de : Mr [REDACTED]

Dossier N° : 2504301273 du 30-04-2025 prélevé le 30-04-2025 14:00

ANTIBIOGRAMME

ANTIBIOGRAMME

Inhibition de croissance en milieu liquide, mesure optique (Vitek2). Expertisé selon recommandations EUCAST, groupe expert europ

Germe testé	<i>Staphylococcus aureus</i>
Béta-lactamines	
Oxacilline	Sensible
Aminosides	
Gentamicine	Sensible
Kanamycine	Sensible
Fluoroquinolones	
Lévofoxacine	Sensible à forte posologie
Macrolides et apparentés	
Erythromycine	Sensible
Clindamycine	Sensible
Pristinamycine (dédit de la sensibilité à l'association "quinupristine + dalfopristine")	Sensible
Oxazolidinones	
Linézolide	Sensible
Glycopeptides	
Daptomycine	Sensible
Teicoplanine (RC)	Sensible
Vancomycine	Sensible
Autres familles	
Tétracycline	Sensible
Fosfomycine	Sensible
Nitrofurantoine	Sensible
Ac fusidique	Sensible
Rifampicine	Sensible
Cotrimoxazole	Sensible



- Au total:
 - 04 droit « saucisse » sur plaie récente (< 3 semaines)
 - Pied neuropathique non ischémique
 - Pas de médiacalcosse
 - Os « fantomatique » PI-P2 04 droit
 - Culture SASM sur prélèvement superficiel

Questions

- Antibiotique(s) ?
- Imagerie(s) complémentaire(s) ?
- Biopsie osseuse?
- Chirurgie de résection ostéo-articulaire?
 - Urgente?
 - Décalée ? (traitement séquentiel)

