



Traitement oral de l'ostéite du pied diabétique

JEDI - 15/05/2025

Dr Benoit Gachet

Sommaire

01

Objectif

02

**Rationnel
microbiologique**

03

**Données
cliniques**

04

Conclusion

Objectifs & recommandations

- Recommandations
- PEC pluridisciplinaires
- Séquence thérapeutique & controverses

Problème de santé publique

Patients diabétiques
4.3 millions en 2022
(SPF)

397 5000 - 64 5000



UPD : 15-25 %

IPD : 50%

OPD : 20-60%

Recommendations

RESEARCH ARTICLE

WILEY

IWGDF/IDSA guidelines on the diagnosis and treatment of diabetes-related foot infections (IWGDF/IDSA 2023)

Éric Senneville^{1,2}  | Zaina Albalawi³ | Suzanne A. van Asten⁴ |
Zulfqarali G. Abbas⁵ | Geneve Allison⁶ | Javier Aragón-Sánchez⁷ | John M. Embil⁸ |
Lawrence A. Lavery⁹ | Majdi Alhasan¹⁰ | Orhan Oz¹¹ | Ilker Uçkay¹² |
Vilma Urbančič-Rovan¹³ | Zhang-Rong Xu¹⁴ | Edgar J. G. Peters^{15,16,17}

Infectious diseases now 54 (2024) 104832



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Infectious Diseases Now

journal homepage: www.sciencedirect.com/journal/infectious-diseases-now



Guidelines

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



Antibiothérapie des ostéites à CG+

Micro-organisme	Antibiotique 1er choix	Relais oral
Streptocoque β hémolytique	Amoxicilline IV	Amoxicilline
Staphylocoque méti-S	Oxacilline IV cloxacilline IV céfazoline IV	Ou Ou Avis infectiologique
Staphylocoque méti-R	Vancomycine IV teicoplanine IV daptomycine IV linézolide PO ou IV tédizolide PO ou IV	Ou Ou Ou Ou Avis infectiologique
<i>Enterococcus faecalis</i>	Amoxicilline IV	Amoxicilline
<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomycine IV Ou teicoplanine IV Ou daptomycine IV Ou linézolide PO ou IV Ou tédzolide PO ou IV	Linézolide Ou tédzolide

Antibiothérapie des ostéites à BGN

Micro-organisme	Antibiotique 1er choix	Relais oral
Enterobacterales sensibles aux C3G	Céfotaxime ou ceftriaxone	Ciprofloxacine ou lévofloxacine ou Cotrimoxazole Avis infectiologique si R aux fluoroquinolones ou au cotrimoxazole
Enterobacterales résistantes aux C3G	Céfépime si AmpC sans BLSE Ou Pipéracilline-tazobactam si CMI $\leq 4\text{mg/l}$ Ou Méropénème ou imipénème (si résistance aux 2 antibiotiques ci-dessus)	Ciprofloxacine ou lévofloxacine ou Cotrimoxazole Avis infectiologique si R aux fluoroquinolones ou au cotrimoxazole
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>**	Pipéracilline-tazobactam Ou Céfépime Ou Ceftazidime Ou Méropénème ou imipénème (si résistance aux 3 antibiotiques ci-dessus) Ou Ceftolozane-tazobactam (si résistance à tous les antibiotiques cités ci-dessus) Ou colimycine *** Ou fosfomycine IV*** ou Amikacine ***	Avis infectiologique
Autres bactéries non fermentantes (<i>Acinetobacter</i>, <i>Aeromonas</i>)	Avis infectiologique	Avis infectiologique

Posologies ATB oraux

Antibiotique	Infection ostéo-articulaire
Amoxicilline	PO : 2 à 3 g/8h ^c
Rifampicine	PO : 10 mg/kg/24h
Clindamycine	PO : 600 mg/8h si poids < 70 kg - 900 mg/8h si poids ≥ 70 kg
Doxycycline et Minocycline	PO : 100 mg/12h
Linézolide	PO : 600 mg/12h
Tédizolide	PO : 200 mg/24h
Ciprofloxacine	PO: 500-750 mg/12h
Levofloxacine	PO: 500-1000mg/24h
Cotrimoxazole	PO : 1600/320 mg/12h

Recommandations

- Durée de traitement

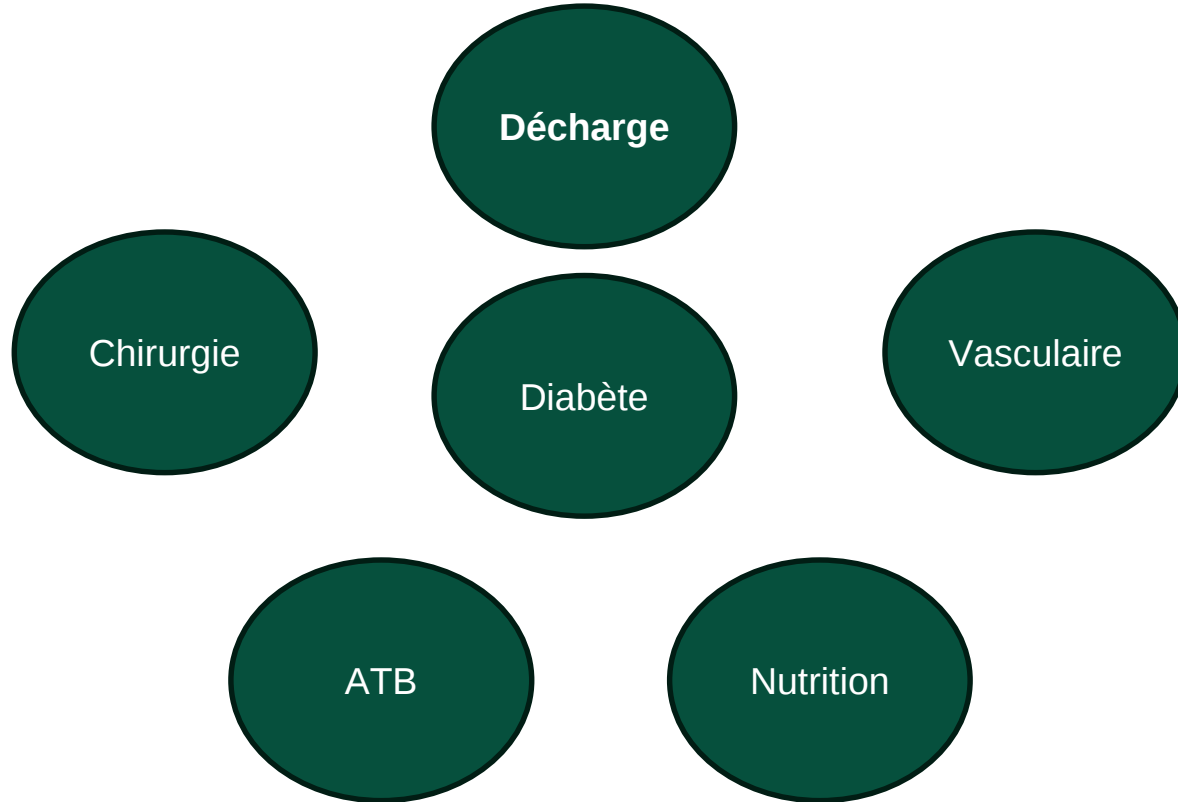
16. Envisagez une durée d'antibiothérapie allant jusqu'à 3 semaines après une amputation mineure pour l'ostéite du pied liée au diabète et une culture des marges osseuses positives, et 6 semaines pour l'ostéite du pied liée au diabète sans résection osseuse ou amputation. (Conditionnelle ; Faible)

17. Utilisez une durée minimale de suivi de 6 mois après la fin du traitement antibiotique pour définir la rémission de l'ostéite liée au diabète du pied. (Déclaration de meilleure pratique)

Tableau 5 : Durée de la thérapie antibiotique en fonction de la situation clinique

Ostéite	Administration	Durée
Après résection du tissu osseux infecté	Orale/Initialement IV	2-5 jours
Débridement osseux et infection des tissus mous résiduelle	Orale/Initialement IV	1-2 semaines
Culture ou histologie positive des marges osseuses après résection osseuse	Orale/Initialement IV	3 semaines
Pas de chirurgie / os nécrotique	Orale/Initialement IV	6 semaines

Traitements associés

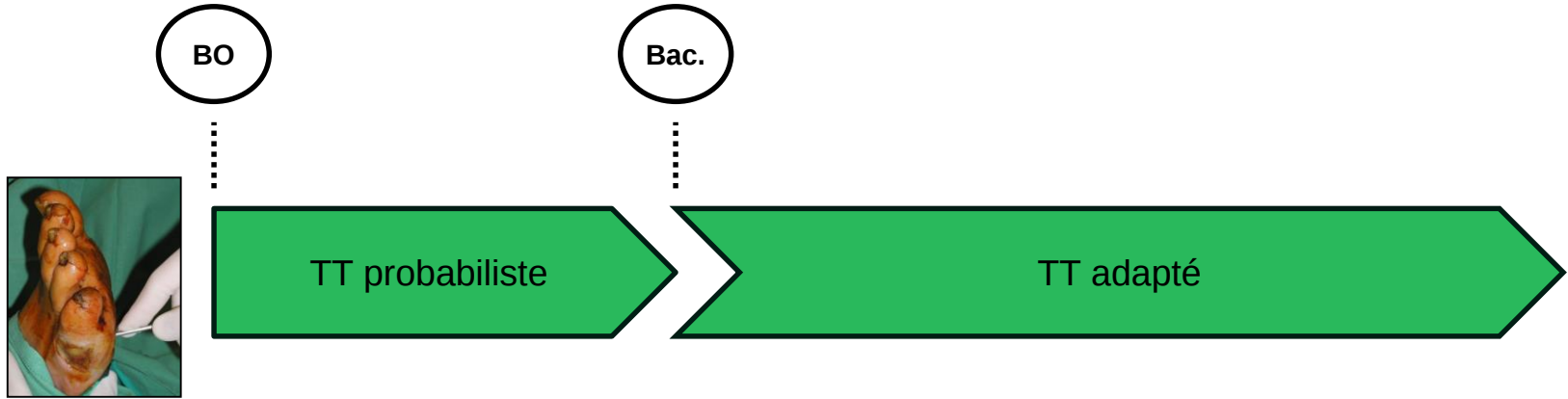


Traitements associés

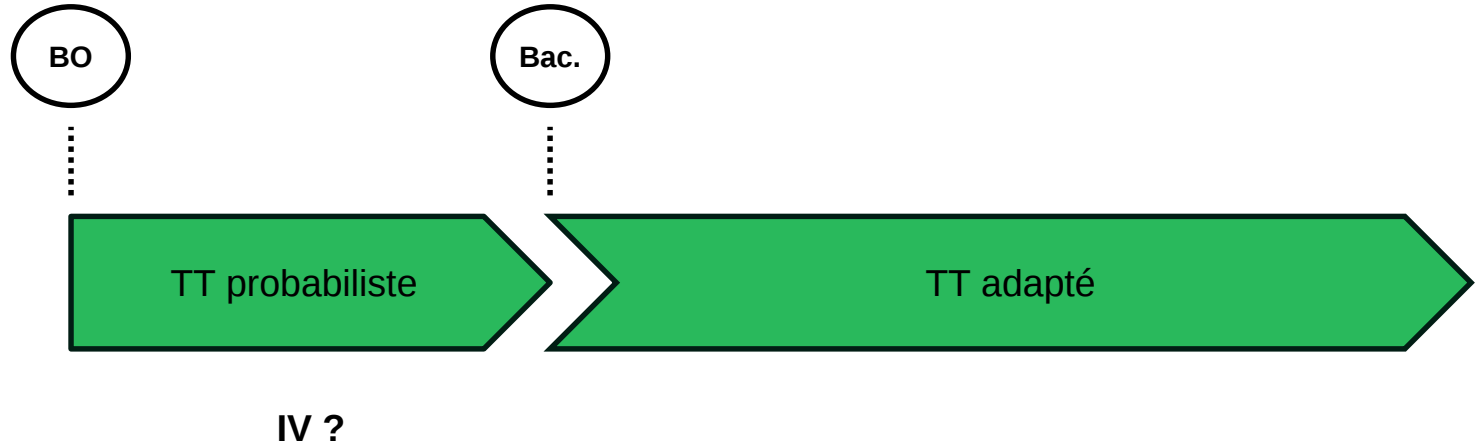
- Pas d'antibiotique topique

25. Nous suggérons de ne pas utiliser d'antibiotiques topiques (éponge, crème et ciment) en combinaison avec des antibiotiques systémiques pour traiter les infections des tissus mous ou de l'ostéite du pied chez les patients atteints de diabète. (Conditionnel ; Faible)

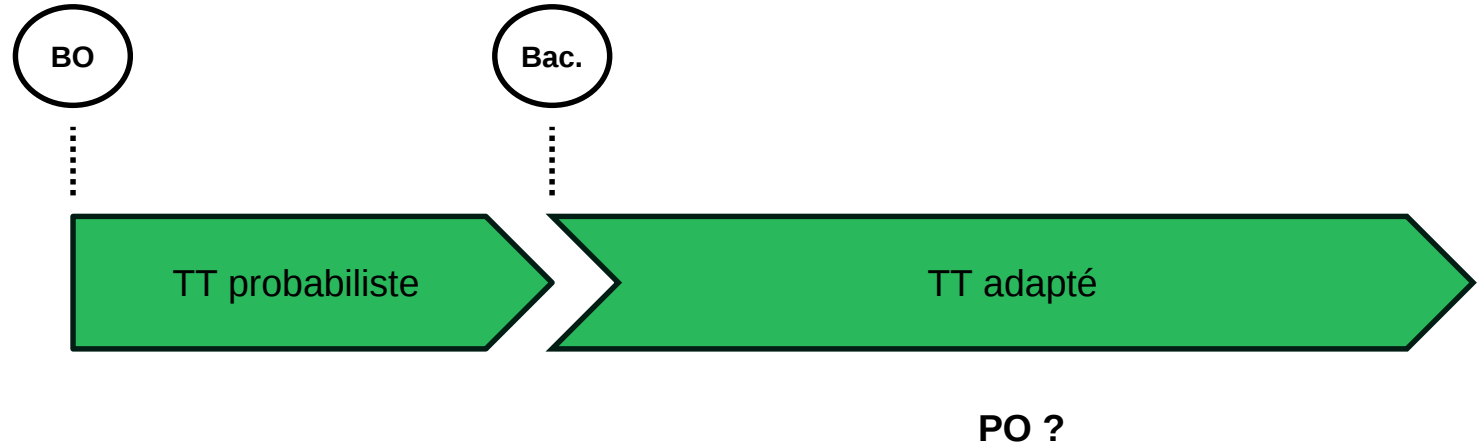
Séquences de prise en charge



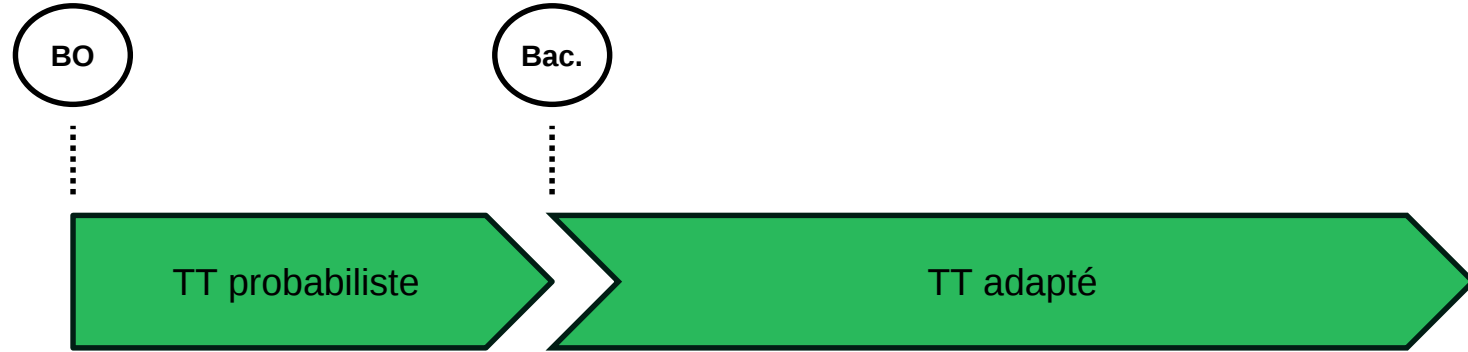
Séquences de prise en charge



Séquences de prise en charge



Séquences de prise en charge



PO ?



Revue systématique en cours : comparaison IV et PO

- Outcome principal : guérison
- Outcome II^{aire} : adhésion patient, qualité de vie

Rationnel microbiologique

- Absorption orale
- Diffusion osseuse
- Spécificités du pied diabétique

Absorption

Table 1. Antibiotic oral bioavailability (from ref. [24]).

Antibiotics	Oral Bioavailability (%)
Clindamycin, Doxycycline, Levofloxacin, Linezolid, Metronidazole, and Rifampicin	≈ 90
Amoxicillin *, **, Cephalexin *, Cipro/Moxifloxacin, and Trimethoprim-Sulfamethoxazole	$>80 \leq 90$
Penicillin V *	$>60 \leq 80$
Amoxicillin-clavulanic acid *, Cefixime/Cefpodoxime *, and Oxa */Cloxa */Dicloxacillin *	≤ 60

Note: all the antibiotics in the table have a bone/plasma concentration ratio ≥ 0.3 , except beta-lactams agents (*), for which this ratio is $>0.1 < 0.3$ refs. [19,20,24]. **: oral bioavailability depends on the dose administered: from 100% for 375 mg to 55% for 3000 mg.

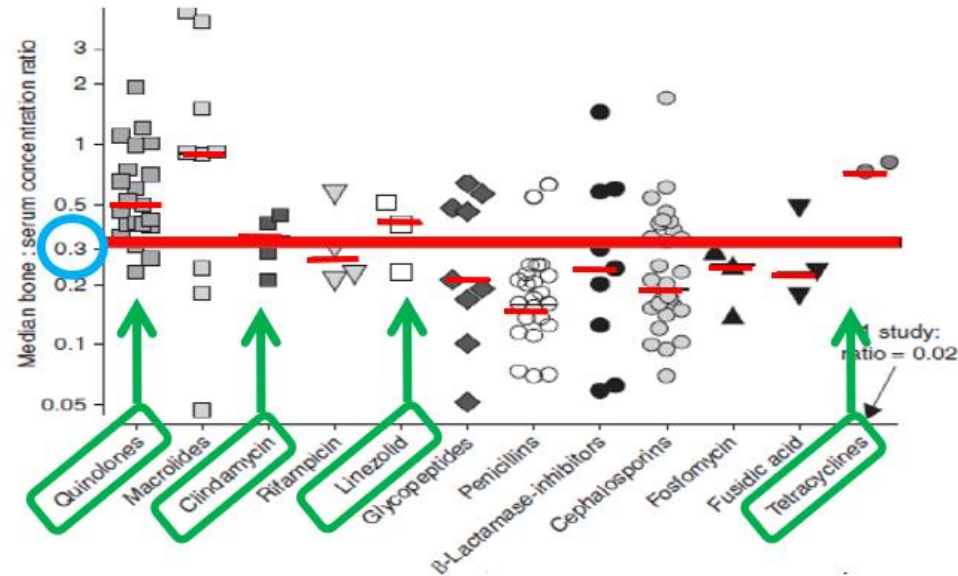
Absorption

Table 1. Antibiotic oral bioavailability (from ref. [24]).

Antibiotics	Oral Bioavailability (%)
Clindamycin, Doxycycline, Levofloxacin, Linezolid, Metronidazole, and Rifampicin	≈ 90
Amoxicillin *, **, Cephalixin *, Cipro/Moxifloxacin, and Trimethoprim-Sulfamethoxazole	$>80 \leq 90$
Penicillin V *	$>60 \leq 80$
Amoxicillin-clavulanic acid *, Cefixime/Cefpodoxime *, and Oxa */Cloxa */Dicloxacillin *	≤ 60

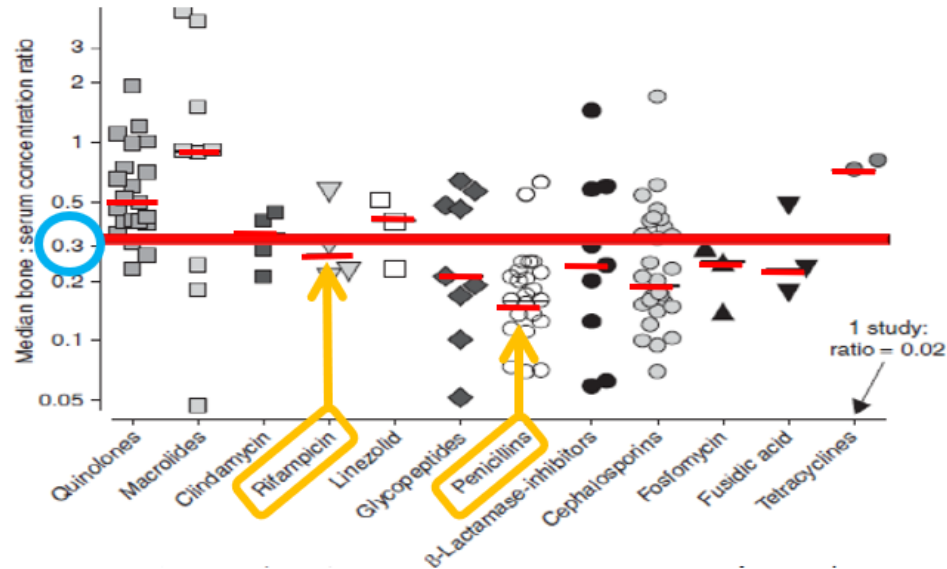
Note: all the antibiotics in the table have a bone/plasma concentration ratio ≥ 0.3 , except beta-lactams agents (*), for which this ratio is $>0.1 < 0.3$ refs. [19,20,24]. **: oral bioavailability depends on the dose administered: from 100% for 375 mg to 55% for 3000 mg.

Diffusion osseuse : ration [os]/[plasma]



Landersdorfer C et al. Clin Pharmacokinet 2009

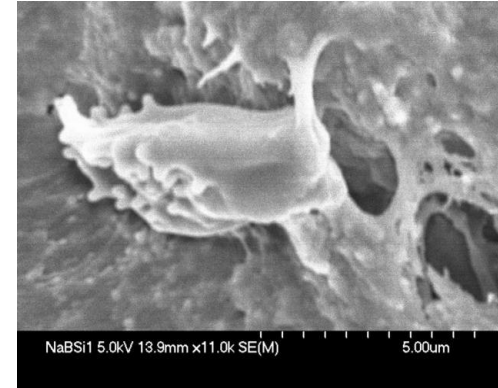
Diffusion osseuse : ration [os]/[plasma]



Landersdorfer C et al. Clin Pharmacokinet 2009

Ostéite chronique - Biofilm

- **Bactéries présentes dans le tissu osseux et en position intracellulaire** (ostéoblastes-ostéocytes)
- **Métabolisme bactérien réduit**
 - Intra-cellulaire
 - Biofilm
 - Matrice glycoprotéique
 - Immunodépression locale
 - Particularités locales (pH, PpO_2 , concentration protéique, ...)



Baudoux F *et al.* Diabetes & Metabolism 2012
Johani K *et al.* Clin Microb Inf 2019

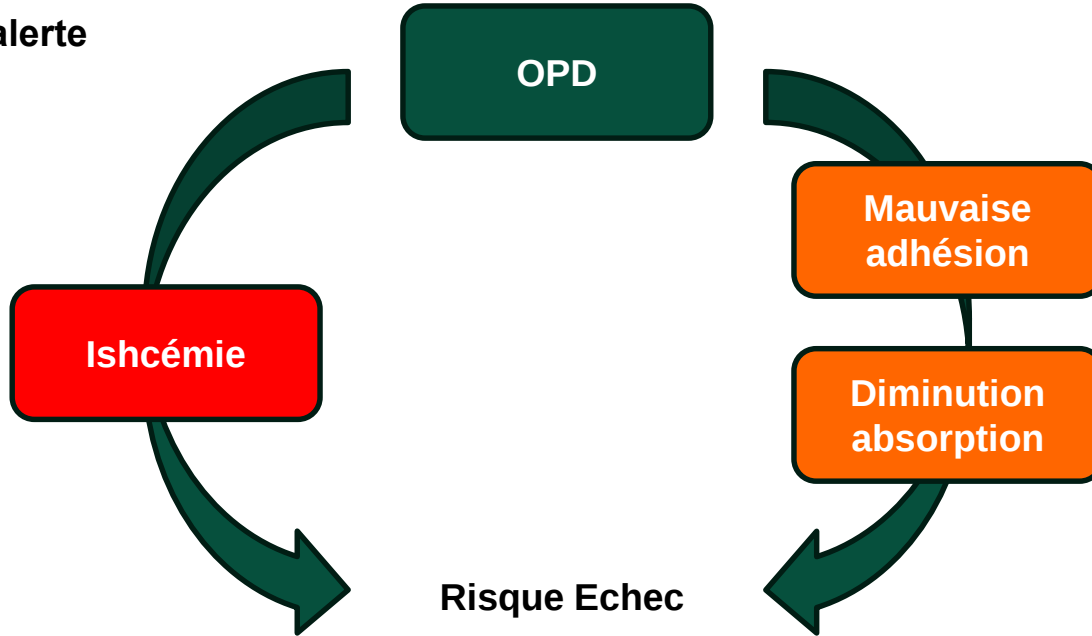
ATB – antibiofilm !

Table 1. Activity of different antibiotics against biofilm-related infection (modified from Ref. [22]).

Antibiotic	Diffusion into the Biofilm Matrix	Activity against Bacterial Cells in the Stationary Phase	Activity Assessed in Tissue Cage Model and/or Human Study
Fluoroquinolones	Yes	Yes	Yes
Rifampicin	Yes	Yes	Yes
Minocycline	Yes	Yes	No
Fosfomycin	Yes	Yes	No
Daptomycin	Yes	Yes	No
Linezolid	Yes	Reduced	No

Spécificités de l'ostéite pied diabétique

Point d'alerte



Idées reçues ou
manque de
données

Risque Ehec

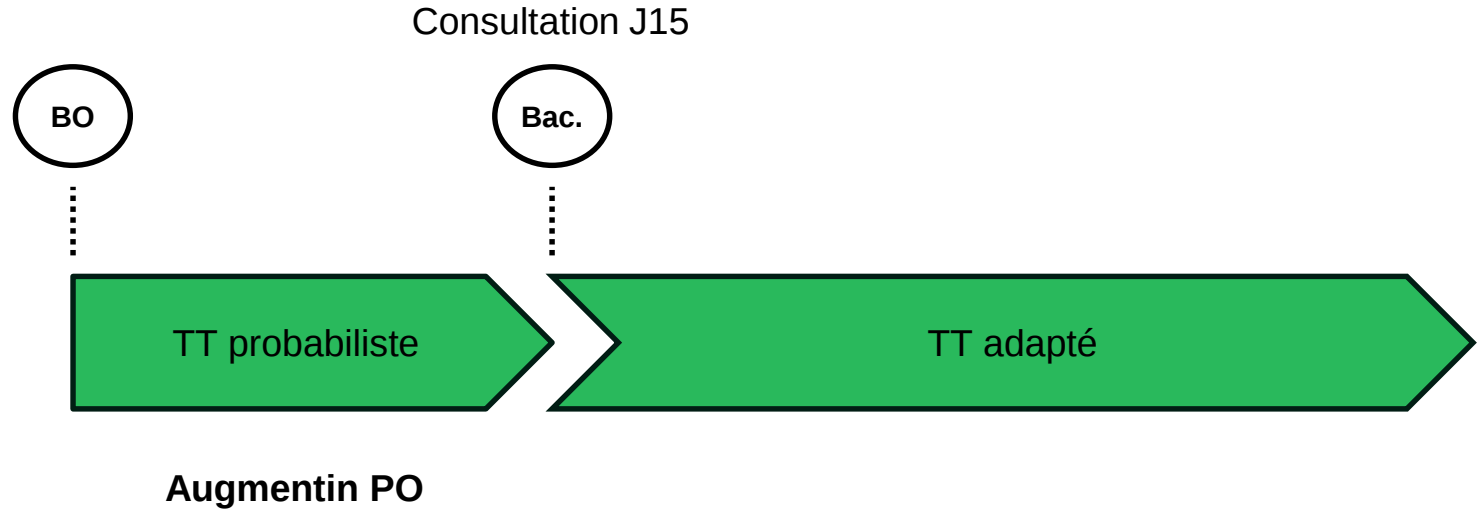
Données cliniques

- TT probabliste
- TT adapté :
 - IV vs PO
 - Choix de la molécule

Traitement Probabiliste PO

- Aucune donnée
- Expérience locale :
 - Pas de signe d'infection des parties molles ou systémique
 - Patient avec peu de comorbidité
 - Bonne compréhension des symptômes conduisant à reconsulter
 - Pas d'antécédent de documentation à des micro-organisme nécessitant IV
- Traitement Ambulatoire : Biopsie – Augmentin PO et consultation à J15 pour adapter les traitements

Séquences de prise en charge



Données IV et PO

Table 2. Studies that included patients with diabetes-related osteomyelitis of the foot treated with oral antibiotics.

Reference Year of Publication [Ref.]	Study Design	Bone Surgery	N° of DFO Episodes	Duration of the Antibiotic Therapy			Remission Rate (%)
				Intravenous	Oral	Total	
Lipsky 1997 [57]	RCT (C) Ofloxacin vs. BL/BLI	71%	21 ofloxacin BL/BIL	7.8 days, m 7.1 days, m	13.2 days, m 12.0 days, m	≈3 weeks, m	85 83
Senneville 2001 [58]	Retrospective cohort study	Necrotic bone resection in 2 cases (11.7%)	17	In 5 cases (29%): 5.5 days, M (range 3–17)	NR	6 months, M (range 3–10)	76
Lipsky 2004 [41]	RCT (C) Linezolid vs. ampicillin-sulbactam	*	77	7.8 ± 5.5 days, m 10.4 ± 5.7 days, m	15.9 ± 7.4 days, m 15.0 ± 7.8 days, m	17 days, m 17.2 ± 7.9 days, m 16.5 ± 7.9d days, m	61 69
Embil 2006 [59]	Retrospective cohort study	Bone debridement in 26 cases (28%), toe amputation in 9 cases (10%)	93	2 weeks, m	40 weeks, m	≈ 42 weeks	82
Senneville 2008 [60]	Retrospective cohort study	No bone surgery	50	In 16 cases (32%): one week	NR	11.5 ± 4.21 weeks, m 6 weeks, m (n = 20)	
Tone 2015 [28]	RCT (6 vs. 12 weeks)	No bone surgery	40	In 18 cases (45%): 8 days, M [IQR: 6–9]	NR	12 weeks, m (n = 20)	

Données IV et PO

Table 2. *Cont.*

Reference Year of Publication [Ref.]	Study Design	Bone Surgery	N° of DFO Episodes	Duration of the Antibiotic Therapy			Remission Rate (%)
				Intravenous	Oral	Total	
Gariani 2019 [52]	Retrospective cohort study	Amputations (74.7%) or bone debridement	392	4 days, M (all patients received initial intravenous antibiotics)	NR	31–34 days, M	75
Gariani 2019 [53]	Retrospective cohort study	All patients	339	6 days, M (all patients with initial intravenous antibiotics)	22 days (M; 12–30)	NR	78
Gariani 2021 [54]	RCT (3 vs. 6 weeks)	**	93	1 day, M (<i>n</i> = 44)	20 days, M (<i>n</i> = 44)	3 weeks ± 2 days (<i>n</i> = 44) or	84
				3 days, M (<i>n</i> = 49)	39 days, M (<i>n</i> = 49)	6 weeks ± 2 days (<i>n</i> = 49)	73
Kipp 2024 [55]	Retrospective cohort study (C)	Amputation in all patients	128 (oral = 54, IV = 74)	≥4 weeks	≥4 weeks	NR	66.7 (oral) 43.2 (IV)
Gill 2024 [56]	Retrospective cohort study (C)	Amputation in all patients	65 (oral = 35, IV = 30)	remission (<i>n</i> = 13): 5.8 ± 0.6 days, m failure (<i>n</i> = 17): 6.2 ± 1.5 days, m	remission (<i>n</i> = 20): 5.6 ± 1.3 days, m failure (<i>n</i> = 15): 5.7 ± 0.7 days, m	5.8 ± 1.1 days	50.8

Legend: (C): comparison of oral versus intravenous antibiotic therapy; RCT: randomized controlled study; IV = intravenous; and BL/BLI: Beta-lactam/Beta-lactamase inhibitor; NR = not reported. *: patients could have undergone any necessary debridement or other surgical procedures, if the entire infected area was not resected or amputation. **: median number of surgical debridement per episode was 1 (IQR, 0–2 interventions), among which 34 (36%) were partial amputations. m: mean ± standard deviation; M: median; and IQR: interquartile range.

Données IV et PO

Table 2. *Cont.*

Reference Year of Publication [Ref.]	Study Design	Bone Surgery	N° of DFO Episodes	Duration of the Antibiotic Therapy			Remission Rate (%)
				Intravenous	Oral	Total	
Gariani 2019 [52]	Retrospective cohort study	Amputations (74.7%) or bone debridement	392	4 days, M (all patients received initial intravenous antibiotics)	NR	31–34 days, M	75
Gariani 2019 [53]	Retrospective cohort study	All patients	339	6 days, M (all patients with initial intravenous antibiotics)	22 days (M; 12–30)	NR	78
Gariani 2021 [54]	RCT (3 vs. 6 weeks)	**	93	1 day, M (<i>n</i> = 44)	20 days, M (<i>n</i> = 44)	3 weeks ± 2 days (<i>n</i> = 44) or	84
				3 days, M (<i>n</i> = 49)	39 days, M (<i>n</i> = 49)	6 weeks ± 2 days (<i>n</i> = 49)	73
Kipp 2024 [55]	Retrospective cohort study (C)	Amputation in all patients	128 (oral = 54, IV = 74)	≥4 weeks	≥4 weeks	NR	66.7 (oral) 43.2 (IV)
Gill 2024 [56]	Retrospective cohort study (C)	Amputation in all patients	65 (oral = 35, IV = 30)	remission (<i>n</i> = 13): 5.8 ± 0.6 days, m failure (<i>n</i> = 17): 6.2 ± 1.5 days, m	remission (<i>n</i> = 20): 5.6 ± 1.3 days, m failure (<i>n</i> = 15): 5.7 ± 0.7 days, m	5.8 ± 1.1 days	50.8

Legend: (C): comparison of oral versus intravenous antibiotic therapy; RCT: randomized controlled study; IV = intravenous; and BL/BLI: Beta-lactam/Beta-lactamase inhibitor; NR = not reported. *: patients could have undergone any necessary debridement or other surgical procedures, if the entire infected area was not resected or amputation. **: median number of surgical debridement per episode was 1 (IQR, 0–2 interventions), among which 34 (36%) were partial amputations. m: mean ± standard deviation; M: median; and IQR: interquartile range.

Données IV et PO

Table 2. *Cont.*

Reference Year of Publication [Ref.]	Study Design	Bone Surgery	N° of DFO Episodes	Duration of the Antibiotic Therapy			Remission Rate (%)
				Intravenous	Oral	Total	
Gariani 2019 [52]	Retrospective cohort study	Amputations (74.7%) or bone debridement	392	4 days, M (all patients received initial intravenous antibiotics)	NR	31–34 days, M	75
Gariani 2019 [53]	Retrospective cohort study	All patients	339	6 days, M (all patients with initial intravenous antibiotics)	22 days (M; 12–30)	NR	78
Gariani 2021 [54]	RCT (3 vs. 6 weeks)	**	93	1 day, M (<i>n</i> = 44)	20 days, M (<i>n</i> = 44)	3 weeks ± 2 days (<i>n</i> = 44) or	84
				3 days, M (<i>n</i> = 49)	39 days, M (<i>n</i> = 49)	6 weeks ± 2 days (<i>n</i> = 49)	73
Kipp 2024 [55]	Retrospective cohort study (C)	Amputation in all patients	128 (oral = 54, IV = 74)	≥ 4 weeks	≥ 4 weeks	NR	66.7 (oral) 43.2 (IV)
Gill 2024 [56]	Retrospective cohort study (C)	Amputation in all patients	65 (oral = 35, IV = 30)	remission (<i>n</i> = 13): 5.8 ± 0.6 days, m failure (<i>n</i> = 17): 6.2 ± 1.5 days, m	remission (<i>n</i> = 20): 5.6 ± 1.3 days, m failure (<i>n</i> = 15): 5.7 ± 0.7 days, m	5.8 ± 1.1 days	50.8

Legend: (C): comparison of oral versus intravenous antibiotic therapy; RCT: randomized controlled study; IV = intravenous; and BL/BLI: Beta-lactam/Beta-lactamase inhibitor; NR = not reported. *: patients could have undergone any necessary debridement or other surgical procedures, if the entire infected area was not resected or amputation. **: median number of surgical debridement per episode was 1 (IQR, 0–2 interventions), among which 34 (36%) were partial amputations. m: mean ± standard deviation; M: median; and IQR: interquartile range.

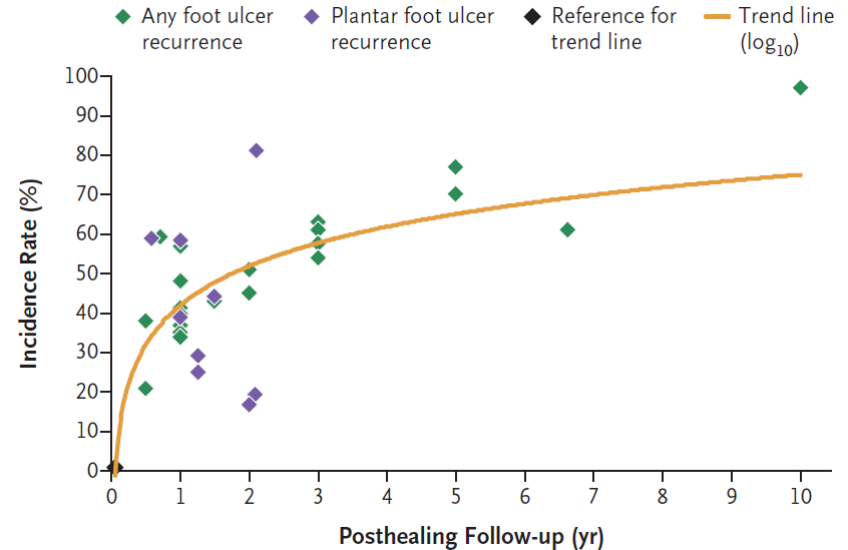
Limites des données actuelles

- Peu de comparaison direct voie IV et PO
- Inclusion de plusieurs chirurgies (amputation, débridement) ou biopsies simples

Limites des données actuelles

Echecs ou récides ?

- Majorité des IPDs correctement prises en charge peuvent guérir **mais les reinfections sont fréquentes**
- Origine des réinfections : échec du traitement ou défaut de la cicatrisation (ou les deux)?



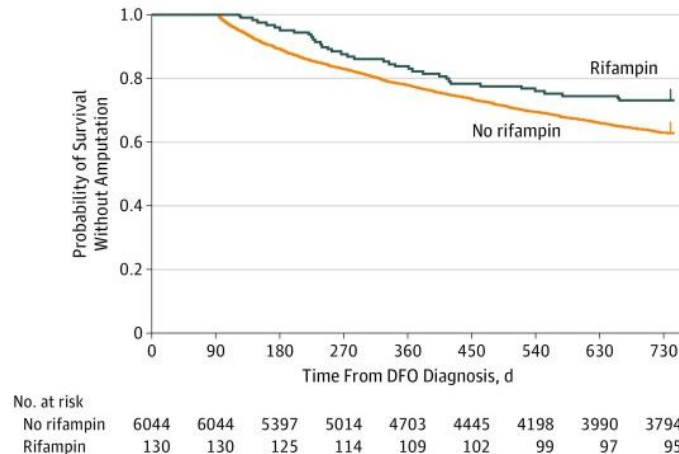
D Armstrong *et al.* N Engl J Med 2017

Conclusion sur les données

Taux de rémission est similaire – aucune mise en évidence de différence significative
(essentiellement entre 65 et 85%)

Intérêt de la rifampicine dans les OPD ?

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



Essai clinique randomisé : RMP vs placebo

- **Multicentrique USA**
- **Critère inclusion** : OPD
- **Groupe** : RMP + SOC vs Placebo + SOC
- **Événements** : amputation dans les 2 ans
- **Objectif** : 880 patients – HR < 0.67 – risque alpha 0.05 – puissance 90%
- **Déroulé étude** : début 2017 – fin prévue 09/25

Bessesen et al. *BMC Infectious Diseases* (2020) 20:23
<https://doi.org/10.1186/s12879-019-4751-3>

BMC Infectious Diseases

STUDY PROTOCOL

Open Access

A multicenter randomized placebo controlled trial of rifampin to reduce pedal amputations for osteomyelitis in veterans with diabetes (VA INTREPID)



Essai clinique randomisé : RMP vs placebo

- **Multicentrique USA**
- **Critère inclusion** : OPD
- **Groupe** : RMP + SOC vs Placebo + SOC
- **Événements** : amputation dans les 2 ans
- **Objectif** : 880 patients – HR < 0.67 – risque alpha 0.05 – puissance 90%
- **Déroulé étude** : début 2017 – fin prévue 09/25

Bessesen et al. *BMC Infectious Diseases* (2020) 20:23
<https://doi.org/10.1186/s12879-019-4751-3>

BMC Infectious Diseases

STUDY PROTOCOL

Open Access

A multicenter randomized placebo controlled trial of rifampin to reduce pedal amputations for osteomyelitis in veterans with diabetes (VA INTREPID)



Proposition utilisation RMP

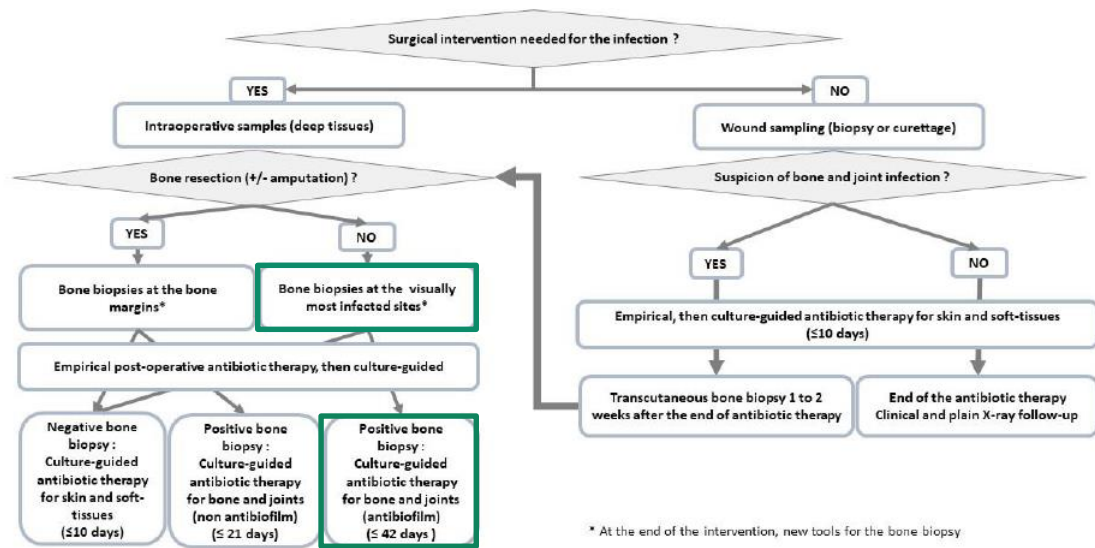


Figure 2. Propositions for the choice of anti-biofilm antibiotics and duration according to the type of diabetic foot infections.

Quel schéma

- **Entérobactéries** : FQ monothérapie
- **CG+** : mono-bithérapie ?
 - Erreur !! RMP ou FQ en monothérapie
 - *Staphylococcus aureus*
 - Recommandation : RMP + compagnon
 - Alternative : Clindamycine / LNZ ou TDZ monothérapie
 - Streptocoque & *Enterococcus faecalis*
 - Recommandation : Amoxicilline monothérapie ??
 - *Enterococcus faecium*
 - Recommandation : LNZ ou TDZ monothérapie

Conclusion

Avantage des différents schémas

Table 3. Comparative aspects of full-intravenous, 7-day intravenous then oral, and oral-only administration of high oral-availability antibiotics (according to data from refs. [13,62,63]).

Route of Administration	Bioavailability	Adherence (If the Patient Remains Hospitalized While on IV Antibiotics)	Catheter-Related Complications	Length of Hospitalization Including OPAT	Costs	Efficacy
Full-intravenous	complete	complete	9.4–21%	14 days [IQR: 11–21]	+++	similar
7-day intravenous, then oral	complete for 7 days then oral-antibiotic dependent	complete for 7 days, then variable	1%	11 days [IQR: 8–20]	++	
Full-oral	oral-antibiotic dependent	variable	0%	no data	+	no data (particularly in the absence of surgery)

Legend: OPAT: outpatient antibiotic therapy; IQR: interquartile range.

Perspectives – Projets de recherche

- Revue systématique : IV vs PO
- Mieux identifier les patients : prise en charge en ambulatoire avec TT PO probabiliste
- Améliorer la qualité et quantité des données des patients avec un TT PO
- Prendre en compte la qualité de vie et l'adhésion des patients