

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE – LILLE II

Année universitaire 2010-2011

N° d'Ordre

THESE DE DOCTORAT D'UNIVERSITE

(arrêté du 30 mars 1992)

Présentée par

ERIC SENNEVILLE

Pour l'obtention du grade de

Docteur de l'Université de Lille II

Spécialité : Maladies Infectieuses

**APPORT DE LA BIOPSIE OSSEUSE TRANSCUTANEE DANS LE
TRAITEMENT DE L'OSTEITE DU PIED DIABETIQUE**

**TRANSCUTANEOUS BONE BIOPSY FOR THE TREATMENT OF
OSTEOMYELITIS OF THE FOOT IN PATIENTS WITH DIABETES**

Soutenue le 11 Avril 2011 devant le jury composé de :

Président : Monsieur le Professeur **Pierre FONTAINE**

Rapporteurs : Monsieur le Professeur **Christian RABAUD**

Monsieur le Docteur **Jean Philippe LAVIGNE**

Examineurs : Madame le Professeur **Agnès HEURTIER**

Monsieur le Professeur **Alain DUHAMEL**

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur **Yazdan YAZDANPANAHI**

Remerciements

A Claude et Chloé,

A mes parents,

A ma famille,

A mes amis

A l'équipe du Service Universitaire des Maladies Infectieuses du Centre Hospitalier de Tourcoing.

Au groupe de travail de l'International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF), particulièrement le Dr K. Bakker et le Pr Edgar Peters.

Au groupe des recommandations sur la prise en charge de l'infection du pied diabétique de la Société Américaine des Maladies Infectieuses (IDSA guidelines) et particulièrement le Pr Benjamin Lipsky et le Dr Anthony Berendt.

Au service d'Orthopédie-Traumatologie du Centre Hospitalier de Tourcoing et particulièrement son chef de service, le Dr Eric Beltrand.

A l'ensemble des praticiens et à tous les membres du corps soignant du Centre Hospitalier impliqués dans la prise en charge des patients porteurs d'une infection du pied diabétique.

Je tiens tout particulièrement à remercier :

Monsieur Pierre Fontaine

J'ai pu profiter de vos conseils éclairés pour conduire à bien quelques unes des études présentées dans ce travail. J'ai particulièrement apprécié votre rigueur scientifique et votre souci permanent du service rendu aux patients. Je tiens à vous exprimer mon admiration pour ce que vous faites dans votre discipline. C'est un honneur que vous me faites d'accepter d'être le Président de cette thèse et je vous en remercie très sincèrement.

Monsieur Christian RABAUD

Votre implication permanente dans la gestion de l'antibiothérapie et de ses effets parfois délétères et les travaux que vous menez dans ce domaine sont un exemple de détermination au service de l'amélioration de nos connaissances dans notre discipline. Je suis très honoré que le Président de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française accepte d'être rapporteur de cette thèse.

Monsieur Jean Philippe LAVIGNE

Votre programme de recherche en microbiologie dans le domaine de l'infection du pied diabétique en coopération avec les différentes spécialités cliniques est un exemple unique en France. C'est une source d'inspiration et de motivation pour les autres centres impliqués dans ce domaine. Je vous remercie de me faire le plaisir d'être le rapporteur de cette thèse.

Madame Agnès HEURTIER

Vos travaux dans le domaine de l'infection du pied diabétique ont largement contribué à l'état de nos connaissances sur ce sujet et mon intérêt pour cette pathologie vient en bonne partie de l'enthousiasme et de l'énergie dont vous faites preuve pour toujours faire mieux dans la prise en charge de ces patients. Vous me faites un grand honneur en acceptant d'être membre du jury de cette thèse.

Monsieur Alain DUHAMEL

Vos travaux et votre implication dans le domaine de l'épidémiologie m'inspirent le plus grand respect. Je tiens à vous exprimer ma reconnaissance pour l'intérêt que vous portez à ce travail. Je vous remercie vivement d'avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse.

Monsieur Yazdan YAZDANPANAHI

Votre vision à une échelle supérieure n'est pas étrangère à la réalisation de cette thèse. Je tiens à vous remercier des conseils que vous m'avez prodigués sans compter durant ces dernières années. Je suis fier d'avoir compté parmi vos collaborateurs. Je vous remercie d'avoir accepté d'être le directeur de cette thèse.

Résumé

L'ostéite du pied diabétique (OPD) est une complication survenant à la suite d'une plaie située sous les malléoles chez un patient diabétique. L'OPD survient à la faveur d'une plaie généralement chronique du pied favorisée par la neuropathie e/ou l'artérite des membres inférieurs fréquemment associées au diabète. Il s'agit bien d'une ostéite et non d'une ostéomyélite car l'origine hématogène de l'OPD n'est pratiquement pas décrite. L'OPD est une affection dont l'incidence augmente régulièrement avec l'évolution du diabète dans le monde. On estime en effet que 15 à 25% des patients diabétiques présenteront à un quelconque moment de leur existence une ulcération du pied qui subira une infection dans 40 à 80% des cas.

L'OPD retarde la cicatrisation des plaies qui ont conduit à sa survenue et augmente significativement le risque d'amputation mineure ou majeure. C'est, avec l'artérite des membres inférieurs, l'une des grandes causes d'amputation d'un membre inférieur chez les patients diabétiques.

L'OPD est avant tout une infection ostéo-articulaire qui survient sur un terrain particulier. L'altération des défenses immunitaires systémiques et locales, quoique variables d'un sujet diabétique à un autre, réduit les chances de guérison de l'OPD. S'agissant d'une infection ostéo-articulaire chronique le plus souvent staphylococcique survenant sur un terrain fragilisé il a longtemps été estimée que la guérison ne pouvait être espérée sans la suppression du tissu ostéo-articulaire infecté, en pratique sans amputation. L'amputation n'est cependant pas sans conséquence fonctionnelle et « l'épargne ostéo-articulaire » a été prônée ces dernières années sous deux formes : la résection ostéo-articulaire suspendue ou « amputation fonctionnelle » et le traitement purement médical faisant appel principalement aux antibiotiques.

Le traitement médical de l'OPD a l'avantage de n'entraîner aucune lésion anatomique du pied. Il a l'inconvénient de faire appel à des molécules antibiotiques réputées efficaces dans le contexte particulier d'infection ostéo-articulaire chronique qui ont pour la plupart des molécules un effet de pression de sélection de la résistance bactérienne élevé et pour la

plupart un potentiel toxique majoré par les co-morbidités fréquemment observées chez ces patients.

En considérant les règles généralement admises pour le traitement des infections ostéo-articulaires, il apparaît que le choix des antibiotiques doit idéalement être fondé sur les données de la culture d'un fragment osseux. Ceci représente cependant une approche nouvelle pour le traitement antibiotique de l'OPD.

Nous montrerons dans ce travail les résultats de travaux publiés suggérant que:

1) la biopsie osseuse transcutanée est une technique dénué de risque et actuellement la seule technique permettant une documentation fiable de l'OPD et que les prélèvements obtenus par écouvillonnage ou par ponction-aspiration ne peuvent être utilisés en remplacement de la biopsie osseuse (articles N°1 et 2)

2) les patients traités médicalement pour OPD ont plus de chance de guérir lorsque le traitement est fondé sur les résultats d'une biopsie osseuse (article N° 3) que sur ceux de prélèvements superficiels

3) la biopsie osseuse transcutanée n'est actuellement pratiquement pas utilisée dans la majorité des centres Français du pied diabétique (article N°4).

Enfin, nous présenterons les projets de 3 études sur le sujet de la biopsie osseuse en cours ou qui seront développées dans les mois à venir.

Summary

Diabetic foot osteomyelitis (DFO) is a complication of a foot wound located under malleoli. DFO usually occurs as a consequence of a chronic foot wound and is facilitated by neuropathy and peripheral vascular disease (PVD) which are both frequently associated with diabetes. OPD is rather an osteitis than an osteomyelitis as a hematogenous origin of DFO is almost not reported. DFO is an increasing worldwide problem which is related to the increasing number of patients with diabetes in the world. It is generally admitted that 15 to 25% of all patients with diabetes will experience a foot wound during their lifetime and that 40 to 80% of them will be infected. DFO has a deleterious effect on the wound healing and is associated with an enhanced risk for relapsing infection of the foot. DFO is with PVD a major cause for both minor and major limb amputations in these patients.

DFO is first of all a bone and joint infection that occurs in a patient with diabetes. Complications of advanced diabetes mellitus like microvascular abnormalities and phagocytosis defects are likely to reduce the chance of healing. As most DFO are due to *Staphylococcus aureus* and that most of these patients have comorbidities, it has generally been thought that bone removal was required in order to obtain a complete healing. Minor amputation may however result in biomechanic disorders of the foot and subsequently may lead to new episodes of foot wound thus new DFO episodes. As a consequence, some authors have proposed to perform limited bone resections (i.e. without ray or toe amputation) or to use a medical approach of DFO (i.e. based on antibiotic therapy only).

Medical treatment of DFO has the advantage to avoid the development of biomechanic alterations of the foot. However, given the high potential for selecting bacterial resistance of antimicrobial agents like rifampin and fluoroquinolones, it appears that the choice of the antibiotics to use should be best based on the microbiological testing of a bone culture which is consistent with the basic rules widely admitted for the medical treatment of any other bone and joint infections. This represents, nevertheless, a new approach of the treatment medical treatment of DFO.

We will present in the present document the results of personal studies that suggest that

- 1) bone biopsy is a safe procedure and is currently the best method for obtaining a reliable microbiological documentation of DFO and, in particular, that both swabs and needle aspiration cannot be used as surrogate tools for determining the pathogens involved in DFO (articles N° 1 and 2).
- 2) patients with DFO treated medically have a better chance to heal when the antibiotic therapy is guided by the results of a bone biopsy than when it is guided by superficial sample results (article N° 3)
- 3) bone biopsy is not used routinely in most French diabetic foot centers (article N°4).

Finally, we will present 3 projects of study that are currently on process or will be developed in the next future.

TABLE DES MATIERES

1- Introduction	p. 11
2- Présentation du travail	p.16
3- Documentation microbiologique de l'infection ostéo-articulaire compliquant le mal perforant du pied diabétique	p.21
a. état des connaissances	p.21
b. article 1 – Etude de la corrélation entre les résultats microbiologiques issus d'écouvillons de plaie et d'une biopsie osseuse transcutanée	p.26
c. article 2 – Etude de la corrélation entre les résultats microbiologiques issus d'une ponction-aspiration et d'une biopsie osseuse transcutanée	p.29
d. discussion sur l'apport de la biopsie osseuse pour le diagnostic des ostéites	p.33
4- La qualité de la documentation microbiologique influence-t elle les chances de succès des patients traités médicalement pour une OPD ?	p.35
a. état des connaissances	p.35
b. article 3 – Paramètres influençant l'évolution des patients traités médicalement pour ostéite du pied diabétique y compris le recours à la biopsie osseuse transcutanée	p.40
c. discussion sur l'apport de la biopsie osseuse pour le traitement de l'OPD	p.42
5- Conclusions des articles 1, 2 et 3	p.45
6- Réalisation pratique, innocuité et utilisation en France de la biopsie osseuse transcutanée dans le cadre de l'OPD	p.46
a. état des connaissances	p.46
b. article 4 – Enquête nationale Française sur la prise en charge des patients diabétiques avec ostéite du pied y compris de la stratégie de documentation microbiologique	p.50
7- Synthèse des articles 1 à 4	p.55
8- Développement de la recherche dans le domaine de la biopsie osseuse transcutanée pour la prise en charge de l'ostéite du pied diabétique	p.57
9- Références	p.59
10- Liste des publications sur le sujet de la thèse	p.68
Annexes 1 à 4	p.70

INTRODUCTION

L'ostéite du pied diabétique (OPD) est une infection des structures ostéo-articulaires situées sous les malléoles, correspondant à l'extension d'une infection et/ou des agents microbiens provenant d'une plaie du pied généralement chronique. Il s'agit bien d'une ostéite et non d'une ostéomyélite car l'origine hématogène de l'OPD n'est pratiquement pas décrite dans ce cadre [1]. L'OPD est une affection dont l'incidence annuelle augmente régulièrement avec l'évolution du diabète dans le monde. On estime en effet que 15 à 25% des patients diabétiques présenteront à un quelconque moment de leur existence une ulcération du pied, correspondant à plus de 50.000 nouveaux cas par an en France, associées à une évolution vers une plaie infectée dans 40 à 80% des cas [2]. L'OPD est présente au moment du diagnostic de plaie d'un pied diabétique dans 20% des cas [3,4] mais cette valeur peut augmenter avec la sévérité de l'infection et son ancienneté [1]. La neuropathie sensitivo-motrice et l'artérite sont les deux facteurs majeurs de déclenchement, de pérennisation et d'aggravation des plaies du pied diabétique. Ces deux complications fréquentes du diabète favorisent l'extension de l'infection de la plaie aux structures ostéo-articulaires sous-jacentes et retarder la prise en charge en raison de la disparition des douleurs, de l'atténuation des signes inflammatoires et des troubles de la microcirculation associés à la diminution des défenses locales secondaire aux effets de l'hyperglycémie sur les réponses phagocytaires [5,6]. L'OPD retarde la cicatrisation des plaies qui ont conduit à sa survenue et augmente significativement le risque d'amputation mineure ou majeure [1,7]. C'est, avec l'artérite des membres inférieurs, l'une des grandes causes d'amputation des membres inférieurs chez les patients diabétiques. Toutes complications infectieuses du pied diabétique confondues, on

estime que le risque d'hospitalisation et d'amputation est respectivement 56 et 155 fois plus élevé que pour les patients diabétiques sans infection du pied [7]. Avec plus de 320 millions de patients diabétiques estimés sur la planète en 2025, il apparaît que l'infection du pied diabétique y compris l'OPD fait partie des problèmes de santé publique préoccupant à l'échelon planétaire (Annexe 1). L'OPD est avant tout une infection ostéo-articulaire qui survient sur un terrain particulier. L'altération des défenses immunitaires systémiques et locales quoique variables d'un sujet diabétique à l'autre réduit les chances de guérison de l'OPD [6]. S'agissant d'une infection ostéo-articulaire chronique le plus souvent liée au staphylococcique, survenant sur un terrain fragilisé, il a longtemps été estimé que la guérison ne pouvait être espérée sans la suppression du tissu ostéo-articulaire infecté, en pratique sans amputation [9]. L'amputation n'est cependant pas sans conséquence fonctionnelle en raison du risque d'aggravation des anomalies architecturales du pied et « l'épargne ostéo-articulaire » a été de ce fait prônée ces dernières années sous deux formes : la résection ostéo-articulaire suspendue (chirurgie conservatrice ou « amputation fonctionnelle ») [10,11] et l'approche médicale faisant appel exclusivement au traitement antibiotique [12-15]. Ces deux approches apparemment concurrentes ne sont pas en opposition mais ont leur place respective dans la prise en charge de ces patients même si pour le moment la ligne de démarcation entre elles n'est pas précisément définie. En d'autres mots, la question primordiale est de savoir à partir de quelle niveau d'évolution de l'atteinte ostéo-articulaire s'arrêtent les possibilités de stabilisation (rémission) de l'OPD et où commence l'intérêt de l'amputation fonctionnelle ?

Le traitement médical de l'OPD a l'avantage de n'entraîner aucune lésion anatomique du pied. Il a l'inconvénient de faire appel à des molécules antibiotiques réputées efficaces dans

le contexte particulier d'infection ostéo-articulaire chronique qui ont pour la plupart d'entre elles un effet de pression de sélection sur la population bactérienne initiale qui facilite l'émergence des souches résistantes et partant, leur diffusion au sein de la population des patients suivis dans les centres si les mesures d'hygiène sont insuffisantes, un potentiel toxique propre à chaque molécule et un risque d'interaction médicamenteuse majeur chez ces patients souvent lourdement traités pour des co-pathologies.

Antibiothérapie de l'ostéite chronique

L'OPD est une forme généralement chronique d'infection osseuse associée à des images de nécrose osseuse et une infiltration de cellules inflammatoires sans spécificité [16]. L'environnement au sein duquel évoluent les bactéries est particulier avec notamment une pression partielle d'O₂ plus faible et une concentration protéique très élevée [17]. Les bactéries s'adaptent à ces conditions en réduisant leur métabolisme ce qui se peut se traduire lors de la mise en culture des prélèvements par la modification ou la disparition de certains caractères phénotypiques [18,19]. Le stade ultime de cette adaptation bactérienne est décrit sous le terme « variant micro-colonie ». Le comportement bactérien au contact des antibiotiques se trouve modifié en raison de l'effet d'atténuation de l'exposition des cibles des antibiotiques ce qui se traduit par une perte de l'effet bactéricide de la plupart des antibiotiques [20-23]. Cet effet est cependant différent d'une famille d'antibiotique à l'autre et les résultats des nombreux travaux expérimentaux in vitro et chez l'animal sur ce sujet peuvent être résumés dans leurs grandes lignes de la façon suivante: la rifampicine et la clindamycine conservent leur activité antibiotique de façon pratiquement inchangée en situation d'ostéite chronique à staphylocoque alors qu'en cas d'infection à bacille à Gram

négatif, les fluoroquinolones sont les molécules de choix [20-23]. L'obtention d'un effet synergique dans ce contexte n'est pratiquement pas observée et les associations n'auront dans ces situations qu'un rôle de limitation de la survenue de mutants résistants à la molécule « active » de l'association [22]. Les molécules antibiotiques ayant les caractéristiques adaptées à l'infection osseuse (diffusion intra-osseuse élevée, efficacité maintenue sur les bactéries à métabolisme réduit du biofilm, formulation intraveineuse et orale permettant une administration à forte dose en traitement d'attaque puis en relais oral prolongé) se limitent aux fluoroquinolones, à la rifampicine, à la clindamycine et à l'acide fusidique. L'inconvénient majeur des « antibiotiques de l'infection osseuse chronique » est représenté par le risque de sélection de résistance bactérienne lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie (qu'elle soit vraie ou « effective » dans les cas où le compagnon associé à la molécule active n'est pas actif contre la(les) bactérie(s) en cause dans l'infection osseuse.

L'optimisation de l'antibiothérapie de l'OPD utilisant les « antibiotiques de l'os » exige donc une documentation microbiologique optimale permettant de déterminer avec certitude le ou les pathogène(s) impliqué(s) dans le processus ostéitique [24].

Nous utilisons depuis maintenant plus de 15 ans une technique de biopsie à l'aiguille type biopsie médullaire (11 gauge en moyenne mais qui est adaptée à la taille de la structure osseuse biopsiée). Une incision d'environ 8 mm est pratiquée de façon à réduire le risque de contamination de l'aiguille par la flore bactérienne présente dans l'épaisseur de la peau en particulier au niveau des follicules annexés au derme. Le trocart est introduit jusque la zone suspecte et le fragment osseux est coupé en 2 ou 3 parties selon le volume obtenu qui seront réparties dans les milieux de transport pour envoi en microbiologie (milieu de transport standard et ensemencement direct sur milieu liquide enrichi type milieu de

Rosenow) et milieu pour étude anatomo-pathologique (Annexe 2). L'incision est faite à distance de la plaie le cas échéant, en pratique à au moins 20 mm. La biopsie est réalisée sous anesthésie générale, loco-régionale ou locale et parfois sans aucune anesthésie en raison de la neuropathie sensitive évoluée d'un grand nombre de patients.

Nous n'effectuons pas d'étude histologique sur les biopsies osseuses pour plusieurs raisons. Premièrement, cela demande le prélèvement d'un fragment supplémentaire d'os ce qui n'est pas toujours possible notamment lorsque la structure osseuse est de petite taille. Deuxièmement, l'objectif de la biopsie osseuse est dans notre protocole un outil pour prescrire les antibiotiques de l'os dans les meilleures conditions. Enfin, les critères de diagnostic positif ne sont clairement établis ; les anomalies visualisées les plus fréquentes sont la présence de polynucléaires neutrophiles, des images d'érosion et/ou de fragmentation de l'os trabéculaire et une production osseuse réactionnelle [25,26]. Cependant, depuis la parution des recommandations de l'IWGDF selon lesquelles le diagnostic de certitude de l'OPD repose sur la positivité concomitante de l'étude microbiologique et histologique, nous effectuons lorsque cela est possible une analyse histologique de fragments osseux obtenus par biopsie. Un travail publié récemment par Weiner et al. montre que la performance de l'étude microbiologique est comparable à celle de l'étude histologique dans le contexte de l'OPD [27].

PRESENTATION DU TRAVAIL

- 1) Nous montrerons dans ce travail les résultats de deux études montrant que la biopsie osseuse transcutanée est actuellement la seule technique permettant une documentation fiable de l'OPD. L'approche du traitement antibiotique dit documenté est relativement récente et s'oppose au traitement antibiotique fondé sur les résultats de prélèvements superficiels utilisé depuis longtemps par la plupart des équipes ayant en charge ces patients. Nous présenterons les résultats d'une étude suggérant que le traitement antibiotique, comprenant en majorité de la rifampicine en association, adapté aux résultats d'une biopsie osseuse est associé à un taux de stabilisation de l'OPD plus élevé que lorsque les patients ont été traités avec antibiothérapie adaptée aux résultats de prélèvements superficiels.

L'utilisation de la biopsie osseuse transcutanée pose la question de son intégration dans les protocoles de soins et nous discuterons à la fin de ce document des solutions à la «vulgarisation» de cette technique et les apports encore non explorés de cette technique.

2) La faisabilité, l'innocuité, l'intérêt de la biopsie osseuse transcutanée et sa place actuelle dans la prise en charge des patients concernés en France seront étudiés à partir de travaux publiés dans 4 articles publiés ces 5 dernières années.

Le premier article a pour objectif de comparer rétrospectivement les résultats microbiologiques issus de la culture de prélèvements superficiels de maux perforants plantaires associés à une OPD concomitante et d'étudier le niveau de corrélation entre ces deux types de prélèvements. Il s'agit également dans ce travail de vérifier l'innocuité de la biopsie osseuse transcutanée.

Le second article a pour objectif de comparer rétrospectivement sur une étude multicentrique l'évolution de patients traités médicalement pour une OPD par une antibiothérapie guidée par les résultats microbiologiques de prélèvements superficiels ou d'une biopsie osseuse transcutanée. Ce travail a également pour objectif d'évaluer le taux de succès un an après la fin du traitement antibiotique des patients traités médicalement pour une OPD.

Le troisième article correspond à une étude prospective bicentrique comparant les résultats microbiologiques d'une ponction-aspiration transcutanée à l'aiguille réalisée dans le but de documenter une OPD à ceux d'une biopsie osseuse transcutanée. Dans cette étude, la biopsie osseuse était réalisée chirurgicalement ou radiologiquement ce qui nous a également permis de vérifier l'absence de différence entre ces deux techniques.

Le quatrième article est une étude prospective nationale Française menée dans le cadre des infections sud pied diabétique permettant d'évaluer la prise en charge de ces patients et le recours à la technique de biopsie osseuse en cas d'OPD.

Il ressort de ces différents travaux que la biopsie osseuse transcutanée est actuellement la seule technique permettant d'obtenir des données fiables sur la microbiologie des OPD. Cette technique apparaît dénuée d'effet secondaire et peut être réalisée par technique chirurgicale comme par technique radiologique sans différence de performance/innocuité. L'utilisation d'une antibiothérapie fondée sur les résultats microbiologique issus d'une biopsie osseuse transcutanée est associée à un meilleur taux de succès des patients traités médicalement de cette façon que ceux traités sur la base de résultats de culture de prélèvements superficiels. Enfin, force est de constater que la biopsie osseuse transcutanée n'est pratiquement pas utilisée dans les centres de prise en charge de l'infection du pied diabétique en France.

- 3) La thèse a été divisée en trois parties distinctes reprenant pour chacune d'entre elles l'état des connaissances sur la question et une présentation détaillée des travaux réalisés se rapportant au sujet.

Les trois parties sont successivement :

- A) La documentation microbiologique de l'infection ostéo-articulaire compliquant le mal perforant du pied diabétique

Etat des connaissances

Article 1 : étude rétrospective monocentrique comparant les résultats microbiologiques de prélèvements superficiels et osseux obtenus respectivement par écouvillonnage de la plaie et par biopsie osseuse transcutanée

Article 2 : étude prospective bicentrique comparant les résultats microbiologiques issus d'une ponction-aspiration à l'aiguille et d'une biopsie osseuse transcutanée

- B) La qualité de la documentation microbiologique influence-t elle les chances de succès des patients traités médicalement pour une OPD ?

Etat des connaissances

Article 3 : étude rétrospective comparant l'évolution de patients traités médicalement pour une OPD selon 2 stratégies de documentation de l'OPD : prélèvements superficiels (écouvillons) versus prélèvements profonds (biopsie osseuse transcutanée).

- C) Réalisation pratique, innocuité et utilisation en France de la biopsie osseuse transcutanée dans le cadre de l'OPD

Etat des connaissances

Article 4 : étude prospective la prise en charge en France des patients souffrant d'une infection du pied diabétique.

<p style="text-align: center;">DOCUMENTATION MICROBIOLOGIQUE DE L'INFECTION OSTEO-ARTICULAIRE COMPLIQUANT LE MAL PERFORANT DU PIED DIABETIQUE</p>
--

ETAT DES CONNAISSANCES

Les bactéries responsables de l'OPD sont issues de la flore bactérienne présente dans les plaies situées en regard de la zone ostéomyélique. La flore bactérienne isolée des OPD est donc proche de celle des MPP avec une domination constante dans toutes les séries publiées de *S. aureus*. [3,28,29] Les OPD sont fréquemment associées à une flore polymicrobienne comme le sont les MPP infectés mais il est habituel de dénombrer moins de bactéries par prélèvement en cas d'OPD qu'en cas de MPP [30]. Parmi les BGN, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Proteus* spp. sont les bactéries les plus fréquemment isolées suivies par *Pseudomonas aeruginosa*. Le nombre de bactéries anaérobies strictes apparaît relié à la qualité de recueil et de d'acheminement des échantillons au laboratoire et à l'existence d'une ischémie. Parmi les bactéries anaérobies, *Fingoldia magna* (ex *Peptostreptococcus magnus*) et d'autres cocci à Gram positif sont les plus fréquemment identifiés devant *Bacteroides* sp. [30]. De façon surprenante, certaines bactéries commensales de la peau généralement considérées comme dénuées de potentiel de virulence en l'absence de matériel telles que les staphylocoques à coagulase négative en particulier *S. epidermidis* et les corynébactéries ont été isolées de prélèvements osseux [31]. Cette situation pose la question d'une possible contamination des prélèvements mais un travail récent a pu montrer à l'aide des données concomitantes de l'analyse histologique que ces bactéries à faible virulence pouvaient être d'authentiques pathogènes au cours de l'OPD [32]. Des

travaux récents ont montré que les bactéries multirésistantes telles que SARM et les BGN producteurs de bêta-lactamase à spectre élargi pouvaient être impliquées dans l'OPD [33,34].

Les données de la littérature montrent que l'ensemble des bactéries présentes au niveau cutané peut être impliquée dans l'origine microbiologique des OPD. On peut donc supposer que les prélèvements superficiels (écouvillons, curetage des berges ou du fond d'un MPP) puissent être utilisés dans le but de documenter l'OPD sous-jacente à un MPP. Cette extrapolation est d'autant plus attrayante que les prélèvements superficiels sont réalisables en pratique clinique de routine beaucoup plus facilement que les prélèvements biopsiques de l'os sous-jacent.

Du fait de l'implication maintenant établie de bactéries commensales dans l'OPD [32], il apparaît nécessaire de disposer de fragments osseux biopsiques non contaminés par la flore commensale puisque l'on ne dispose pas pour le moment de marqueurs fiables, disponibles en pratique de routine, permettant de distinguer les bactéries « pathogènes » des bactéries correspondant à une souillure lors du prélèvement osseux bien que des travaux récents aillent dans ce sens mais les données établies pour le moment ne concernent que les plaies et non les OPD [35]. Ces limites ont leur importance car ne pas tenir compte *a priori* de certaines bactéries sur le simple fait qu'elles appartiennent à la flore commensale cutanée (*S. epidermis*, corynébactéries ou *Propionibacterium acnes*) peut amener à sous-traiter l'OPD et à l'inverse, définir l'antibiothérapie d'une OPD sur les seuls prélèvements superficiels, à traiter le patient avec une antibiothérapie comprenant un spectre

antibactérien trop « large » du fait de la fréquence de multirésistance aux antibiotiques d'une majorité de ces bactéries, en particulier *S. epidermidis* [28].

Il apparaît donc, en tenant compte de ces limites, que la documentation optimale de l'OPD soit celle qui soit dénuée de risque de contamination par les bactéries commensales de la peau. La biopsie osseuse peut être réalisée de trois façons : prélèvement osseux au cours d'un acte chirurgical tel que amputation ou débridement chirurgical (dite à « ciel ouvert ») [36], biopsie osseuse transcutanée par peau saine ou extraction de séquestre osseux au travers d'un MPP [37].

L'extraction d'un séquestre osseux par le mal perforant plantaire (MPP) ou tout autre type de plaie chronique MPP ne concerne que les situations particulières impliquant l'existence d'un MPP et de séquestres constitués c'est-à-dire les formes tardives de l'OPD. La biopsie à ciel ouvert ne concerne là encore que des formes graves ou évoluées d'OPD relevant d'un geste chirurgical d'amputation ou de débridement chirurgical. A côté de ces situations cliniques qui reflètent en quelque sorte l'inefficacité de la prévention et la prise en charge précoce de l'OPD au sein d'une population, il existe un nombre non négligeable de patients vus en consultation pour MPP persistant et/ou infecté qui ne relèvent pas d'une chirurgie et qui ne sont donc pas concernés par l'extraction d'un séquestre au travers d'un MPP pour qui se pose la question de l'existence d'une OPD et/ou de l'obtention d'une documentation fiable de l'OPD le cas échéant.

La technique de biopsie transcutanée a été développée dans le service d'Orthopédie – Traumatologie du CH Dron de Tourcoing (Dr E. Beltrand) dans le cadre d'une équipe multidisciplinaire associant les services de Microbiologie (Dr M. Caillaux), d'Endocrinologie

(Drs Y. Delecour, M. Cordonnier et M. Cazaubiel), d'imagerie médicale (Dr JM Behra), d'Anesthésiologie (Dr FX Mille), d'Infectiologie (Pr Y. Mouton) et de Médecine Nucléaire du CH Victor Provo de Roubaix (Dr A. Kazarjan). Les premières biopsies transcutanées chirurgicales ont été réalisées en 1996. Depuis cette période, environ 400 biopsies de ce type ont été réalisées sur le site de Tourcoing. La technique de biopsie osseuse transcutanée utilisée chez nos patients consiste à introduire une aiguille à biopsie ostéo-médullaire de calibre 11-gauge introduite sous contrôle scopique au travers d'une incision d'environ 8 mm faite à au moins 20mm des berges de la plaie le cas échéant. La biopsie est faite au bloc opératoire par un chirurgien orthopédiste en respectant les précautions de l'asepsie chirurgicale. Le geste peut être fait sous anesthésie générale ou sous anesthésie locale selon l'importance de la neuropathie sensitive du patient. L'utilisation de lidocaïne lors d'une anesthésie locale ne perturbe pas la culture des prélèvements osseux [38]. La biopsie est faite chez des patients n'ayant reçu aucune antibiothérapie préalable et sans antibioprofylaxie.

Avant 2006 on ne disposait dans la littérature que de données sur la microbiologie des OPD obtenues par prélèvements per-opératoires ou par prélèvements transcutanés sans respect des précautions pour éviter la contamination par les bactéries de la flore commensale. Depuis la publication de ce travail, d'autres équipes ont rapporté leur expérience de la pratique de la biopsie osseuse percutanée dans le cadre de l'OPD.

Dans l'étude de Elamurugan et al. [39], les pathogènes osseux sont isolés dans les prélèvements superficiels par écouvillonnage dans 38,2% des cas, les meilleures valeurs de corrélation étant obtenues avec *S. aureus* (46,5%). Lorsque la biopsie osseuse est réalisé lors

d'un geste chirurgical d'amputation ou de débridement, la corrélation est plus élevée entre les prélèvements tissulaires et le tissu osseux mais on ne peut pas exclure dans ces études que les fragments n'aient pas été contaminés avec la flore bactérienne issue des tissus environnants puisque dans ces études la procédure de prélèvement (notamment le changement de pinces entre les différents prélèvements) n'est pas clairement explicitée. Ertugul et al. propose que les données de l'étude microbiologique des prélèvements superficiels et ceux de la biopsie soient utilisées dans leur totalité de façon à ne pas ignorer un pathogène [40]. Cette attitude est discutable dans la mesure où la réalisation d'une biopsie osseuse a pour but de réduire le mieux possible le spectre antibactérien des molécules prescrites afin de limiter la pression de sélection. Les résultats de l'étude de Slater et al. [41] dont la méthodologie est comparable à celle de l'étude de Ertugul et al., montrent une bonne corrélation entre les prélèvements superficiels et ceux issus de prélèvements tissulaires per-opératoires mais la corrélation est significativement moins bonne avec les prélèvements osseux (90 vs 65%).

Article 1 – Etude de la corrélation entre les résultats microbiologiques issus d'écouvillons de MPP et d'une biopsie osseuse transcutanée

- Culture of Percutaneous Bone Biopsy Specimens for Diagnosis of Diabetic Foot Osteomyelitis: Concordance with Ulcer Swab Cultures.
- Eric Senneville, Hugues Melliez, Eric Beltrand, Laurence Legout, Michel Valette, Marie Cazaubiel, Muriel Cordonnier, Michele Caillaux, Yazdan Yazdanpanah, and Yves Mouton.
- Clinical Infectious Diseases 2006; 42:57–62.

Le but de ce travail était triple:

1. Etudier la bactériologie de l'OPD à partir de prélèvements biopsiques issus d'une biopsie osseuse réalisée en prenant les précautions pour obtenir des fragments osseux non contaminés par la flore commensale cutanée et non influencés par une antibiothérapie préalable.
2. Evaluer la corrélation entre les résultats issus de prélèvements superficiels d'un MPP et ceux d'une biopsie osseuse transcutanée, les deux prélèvements d'une même lésion ayant été obtenus avec moins de 3 jours entre les deux prélèvements.
3. Vérifier l'innocuité de la biopsie osseuse transcutanée.

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur un collectif de 76 patients diabétiques totalisant entre janvier 1996 et juin 2004, 81 épisodes d'OPD diagnostiqués sur une culture positive d'un fragment osseux obtenu à l'aide d'une biopsie osseuse transcutanée. Pour être inclus dans cette série, les patients devaient ne pas avoir reçu d'antibiotique par voie

systémique ou locale dans les 4 semaines avant les prélèvements à visée microbiologique, tenant compte de la rémanence intra-osseuse des antibiotiques notamment au cas d'utilisation préalable de fluoroquinolones ou de rifampicine [42].

Résultats

S. aureus était la bactérie la plus fréquemment identifiée dans les prélèvements superficiels et osseux (33 et 26,4% respectivement). La répartition des bactéries était similaire entre les 2 types de prélèvements excepté pour les staphylocoques à coagulase négative qui étaient isolés plus fréquemment dans les prélèvements osseux que dans les prélèvements superficiels.

La comparaison entre les prélèvements superficiels et osseux a été possible chez 69 patients (Tableau 1). Les résultats étaient strictement identiques pour 12 d'entre eux (17,4%) et la bactériologie osseuse était identifiée à partir des prélèvements superficiels correspondants chez 21 patients (30,4%). La corrélation globale entre prélèvement superficiel et osseux était de 22,5%, allant de 42,8% pour *S. aureus* à 25,8% pour les BGN et 25,8% pour les streptocoques. Excepté un épisode de poussée d'ostéo-arthropathie de Charcot survenue dans les semaines suivant la réalisation de la biopsie osseuse, aucun effet secondaire clairement rattachable à la biopsie osseuse n'a été reporté dans cette série.

Tableau 1 : Corrélation entre les résultats microbiologiques de prélèvements osseux et superficiels

Pathogène	Nombre de prélèvements positifs à la bactérie considérée				Corrélation (%)
	Total	BO seule	Écouvillon seul	BO et écouvillon	
<i>S. aureus</i>	49	13	15	21	42,8
SCN*	53	30	4	1	2,8
Streptocoques	31	11	12	8	25,8
Entérocoques	15	9	5	1	6,7
Corynébactéries	10	2	8	0	0
BGN**	42	12	178	12	28,5
Anaérobies stricts	9	6	3	0	0
Total	191	79	65	43	22,5

BO : Biopsie osseuse; * staphylocoques à coagulase négative; ** : Bacilles à Gram négatif

En conclusion, dans ce travail il est suggéré que les résultats issus de l'écouvillonnage de la plaie en regard d'un foyer d'OPD ne sont pas corrélés à ceux d'une biopsie osseuse transcutanée.

Article 2 – Etude de la corrélation entre les résultats microbiologiques issus d’une ponction-aspiration et d’une biopsie osseuse transcutanée

- Needle Puncture and Transcutaneous Bone Biopsy Cultures Are Inconsistent in Patients with Diabetes and Suspected Osteomyelitis of the Foot.
- Eric Senneville, Hélène Morant, Dominique Descamps, Sophie Dekeyser, Eric Beltrand, Bruno Singer, Michèle Caillaux, Arnaud Boulogne, Laurence Legout, Xavier Lemaire, Christine Lemaire, Yazdan Yazdanpanah.
- Clinical Infectious Diseases 2009; 48:888–93.

La biopsie osseuse est la technique de référence pour la documentation microbiologique de l’OPD mais elle reste actuellement peu utilisée dans la plupart des centres de pied diabétique. La limite majeure au recours à la biopsie osseuse semble la difficulté d’organiser ce geste notamment en coopération avec les équipes de chirurgie orthopédique. Ceci a conduit certaines équipes à développer des solutions alternatives visant à documenter l’OPD sans avoir recours à la biopsie [41,43].

La ponction-aspiration à l’aiguille allant jusqu’au contact du périoste permet d’obtenir des résultats plus fiables que les écouvillons mais la fréquence des prélèvements stériles apparaît élevée dans le travail de Kessler et al. [43]. A la suite de la parution de ce travail

prospectif conduit au CHU de Strasbourg, il nous a paru intéressant de conduire une étude prospective visant à comparer les résultats microbiologiques chez un même patient obtenus par la ponction-aspiration et par la biopsie osseuse.

Les objectifs de l'étude étaient :

- De comparer les résultats microbiologiques de la ponction-aspiration à ceux de la biopsie osseuse chez un même patient porteur d'une suspicion d'OPD
- De vérifier l'absence de différence en termes de résultats microbiologiques et d'innocuité entre la biopsie osseuse transcutanée chirurgicale et celle faite en radiologie interventionnelle

Il s'agit d'une étude prospective menée dans 2 hôpitaux généraux de la région Nord-Pas de calais (Béthune et Tourcoing) durant la période s'étendant de juillet 2006 à février 2008. Pour être inclus les patients ne devaient avoir reçu aucune antibiothérapie par voie systémique dans les 2 semaines avant la réalisation des prélèvements à visée microbiologique. Les patients étaient suspects d'avoir une OPD sur les éléments cliniques et radiographiques usuels : plaie chronique (> 4semaines) située en regard d'une proéminence osseuse, d'au moins 2 cm² et/ou de 3 mm de profondeur associée à un contact osseux positif ou une anomalie sur les données de l'imagerie compatible avec le diagnostic d'OPD y compris une scintigraphie osseuse couplée au Gallium ou aux leucocytes marqués.

Chaque patient inclus avait, après consentement écrit, une ponction-aspiration réalisée selon la procédure décrite par Kessler et coll. suivie dans les 24 heures d'une biopsie osseuse transcutanée soit chirurgicale telle que décrite dans l'article N°1 ou radiographique (procédure identique à la biopsie chirurgicale mais faite en salle de radiographie interventionnelle sous anesthésie locale).

La mise en culture et les méthodes d'identification bactériologiques étaient identiques dans les 2 centres.

Résultats

Parmi les 79 patients suspects d'OPD suivis durant la période d'étude, 31 réunissaient les critères d'inclusion. La corrélation globale entre les résultats de la ponction-aspiration et la biopsie osseuse transcutanée est de 41,7%. En considérant les groupes de bactérie séparément, la corrélation était à 82,3% pour *S. aureus*, 50,0% pour les bacilles à Gram négatif, 30,7% pour les cocci à Gram positif autres que staphylocoques, 37,5% pour les anaérobies et 0% pour les staphylocoques à coagulase négative.

Seulement 7 des 31 patients avec biopsie osseuse positive avaient une ponction-aspiration positive (33,3%). En ne considérant que les résultats de la ponction-aspiration, 5/31 (16,1%) patients auraient reçu une antibiothérapie non justifiée et 8 (38,1%) n'auraient pas, à tort, reçu d'antibiothérapie. Les résultats de notre étude confirment la faible sensibilité de la technique de ponction aspiration pour le diagnostic de l'OPD, ce qui était déjà suggéré par le travail de Kessler et al. avec environ 25% d'examen produisant une culture négative. La sensibilité est meilleure et laisse envisager une place de cette technique pour le diagnostic microbiologique des structures de petite taille peu accessible à la biopsie osseuse au trocart.

Les résultats de cette étude confirment l'innocuité de la biopsie osseuse transcutanée. La confrontation des données issues de l'étude anatomo-pathologique et de la bactériologie montrent une discordance entre les résultats, l'anatomo-pathologie n'étant positive que dans 4 des 11 cas pour lesquels la comparaison était possible.

Ce travail montre également que la biopsie osseuse transcutanée peut être obtenue en salle de radiologie interventionnelle avec un rendement comparable à celui de la biopsie chirurgicale.

En conclusion, la ponction-aspiration n'est pas une technique permettant d'identifier les bactéries responsables d'une OPD avec la même fiabilité que la biopsie osseuse transcutanée.

Les résultats des articles 1 et 2 suggèrent que la biopsie osseuse transcutanée ne peut être remplacée ni par les prélèvements superficiels tels que l'écouvillonnage de la plaie ni par la ponction-aspiration bien que ces 2 techniques de prélèvements soient plus accessibles en pratique de routine.

Discussion sur l'apport de la biopsie osseuse pour le diagnostic des ostéites

Une équipe Suisse a récemment rapporté les résultats d'une étude rétrospective montrant que la positivité de 2 écouvillonnages d'une plaie à *S. aureus* était corrélée de façon satisfaisante aux résultats d'une biopsie osseuse chirurgicale [44]. Les résultats de cette étude sont cependant limités au staphylocoque doré dans le cadre d'infections monomicrobiennes et ne concernent que des patients relevant d'un geste chirurgical et pour lesquels la question de la biopsie chirurgicale transcutanée ne se pose donc pas. La grande majorité des travaux récents vont dans le sens d'une faible corrélation entre les prélèvements superficiels et la biopsie osseuse, confirmant les données issues des études de l'ostéite chronique hors OPD [45,46].

Les résultats d'un travail récent [47] suggèrent que les résultats de la culture des prélèvements superficiels sont corrélés de façon satisfaisante avec les résultats de prélèvements osseux mais il s'agit d'infections en très grande majorité à *S. aureus* confirmant la règle de Mackowiak et al. ce qui peut d'ailleurs être rapproché des résultats d'une étude rétrospective rapportée par Bernard et al. selon lesquels montrant que la positivité de 2 écouvillonnages d'une plaie à *S. aureus* était corrélée de façon satisfaisante aux résultats d'une biopsie osseuse chirurgicale [47,48]. De plus, les résultats de cette étude ne concernent que des patients relevant d'un geste chirurgical et pour lesquels la question de la biopsie chirurgicale transcutanée ne se pose donc pas.

En conclusion, il existe actuellement un consensus sur l'apport de la biopsie osseuse transcutanée pour le diagnostic microbiologique de l'OPD. Les données rapportées dans la

littérature sur ce sujet ont été intégrées dans les recommandations de la société internationale pour le pied diabétique (IWGDF) et vont l'être prochainement dans les nouvelles recommandations de la société Américaine des maladies infectieuses (IDSA) qui seront publiées en 2011. La biopsie osseuse n'est pas recommandée dans tous les cas mais seulement en cas de doute sur la réalité d'une OPD, l'insuffisance de données microbiologiques, en cas d'échec et lorsque des antibiotiques à haut risque de sélection de résistance sont envisagés.

LA QUALITE DE LA DOCUMENTATION MICROBIOLOGIQUE INFLUENCE-T ELLE LES CHANCES DE SUCCES DES PATIENTS TRAITES MEDICALEMENT POUR UNE OPD ?

ETAT DES CONNAISSANCES

La place de la biopsie osseuse transcutanée dans la prise en charge de l'OPD est largement débattue. Le débat actuel ne concerne pas uniquement la biopsie osseuse mais la prise en charge globale de l'OPD. Schématiquement, deux points de vue s'opposent concernant la nécessité ou non de réséquer l'os infecté. Les tenants de l'approche chirurgicale estiment que la stérilisation de l'os infecté ne peut pas être obtenue et que seule la disparition de ce tissu infecté peut faire envisager une guérison de l'infection. L'autre argument est que ce type de prise en charge permet d'envisager des durées de traitement antibiotique plus courtes et partant, une réduction des effets secondaires tels que les infections coliques à *Clostridium difficile*, la pression de sélection de résistance bactérienne mais également les coûts. Certaines études rétrospectives ont également montré que l'évolution des patients ayant bénéficié d'une prise en charge chirurgicale et médicale avaient un taux de guérison plus élevé que ceux traités médicalement [10,11].

Les partisans de l'approche médicale avancent que la chirurgie de l'ostéite peut avoir pour conséquence une modification de l'état biomécanique du pied et favoriser les déformations du pied et les plaies secondaires exposant le patient au risque de survenue de nouveaux épisodes d'ostéite. Le recours aux « antibiotiques de l'infection osseuse chronique a été rapporté par quelques auteurs permettant d'obtenir des taux de guérison de l'ordre de 65 à 80% (Tableau 2).

On ne dispose actuellement d'aucune étude prospective ayant comparé ces 2 approches. Il ne faut, toutefois, pas perdre de vue qu'il n'y a pas une mais des OPDs et qu'une approche peut être adaptée à un patient mais ne le sera pas nécessairement pour un autre. La difficulté actuelle est de définir le profil du patient qui relève du traitement médical ou chirurgical. L'importance de la destruction ostéo-articulaire est probablement à prendre en compte de même que l'existence de facteurs limitant une antibiothérapie prolongée tels l'insuffisance hépatique ou rénale, la non-adhérence attendue du patient au traitement, le refus du patient ou encore le défaut de perfusion du pied. Il est indiscutable que la politique actuelle « d'épargne des antibiotiques » donne des arguments aux défenseurs de l'approche chirurgicale.

La biopsie osseuse est un outil essentiel de la prise en charge de l'OPD dès lors que l'approche médicale est envisagée. Le recours à cette technique à des fins de documentation microbiologique est largement admis pour tout cas d'ostéite chronique hormis pour les patients souffrant d'une OPD. Cette situation est pour le moins paradoxale puisque c'est pour les patients qui ont le moins de chance de guérir et qui ont le plus grand risque d'évoluer vers les complications les amenant à l'amputation de jambe que la documentation microbiologique fiable de l'infection n'est pratiquement pas envisagée.

En suivant les recommandations du traitement des infections osseuses chroniques qui axent le traitement sur la documentation microbiologique fiable (par biopsie lors d'un geste invasif chirurgical ou biopsique transcutané) permettant de prescrire les antibiotiques de l'infection osseuse chronique de façon documentée et non probabiliste aux patients souffrant d'une POD, il apparaît que la biopsie osseuse devrait être faite en routine dans les centres de soins du pied diabétique. A la place, il est proposé que la biopsie ne soit

envisagée que chez les patients en situation d'échec après une première ligne de traitement. Cette approche n'est recevable que si les antibiotiques utilisés en première ligne ne font pas partie des molécules de l'ostéite chronique pour les raisons vues avant. En effet, dans ces cas, on peut craindre la sélection de résistance bactérienne qui empêcherait l'utilisation de ces molécules qui n'ont pas d'équivalent dans le traitement de l'infection osseuse chronique.

Si l'on admet que la biopsie osseuse transcutanée est la technique de référence pour le diagnostic microbiologique de l'ostéite du pied diabétique chez les patients qui ne relèvent pas d'un geste chirurgical pour la lésion du pied en cause, cela ne montre pas pour autant que l'identification de la microbiologie avec la plus grande fiabilité modifie les chances de guérir des patients chez cette technique est utilisée.

Dans les études publiées rapportant les résultats d'une approche médicale du traitement de l'OPD, le traitement n'était pas guidé systématiquement par les résultats de l'étude microbiologique d'une biopsie osseuse excepté notre étude de 2001 [12-15,49-53].

Tableau 2 : Etudes rapportant les résultats d'une approche médicale de l'OPD

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

La proportion de patients en rémission à l'issue de la période de suivi est élevée, s'étendant de 29 à 100% (236/373, soit une valeur moyenne de 63,3%). La comparaison de ces études est cependant rendue difficile par l'absence de définition consensuelle de l'OPD et des critères de guérison au moment de la réalisation de ces études. Il existe depuis 2008, à la suite des travaux du groupe de l'IWGDF, une classification des critères de définition de l'OPD (annexe 1) mais les critères de rémission n'ont fait l'objet pour le moment d'aucun consensus. Sur ce sujet deux visions s'opposent, l'une privilégiant le critère « cicatrisation » de la plaie arguant que tant que la plaie n'est pas cicatrisée, le patient reste exposé à la survenue d'une infection et partant d'une OPD, l'autre privilégiant la disparition des signes d'infection et la stabilisation voire l'amélioration des signes d'ostéite à l'imagerie. Il faut noter que la durée de suivi des patients est généralement une moyenne et que la majorité des auteurs ne respectent pas une durée minimale de suivi pour l'évaluation de l'évolution.

Il est en effet recommandé de ne pas évaluer l'évolution de patients traités pour une infection osseuse chronique avant une durée minimale de plusieurs mois en raison du risque élevé de récurrence dans ces situations ; cette durée minimale n'est cependant fixée de manière consensuelle mais une durée minimale de 1 an semble raisonnable et a été retenue par les auteurs de quelques études récentes.

En résumé, les études disponibles en 2006 ne permettaient pas, en raison de différences importantes portant sur les critères de diagnostic positif et d'évolution, d'évaluer le bénéfice d'une adaptation du traitement antibiotique sur les données d'un prélèvement à visée microbiologique fiable.

Nous avons tenté de répondre à cette question en conduisant l'étude suivante dans les différents centres du pied diabétique de la région Nord-Pas de Calais.

Article 3 – Paramètres influençant l'évolution des patients traités médicalement pour ostéite du pied diabétique y compris le recours à la biopsie osseuse transcutanée.

- Outcome of diabetic foot osteomyelitis treated nonsurgically: a retrospective cohort study.
- Senneville E, Lombart A, Beltrand E, Valette M, Legout L, Cazaubiel M, Yazdanpanah Y, Fontaine P.
- Diabetes Care. 2008 ; 31: 637-42.

Dans le cadre d'un travail sur l'infection du pied diabétique à l'échelon de la région Nord-Pas de Calais (NPC) initié à partir de 1997, plusieurs centres référents pour la prise en charge du pied diabétique ont pu mettre en place la biopsie osseuse transcutanée. Sur les 10 centres participant régulièrement à ce groupe de travail 4 utilisaient en routine la biopsie osseuse pour le traitement médical des patients. Les autres centres utilisaient une association d'antibiotiques dont le choix était fondé sur les résultats de prélèvements superficiels, essentiellement des écouvillons.

A partir de cette situation particulière il nous a paru intéressant de comparer l'évolution des patients traités médicalement pour OPD dans les centres « avec biopsie osseuse transcutanée » et dans les centres « sans » pour la période juin 2002 à décembre 2004.

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant les patients qui avaient été traités médicalement pour une forte suspicion d'OPD fondée sur les critères utilisés dans les articles 1 et 2. La méthodologie comportait un recueil des principales caractéristiques des patients inclus concernant l'OPD, les modalités de traitement et le suivi dans l'année suivant la fin du traitement antibiotique. La rémission de l'OPD était définie par l'absence de tout signe infectieux et/ou de survenue d'un épisode infectieux nécessitant le recours à

l'antibiothérapie ou à la chirurgie au site biopsié ou aux rayons adjacents durant l'année suivant la fin du traitement antibiotique. Le recueil des données a été fait par une étudiante en médecine ne faisant pas partie intégrante de l'équipe de soins de notre centre du pied diabétique de façon à réduire le risque de biais dans l'interprétation de certaines données ; en particulier, cette étudiante n'avait aucune conviction personnelle pour la question de l'intérêt de la biopsie osseuse dans ce contexte. Après avoir défini les critères de « rémission » au terme de la période de suivi, une étude cas-témoin a étudié les paramètres associés à la survenue d'un échec. Parmi les 20 paramètres étudiés nous n'avons identifié comme seul paramètre associé à la rémission de l'OPD en analyse monovariée et multivariée que l'utilisation d'une biopsie osseuse. La prise en charge des patients ne différait pas selon le type de centre hormis le recours à la biopsie osseuse transcutanée et l'utilisation de la rifampicine qui était plus fréquente dans les centres disposant de cette technique (69,2% vs 20,8%, $p=0,006$). Cette différence est en rapport avec les recommandations instaurées par le groupe de travail des centres du pied diabétique de la région Nord-Pas de Calais selon lesquelles la prescription de rifampicine doit être réservée aux situations d'OPD pour lesquelles une documentation fiable de l'infection osseuse est disponible (i.e. par biopsie osseuse transcutanée ou chirurgicale).

Discussion sur l'apport de la biopsie osseuse pour le traitement de l'OPD

Les résultats de l'article N°3 indiquent que le recours à la biopsie osseuse est un élément associé à la rémission de l'OPD dans l'année suivant la fin du traitement. En revanche, l'utilisation d'un antibiotique ayant toutes les caractéristiques requises pour le traitement des infections osseuses chroniques comme la rifampicine n'est pas un paramètre associé à une meilleure évolution des patients. Dans notre étude, 5 patients traités dans des centres sans biopsie osseuse ont été traités par la rifampicine et aucun parmi eux n'était en rémission au terme du suivi. Ces données, bien que portant sur un nombre restreint de patients, sont en faveur d'un bénéfice de la rifampicine uniquement lorsque cet antibiotique est utilisé sur des données microbiologiques fiables. En d'autres termes, un antibiotique disposant de toutes les qualités requises mais dont le mode d'action expose au risque de sélection rapide de résistance a plus de chance d'être efficace si les règles d'administration en association « effective » sont respectées. Ces résultats peuvent être rapprochés de ceux publiés par Diamantopoulos et al. [54]. Dans ce travail colligeant 84 patients hospitalisés pour infection du pied et traités par une association clindamycine-ciprofloxacine, les chances de succès sont significativement plus faibles en cas d'OPD qu'en cas d'infection des tissus mous (25/49 vs 33/35 respectivement, $p < 0,001$). Dans cette étude, 94% des bactéries isolées des prélèvements superficiels sont sensibles à l'association prescrite mais la ciprofloxacine est en monothérapie « effective » sur 35% des souches. L'échec bactériologique est observé dans 13 cas (15,5%), correspondant à l'acquisition de résistance par la souche initiale dans 5 cas et une surinfection dans 8 cas, l'ensemble de ces souches étant résistantes à la ciprofloxacine. Cette étude suggère que le choix d'un antibiotique ayant les propriétés adaptés au traitement de l'infection osseuse chronique n'est pas suffisant, encore faut-il que

cette molécule soit active sur les bactéries réellement en cause dans le processus infectieux. Bien que l'objectif de l'étude de Diamantopoulos soit totalement différent, les résultats reportés dans ce travail apportent indirectement des éléments en faveur de l'utilisation des antibiotiques de l'infection osseuse chronique de façon documentée en ayant recours à une documentation fiable et non sur un mode empirique. Dans la mesure où la corrélation entre les résultats des prélèvements superficiels et osseux est faible, on peut probablement assimiler la prescription des antibiotiques faite à partir des prélèvements superficiels à une antibiothérapie dite empirique.

Tenant compte de l'ensemble de ces données, nous estimons que c'est la stratégie biopsie osseuse transcutanée permettant la prescription optimale de la rifampicine qui est à l'origine de cette différence de l'évolution des patients. Cette hypothèse peut trouver une explication dans la fréquence de survenue des cas de rechutes ou d'échecs à bactéries résistantes à la rifampicine (cf avant). Parmi les 9 patients ayant été opérés en raison d'un échec, une bactérie exprimant une infection acquise aux antibiotiques prescrits ont été identifiées chez 3 d'entre eux ; ces 3 patients avaient été traités par des antibiotiques réputés actifs dans le contexte de l'infection osseuse chronique (rifampicine, acide fusidique et fluoroquinolones) mais choisis selon les données de prélèvements microbiologiques superficiels.

Les résultats de notre étude établissent que les chances de rémission d'un patient traité médicalement pour OPD sont significativement plus élevées lorsque la prise en charge est faite dans un centre disposant en routine de la biopsie osseuse transcutanée. Dans notre étude, le recours à la biopsie osseuse transcutanée est significativement associé à la prescription de rifampicine. Bien que les différences d'évolution soient statistiquement

significatives, la nature rétrospective et la petite taille de la population étudiée dans cette étude réduisent la valeur des conclusions en raison de biais possibles notamment la non prise en compte de paramètres ayant pu influencer l'évolution des patients tels que la qualité de la décharge de la plaie, des soins de la plaie ou encore l'éducation thérapeutique. Nous avons cependant vérifié le nombre de visites de suivi, le type de décharge et le nombre de contrôles radiographiques réalisés dans les différents centres sans que nous ne puissions mettre en évidence de différence significative.

En conclusion, les résultats de cette étude sont en faveur de l'utilisation d'une antibiothérapie guidée par les résultats d'une biopsie osseuse transcutanée lorsque le traitement médical d'une OPD utilisant principalement la rifampicine est envisagé.

Conclusions des articles 1, 2 et 3

Tenant compte des résultats de ces 3 études, nous estimons que la biopsie osseuse transcutanée trouve son indication en première intention en cas de suspicion d'OPD pour laquelle une approche médicale faisant appel aux antibiotiques de l'infection osseuse chronique est envisagée.

REALISATION PRATIQUE, INNOCUITE ET UTILISATION EN FRANCE DE LA BIOPSIE OSSEUSE TRANSCUTANEE DANS LE CADRE DE L'OPD

ETAT DES CONNAISSANCES

Rappels

L'objectif de la biopsie osseuse transcutanée est d'obtenir une documentation microbiologique fiable, c'est-à-dire en éliminant le mieux possible le risque de contamination du prélèvement par les bactéries de la flore commensale et transitaire. La positivité de la culture couplée à la présence de signes histologiques d'ostéite permet d'établir avec certitude le diagnostic d'ostéite selon les recommandations de l'IWGDF [55].

La culture du (des) fragment(s) biopsique(s) peut être faussement négative pour de multiples raisons telles que le petit nombre des bactéries impliquées, le manque de précision sur le site biopsié, un délai trop important pour le transport des échantillons au laboratoire ou encore, et il s'agit probablement de la cause la plus fréquente, une antibiothérapie prescrite avant la biopsie.

S'agissant d'un geste invasif ne pouvant être proposé de façon itérative à un patient, il paraît utile de limiter le risque d'obtenir un examen faussement négatif en organisant la filière d'acheminement de la biopsie osseuse après prélèvement jusqu'au laboratoire de microbiologie, en réalisant la biopsie sous contrôle scopique et en respectant une période sans antibiotique avant le geste. La durée optimale de cette « fenêtre » antibiotique est difficile à apprécier. Selon Witso [42], les antibiotiques usuels de l'infection osseuse peuvent être classés en 3 groupes : les bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines) et les aminoglycosides (gentamicine, amikacine, ...) s'éliminant en 1 semaine, les

fluoroquinolones (ciprofloxacine, ofloxacine) et la clindamycine qui s'éliminent en 2 semaines, enfin la rifampicine dont la rémanence intra-osseuse semble dépasser 3 semaines. Bien que l'on ne dispose pas d'étude clinique ayant validé les données du travail de Witso, la notion de persistance de l'effet antibiotique en intra-osseux limite la réalisation de la biopsie osseuse chez les patients recevant une antibiothérapie ou ayant reçu des antibiotique récemment. Une « fenêtre » de 2 semaines (après avoir comparé nos résultats 4 versus 2 semaines et n'ayant trouvé aucune différence significative, vraisemblablement car la rifampicine n'est pas utilisée chez nos patients sans documentation microbiologique issue d'une biopsie osseuse) est utilisée actuellement chez nos patients.

Innocuité

L'un des obstacles à la réalisation de gestes invasifs au niveau des pieds des patients diabétiques est l'opinion largement répandue que toute plaie dans ce contexte « ne va pas cicatriser » et qu'en corollaire, il faut éviter toute plaie supplémentaire du pied pouvant faire courir un risque au patient. Les difficultés rencontrées lors de l'organisation de ce geste du fait d'une nécessaire coordination entre les différents spécialistes impliqués sont une autre cause majeure de non recours à cette technique dans la pratique de la majorité des centres de soins du pied diabétique.

Les données disponibles sur cet aspect de la biopsie osseuse transcutanée confirment cependant l'innocuité de cette technique [39,56,57]. Dans notre série de patients publiée en 2006, nous n'avions rapporté qu'un seul cas d'effet secondaire correspondant à un épisode

de neuro-arthropathie de Charcot survenu dans les suites d'une biopsie alors que les fractures osseuses sont exceptionnelles [56].

Il est souvent évoqué que la biopsie osseuse pourrait inoculer les bactéries présentes dans les tissus cutanés et sous-cutanés dans le tissu osseux. Cette limite est relativement théorique car ne concerne que les rares cas au cours desquels la biopsie est réalisée alors qu'il existe une infection des parties molles adjacentes concomitante de l'ostéite. Il s'agit dans ce type de figure d'une infection aiguë et il est exceptionnel que la biopsie puisse être réalisée dans ce contexte d'urgence. En cas d'infection plus chronique, lorsqu'il existe un doute sur l'existence d'une infection cutanée, nous prescrivons une antibiothérapie probabiliste (amoxicilline-acide clavulanique ou pristinamycine) immédiatement dans les suites du geste de façon à limiter le risque non seulement d'inoculation de l'os mais surtout l'aggravation de l'infection des parties molles traversées par le trocart.

Recours à la biopsie transcutanée dans les centres de soins du pied diabétique

Bien que la biopsie transcutanée soit maintenant communément admise comme la technique diagnostique de référence dans le cadre de la prise en charge des patients souffrant d'une OPD, cette technique reste sous-utilisée en routine dans ce contexte dans les centres de soins du pied diabétique.

Les raisons sont multiples, dominées par les difficultés de mise en place d'une prise en charge multidisciplinaire comprenant un chirurgien orthopédiste ou un radiologue impliqué dans la radiologie interventionnelle de la pathologie osseuse.

On peut également évoquer le manque de preuve en faveur d'un bénéfice pour le patient du recours à la biopsie osseuse en termes de chance de guérison pouvant inciter les différents spécialistes concernés à réaliser ce geste.

Le coût ne paraît pas devoir intervenir de façon significative puisque la biopsie peut être réalisée dans le cadre de la chirurgie ambulatoire, voire en consultation externe pour les gestes radiologiques d'autant plus que le recours à l'anesthésie générale concerne moins de la moitié des patients, les autres gestes étant réalisés sous anesthésie locale ou loco-régionale, voire sans aucune anesthésie en cas d'atteinte neuropathique évoluée conduisant à une insensibilité complète à la douleur.

Article 4 – Enquête nationale Française sur la prise en charge des patients diabétiques avec ostéite du pied y compris de la stratégie de documentation microbiologique.

- Management of patients hospitalized for diabetic foot infection: Results of the French OPIDIA study.
- Richard JL, Lavigne JP, Got I, Heurtier A, Malgrange D, Tsirtsikolou D, Baleydier A, Senneville E.
- Diabetes Metab. 2010 Dec 17. [Epub ahead of print]

L'objectif principal de cette étude prospective multicentrique Française était d'évaluer le type de prise en charge des patients diabétiques porteurs d'une ostéite du pied.

Il s'agit d'une étude prospective de cohorte de patients hospitalisés en raison d'une infection y compris une OPD avec suivi post-hospitalisation de un an. Trente-huit centres ont participé à l'étude durant la période janvier 2007-juin 2009. Les critères d'hospitalisation étaient un âge > 18 ans, un diabète de type 1 ou 2 et une infection du pied de grade 2 à 4 selon la classification IDSA/IWGDF [58,59]. Les patients étaient éligibles quelque soit la sévérité du diabète et notamment quelque soit la présence de complications et/ou de comorbidités.

Les informations recueillies comprenaient les caractéristiques principales de chaque patient et de la plaie du pied à l'origine de l'hospitalisation. Lorsqu'il existait plusieurs plaies, seule la plaie estimée la plus sévère était retenue pour l'étude. L'ensemble des techniques d'examen complémentaire de biologie et d'imagerie était reporté de même que le traitement médical et éventuellement chirurgical entrepris.

L'existence d'une neuropathie était évaluée en utilisant le test au monofilament à 10g de Semmes-Weinstein et celle d'une artériopathie des membres inférieurs sur la présence des

symptômes habituels d'ischémie tels que la claudication intermittente, les douleurs de décubitus, l'absence d'un ou de plusieurs pouls périphériques et les signes trophiques locaux. Le recours aux techniques d'imagerie des axes artériels était noté de même que les résultats de ces examens.

La plaie était gradée selon la classification de l'Université du Texas (UT Classification, Annexe 3) et les signes infectieux selon la classification de l'IDSA/IWGDF [59,60].

A la sortie de l'hôpital, l'évolution du patient était classée en 1) plaie cicatrisée ou améliorée, 2) plaie aggravée ou 3) patient amputé. Tous les patients étaient suivis dans l'année après la sortie de l'hôpital et évalués pour ce qui est de l'état de la plaie en : 1) plaie cicatrisée, 2) plaie cicatrisée mais récidive de l'infection, 3) plaie non cicatrisée ou 4) patient amputé (amputation mineure sous la cheville ou majeure sous le genou). Les patients ayant été amputés n'étaient pas évalués sur l'évolution de la plaie pour des raisons évidentes.

Les patients avec ou sans amputation ont été comparés en analyse mono et multivariée dans le but d'identifier les facteurs associés à une amputation mineure ou majeure réalisée durant la période de l'étude.

Tous les patients avaient donné leur consentement écrit après information obtenue auprès de l'investigateur selon une procédure validée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.

Trois cents quatre patients ont été inclus dans l'étude et 13 d'entre eux ont été exclus de l'analyse en raison d'une insuffisance dans les données renseignées, conduisant à une population étudiée de 291 patients. La majorité des patients avaient plus de 60 ans, 80% étaient obèses et un diabète de type 2 était noté chez 85% des patients inclus.

L'hémoglobine glyquée était supérieure à 7% chez 68,8% des patients. Dans l'année précédant l'hospitalisation, 40% des patients avaient eu une infection du pied et 34% avaient été amputés le plus souvent au niveau d'un orteil. Un sepsis était présent à l'admission chez 42% des patients et un contact osseux était présent chez 47% des patients. Une large majorité des patients (87%) des patients étaient porteurs d'une neuropathie y compris une déformation du pied dans le cadre d'une neuro-ostéoarthropathie de Charcot dans 13% des cas.

Environ la moitié des patients avaient au moins un pouls périphérique (pédieux ou tibial postérieur) absent et le Döppler artériel n'était considéré normal que chez 28 % des 229 patients chez qui l'examen avait été fait.

Le seul examen d'imagerie réalisé pratiquement constamment (dans 98% des cas) était la radiographie standard du pied. Une angiographie (angio-scanner ou angio-IRMN) n'a été réalisée que chez 21% des patients.

Le bilan microbiologique de l'infection était réalisé chez 85% des patients par écouvillonnage de la plaie dans 60% des cas, dans 20% des cas par curettage des berges de la plaie et par biopsie osseuse dans 20% des cas. Une culture positive de ces prélèvements était notée dans 85% des cas. La culture était monomicrobienne dans 68% des cas ; les cocci à Gram positif représentaient environ 60% de l'ensemble des souches identifiées avec une large prédominance des staphylocoques dorés (54 % des cocci à Gram positif et 3 2,5% de l'ensemble des souches). Vingt-cinq pour cent des souches de staphylocoque doré étaient résistantes à la méticilline, ce qui est comparable à la moyenne Française pour les infections à *S. aureus* toutes pathologies confondues [61].

Tous les patients ont reçu durant l'hospitalisation une antibiothérapie par voie systémique excepté un patient traité par antibiothérapie locale, pour une durée médiane de 10,5 jours pour l'administration parentérale, suivi dans 82% par un relais oral pour une durée médiane de 30 jours. L'association bêta-lactamine plus inhibiteur de bêta-lactamase était la plus prescrite, totalisant 49% de l'ensemble des prescriptions, devant les fluoroquinolones (32%). Un geste de revascularisation était réalisé chez 9% des patients et une chirurgie conservative chez 70 (24%) patients.

Un an après l'épisode infectieux ayant conduit à l'hospitalisation, 122 patients non amputés étaient évaluables (101 patients avaient été amputés durant l'hospitalisation initiale) pour l'évolution de la plaie (18 patients décédés, 21 perdus de vue et 28 amputés). Parmi ces patients, 96 (79%) étaient totalement cicatrisés depuis au moins un mois.

L'analyse multivariée a montré que le risque d'amputation au cours de l'hospitalisation et dans l'année suivant la sortie de l'hôpital était associé à une infection localisée à un orteil, une plaie classée C ou D dans la classification UT et lorsqu'une ostéite était présente. Le débridement et la chirurgie conservatrice faits durant l'hospitalisation étaient associés à un risque plus faible d'amputation. L'existence d'une infection du pied à *S. aureus* ou une autre bactérie multirésistante n'était pas associée à un sur-risque d'amputation. La survenue d'une amputation était significativement réduite lorsque que le patient recevait une antibiothérapie au moment de l'admission pour l'épisode initial.

Cette étude établit que l'OPD est fréquemment suspectée (environ la moitié des cas) chez les patients diabétiques adultes hospitalisés pour une infection du pied. Cette étude

confirme que la présence d'une ostéite augmente le risque de survenue d'une amputation dans l'année qui suit le diagnostic de l'OPD. Il faut cependant noter que l'évaluation de l'existence d'une OPD par le teste du contact osseux n'est probablement pas optimale pour affirmer ou éliminer une OPD. Il est intéressant de noter que malgré le nombre élevé de cas au cours desquels une OPD a été suspectée, une biopsie osseuse transcutanée n'a pratiquement jamais été réalisée. Cette enquête montre que cette technique de prélèvement pourtant réputée être la technique de référence dans ce domaine et dénuée d'effet secondaire n'est actuellement pas implémentée dans les protocoles de prise en charge des centres de soins du pied diabétique en France. De même, plus de la moitié des prélèvements obtenus l'ont été par écouvillonnage qui est une technique déconseillée dans le document actuel des recommandations de pratique clinique Françaises [2]. Le recours aux fluoroquinolones peut être expliqué par le nombre élevé de patient suspect d'OPD associée à l'infection de la plaie du pied. Il s'agit donc d'une prescription ne respectant pas les règles d'utilisation de la classe des fluoroquinolones, s'agissant pour une majorité des cas d'infection monomicrobienne à staphylocoque doré avec le risque de sélectionner des souches résistantes dans ce contexte.

SYNTHESE DES ARTICLES 1 à 4

- L'ostéite du pied diabétique devrait être prise en charge comme toute autre ostéite chronique
- Les données des études expérimentales et du modèle animale favorisent le recours à des antibiotiques à haut risque de sélection de résistance bactérienne
- La meilleure façon de limiter ce risque est de prescrire ces antibiotiques en bithérapie effective (les deux antibiotiques de l'association sont actifs contre la ou les bactérie(s) en cause dans le processus infectieux)
- Une documentation fiable de l'OPD est nécessaire pour respecter ce pré-requis à l'utilisation de ces antibiotiques dans de bonnes conditions

- La biopsie osseuse peut-elle être remplacée par des techniques de prélèvement plus facilement réalisable ? **NON**
- Le prélèvement par écouvillonnage de la plaie en regard du foyer osseux ? **Article 1**
- Le prélèvement par ponction-aspiration au contact du foyer osseux suspect ? **Article 2**

- La biopsie osseuse transcutanée est-elle une technique dénuée d'effet secondaire? **OUI Articles 1 et 2**

- La biopsie osseuse transcutanée peut être réalisée par méthode chirurgicale et radiologique avec la même performance ? **OUI Article 2**

- L'utilisation de la biopsie osseuse transcutanée guidant le traitement antibiotique (en majorité les associations de rifampicine) a-t-elle un effet bénéfique sur les chances de rémission d'une OPD traitée médicalement dans l'année qui suit la fin du traitement antibiotique par rapport au traitement antibiotique adapté aux résultats de prélèvements superficiels ? **OUI Article 3**

- La biopsie osseuse est-elle une technique utilisée dans le cadre de la prise en charge de l'OPD dans les centres de soins du pied diabétique en France ? **NON Article 4**

DEVELOPPEMENT DE LA RECHERCHE DANS LE DOMAINE DE LA BIOPSIE OSSEUSE TRANSCUTANEE POUR LA PRISE EN CHARGE DE L'OSTEITE DU PIED DIABETIQUE

Nous envisageons le développement de la recherche sur la biopsie osseuse transcutanée pour la prise en charge de l'OPD selon 3 axes :

- 1) étude d'une population de patients diabétiques chez qui une biopsie osseuse transcutanée réalisée pour suspicion d'OPD s'est avérée négative. L'objectif de l'étude est d'évaluer la proportion de ces patients indemnes d'OPD au site biopsié durant les 2 années suivant la biopsie négative. Pour être inclus, les patients ne doivent pas avoir reçu d'antibiothérapie durant les 2 semaines précédant la biopsie ni durant une période de plus de 3 semaines consécutives durant le suivi post-biopsie. Les résultats du suivi post-biopsie sont utilisés en tant que référence définitive pour le diagnostic d'OPD partant de l'hypothèse que la non-survenue d'une OPD au site biopsié dans les 2 ans suivant la biopsie est suffisante pour affirmer l'existence d'une ostéite au moment de la réalisation de la biopsie. Il s'agit d'une tentative d'évaluation de la valeur prédictive négative de la biopsie osseuse transcutanée réalisée chez ces patients
- 2) étude de la structure osseuse en microscopie électronique avec recherche de l'existence d'un biofilm et sa caractérisation au sein du tissu osseux associée à une analyse microbiologique quantitative aéro et anaérobie du fragment osseux biopsié. L'analyse est réalisée à partir de fragments osseux prélevés dans le cadre

de la procédure habituelle de la documentation microbiologique de l'OPD dans notre centre. L'objectif de ce travail est de vérifier l'existence d'une justification à l'utilisation de molécules antibiotiques ayant une activité maintenue contre les formes sessiles (à métabolisme ralenti) des bactéries impliquées dans l'OPD. La proportion des bactéries adhérentes et « libres » sera évaluée au sein du tissu osseux étudié.

- 3) réflexion sur une tentative de « vulgarisation » de la biopsie osseuse transcutanée avec formation à cette technique par les radiologues déjà impliqués dans la région Nord-Pas de Calais. L'objectif est de mettre en place une formation des médecins impliqués dans la prise en charge de patients souffrant d'OPD à la biopsie osseuse transcutanée par procédure radiologique pour intégrer cette technique dans le schéma de prise en charge de l'OPD (Annexe 4).

Références

1. Lipsky BA. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 1997; 25(6):1318-26
2. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Recommandations pour la pratique clinique. Pris en charge du pied diabétique infecté. Texte long. *Med Mal Infect* 2007; 37: 26–50
3. Newman LG, Waller J, Palestro CJ, *et al.* Unsuspected osteomyelitis in diabetic foot ulcers. Diagnosis and monitoring by leukocyte scanning with indium in 111 oxyquinoline. *JAMA* 1991; 266: 1246–1251
4. Grayson ML, Gibbons GW, Habershaw GM, *et al.* Use of ampicillin/sulbactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of limb-threatening foot infections in diabetic patients *Clin Infect Dis* 1994; 18: 683–693
5. Geerlings SE, Hoepelman AI. Dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1999; 26: 259-65
6. Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care* 2003 Feb; 26(2):510-3
7. 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(6):1288–1293

8. American Diabetes Association. Consensus development conference on diabetic foot wound care. *Diabetes Care* 1999; 22:1354-60. 12
9. Norden CW. Acute and chronic osteomyelitis. In: Armstrong D, Cohen J, Eds. *Infectious diseases*. Vol 2. London: Mosby 1999:43.1-8
10. Ha Van G, Martini J, Danan JP, Tauber JP, Grimaldi A. Role of conservative orthopedic surgery in the treatment of the diabetic foot. *Diabetes Metab.* 1996 Feb;22(1):80-6
11. Ha Van G, Siney H, Danan JP, Sachon C, Grimaldi A. Treatment of osteomyelitis in the diabetic foot. Contribution of conservative surgery. *Diabetes Care.* 1996 Nov;19(11):1257-60
12. Pittet D, Wyssa B, Herter-Clavel C, Kursteiner K, Vaucher J, Lew DP: Outcome of diabetic foot infections treated conservatively: a retrospective cohort study with long-term follow-up. *Arch Intern Med* 159:851–856, 1999
13. Venkatesan P, Lawn S, Macfarlane RM, Fletcher EM, Finch RG, Jeffcoate WJ. Conservative management of osteomyelitis in the feet of diabetic patients. *Diabet Med* 1997; 14(6): 487–490
14. Senneville E, Yazdanpanah Y, Cazaubiel M, *et al.* Rifampicinofloxacin oral regimen for the treatment of mild to moderate diabetic foot osteomyelitis. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 927–930
15. Embil JM, Rose G, Trepman E, *et al.* Oral antimicrobial therapy for diabetic foot osteomyelitis. *Foot Ankle Int* 2006; 27(10): 771–779

16. Chantelau E, Wolf A, Özdemir S, Hachmöller A, Ramp U. Bone Histomorphology May Be Unremarkable in Diabetes Mellitus *Medizinische Klinik* 2007;102:429–433
17. Norden CW: Lessons learned from animal models of osteomyelitis. *Rev Infect Dis* 10: 103–110, 1988-9
18. Lattar SM, Tuchscher LP, Caccuri RL, Centrón D, Becker K, Alonso CA, Barberis C, Miranda G, Buzzola FR, von Eiff C, Sordelli DO. Capsule expression and genotypic differences among *Staphylococcus aureus* isolates from patients with chronic or acute osteomyelitis. *Infect Immun*. 2009 May; 77(5):1968-75
19. Widmer AF, Frei R, Rajacic Z, Zimmerli W. Correlation between in vivo and in vitro efficacy of antimicrobial agents against foreign body infections. *J Infect Dis*. 1990 Jul;162(1):96-102
20. Norden CW, Shinnors E, Niederitter K: Clindamycin treatment of experimental chronic osteomyelitis due to *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 153:956–959, 1986 10.
21. Rissing JP: Antimicrobial therapy for chronic osteomyelitis in adults: role of the quinolones. *Clin Infect Dis* 25:1327– 1333, 1997 11
22. Norden CW: Experimental chronic staphylococcal osteomyelitis in rabbits: treatment with rifampin alone and in combination with other antimicrobial agents. *Rev Infect Dis* 5 (Suppl 1): 491–494, 1983

23. Widmer AF, Wiestner A, Frei R, Zimmerli W. Killing of nongrowing and adherent *Escherichia coli* determines drug efficacy in device-related infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991 Apr; 35(4):741-6
24. Zuluaga AF, Galvis W, Saldarriaga JG, Agudelo M, Salazar BE, Vesga O. Etiologic diagnosis of chronic osteomyelitis: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008; 166: 95–100
25. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet* 2004 ; 364 : 369-77
26. White LM, Schweitzer ME, Deely DM, Gannon F. Study of osteomyelitis : utility of combined histologic and microbiologic evaluation of percutaneous biopsy samples. *Radiology* 1995; 197: 840-2
27. Weiner RD, Viselli SJ, Fulkert KA, Accetta P. Histology versus Microbiology for Accuracy in Identification of Osteomyelitis in the Diabetic Foot. *J Foot Ankle Surg*. 2011 Jan 19. [Epub ahead of print
28. Wheat LJ, Allen SD, Henry M, Kernek CB, Siders JA, Kuebler T, et al. Diabetic foot infections: bacteriologic analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 1986;146: 1935–40
29. Lavery LA, Sariaya M, Ashry H, Harkless LB. Microbiology of osteomyelitis in diabetic foot infections. *J Foot Ankle Surg* 1995;34:61–4
30. Wheat LJ, Allen SD, Henry M, Kernek CB, Siders JA, Kuebler T, et al. Diabetic foot infections: bacteriologic analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 1986;146:1935-40

31. Armstrong DG, Lanthier J, Lelievre P, Edelson GW. Methicillin-resistant coagulase-negative staphylococcal and its relationship to broad-spectrum oral antibiotics in a predominantly diabetic population. *J Foot Ankle Surg* 1995;34:353–6
32. Aragon-Sanchez J, Lazaro-Martinez JL, Hernandez-Herrero, Quintana-Marrero Y, Cabrera-Glavan JJ. Clinical significance of the isolation of *Staphylococcus epidermidis* from bone biopsy in diabetic foot osteomyelitis. *Diabetic Foot & Ankle* 2010; 1: 5418-21
33. Zubair M, Malik A, Ahmad J. Clinico-microbiological study and antimicrobial drug resistance profile of diabetic foot infections in North India. *Foot (Edinb)*. 2010 Dec 2. [Epub ahead of print]
34. Aragón-Sánchez J, Lázaro-Martínez JL, Quintana-Marrero Y, Hernández-Herrero MJ, García-Morales E, Cabrera-Galván JJ, Beneit-Montesinos JV. Are diabetic foot ulcers complicated by MRSA osteomyelitis associated with worse prognosis? Outcomes of a surgical series. *Diabet Med*. 2009 May;26(5):552-5
35. Sotto A, Richard J-L, Journdan N, Combescure C, Bouziges N, Lavigne J-P. Miniaturized oligonucleotide arrays: a new tool for discriminating colonization from infection due to *Staphylococcus aureus* in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 2007;30:2051-6
36. Aragón-Sánchez FJ, Cabrera-Galván JJ, Quintana-Marrero Y, Hernández-Herrero MJ, Lázaro-Martínez JL, García-Morales E, Beneit-Montesinos JV, Armstrong DG. Outcomes of surgical treatment of diabetic foot osteomyelitis: a series of 185 patients with histopathological confirmation of bone involvement. *Diabetologia*. 2008 Nov;51(11):1962-70

37. Lesens O, Desbiez F, Vidal M, et al. Culture of per-wound bone specimens: a simplified approach for the medical management of diabetic foot osteomyelitis. *Clin Microbiol Infect* 2010 Feb 11
38. Schweitzer ME, Deely DM, Beavis K, Gannon F. Does the use of lidocaine affect the culture of percutaneous bone biopsy specimens obtained to diagnose osteomyelitis? An in vitro and in vivo study. *AJR Am J Roentgenol*. 1995 May;164(5):1201-3
39. Elamurugan TP, Jagdish S, Kate V, Chandra Parija S. Role of bone biopsy specimen culture in the management of diabetic foot osteomyelitis. *Int J Surg*. 2010 Dec 1. [Epub ahead of print]
40. Ertugrul MB, Baktiroglu S, Salman S et al. The diagnosis of osteomyelitis of the foot in diabetes: Microbiological examination vs. magnetic resonance imaging and labelled leucocyte scanning. *Diabet Med* 2006; 23(6):649-53
41. Slater RA, Lazarovitch T, Boldur I, et al. Swab cultures accurately identify bacterial pathogens in diabetic foot wounds not involving bone. *Diabet Med* 2004; 21: 705–709
42. Witso E, Persen L, Loseth K, Bergh K. Adsorption and release of antibiotics from morselized cancellous bone: in vitro studies of 8 antibiotics. *Acta Orthop Scand* 1999;70:298–304
43. Kessler L, Piemont Y, Ortega F et al. Comparison of microbiological results of needle puncture vs. superficial swab in infected diabetic foot ulcer with osteomyelitis. *Diabet Med* 2006; 23(1):99-102

44. Bernard L, Assal M, Garzoni C, Uçkay I. Predicting the pathogen of diabetic toe osteomyelitis by two consecutive ulcer cultures with bone contact. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011 Feb;30(2):279-81
45. Ulug M, Ayaz C, Celen MK, Geyik MF, Hosoglu S, Necmioglu S. Are sinus-track cultures reliable for identifying the causative agent in chronic osteomyelitis? *Arch Orthop Trauma Surg.* 2009 Nov;129(11):1565-70
46. Onuminya JE. A prospective evaluation of the diagnostic value of sinus specimen cultures in chronic osteomyelitis. *Trop Doct.* 2006 Jan;36(1):38-9].
47. Akinyoola AL, Adegbehingbe OO, Aboderin AO. Therapeutic decision in chronic osteomyelitis: sinus track culture versus intraoperative bone culture. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2009 Apr;129(4):449-53
48. Mackowiak PA, Jones SR, Smith JW. Diagnostic value of sinus-tract cultures in chronic osteomyelitis. *JAMA.* 1978 Jun 30;239(26):2772-5
49. Bamberger, DM; Daus, GP; Gerding, DN: Osteomyelitis in the feet of diabetic patients. Long-term results, prognostic factors, and the role of antimicrobial and surgical therapy. *Am. J. Med.* 83:653 – 660, 1987
50. Nix, DE; Cumbo, TJ; Kuritzky, P; Devito, JM; Schentag, JJ: Oral ciprofloxacin in the treatment of serious soft tissue and bone infections. Efficacy, safety and pharmacokinetics. *Am. J. Med.* 82 (Suppl. 4A):146 – 153, 1987
51. Peterson, LR; Lissack, LM; Canter, K; et al.: Therapy of lower extremity infections with ciprofloxacin in patients with diabetes mellitus, peripheral vascular disease, or both. *Am. J. Med.* 86:801 – 808, 1989

52. Wilson, KH; Kauffman, CA: Oral antibiotic therapy for osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *South. Med. J.* 78:223 – 224, 1985
53. Yadlapalli, NG; Vaishnav, A; Sheehan, P: Conservative management of diabetic foot ulcers complicated by osteomyelitis. *Wounds* 14:31 – 35, 2002
54. Diamantopoulos EJ, Haritos D, Yfandi G, Grigoriadou M, Margariti G, Paniara O, Raptis SA. Management and outcome of severe diabetic foot infections. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1998;106(4):346-52
55. Berendt AR, Peters EJ, Bakker K et al. Diabetic foot osteomyelitis: a progress report on diagnosis and a systematic review of treatment. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24: S145-161
56. Senneville E, Melliez H, Beltrand E, Legout L, Valette M, Cazaubiel M, Cordonnier M, Caillaux M, Yazdanpanah T, Mouton Y. Culture of Percutaneous Bone Biopsy Specimens for Diagnosis of Diabetic Foot Osteomyelitis: Concordance with Ulcer Swab Cultures. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 42:57–62
57. Senneville E, Morant H, Descamps D, Dekeyser S, Beltrand E, Singer B, Caillaux C, Boulogne A, Legout L, Lemaire X, Lemaire X, Yazdanpanah Y. Needle Puncture and Transcutaneous Bone Biopsy Cultures Are Inconsistent in Patients with Diabetes and Suspected Osteomyelitis of the Foot. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48:888–93
58. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG et al. (2004) Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2004; **39**: 885-910

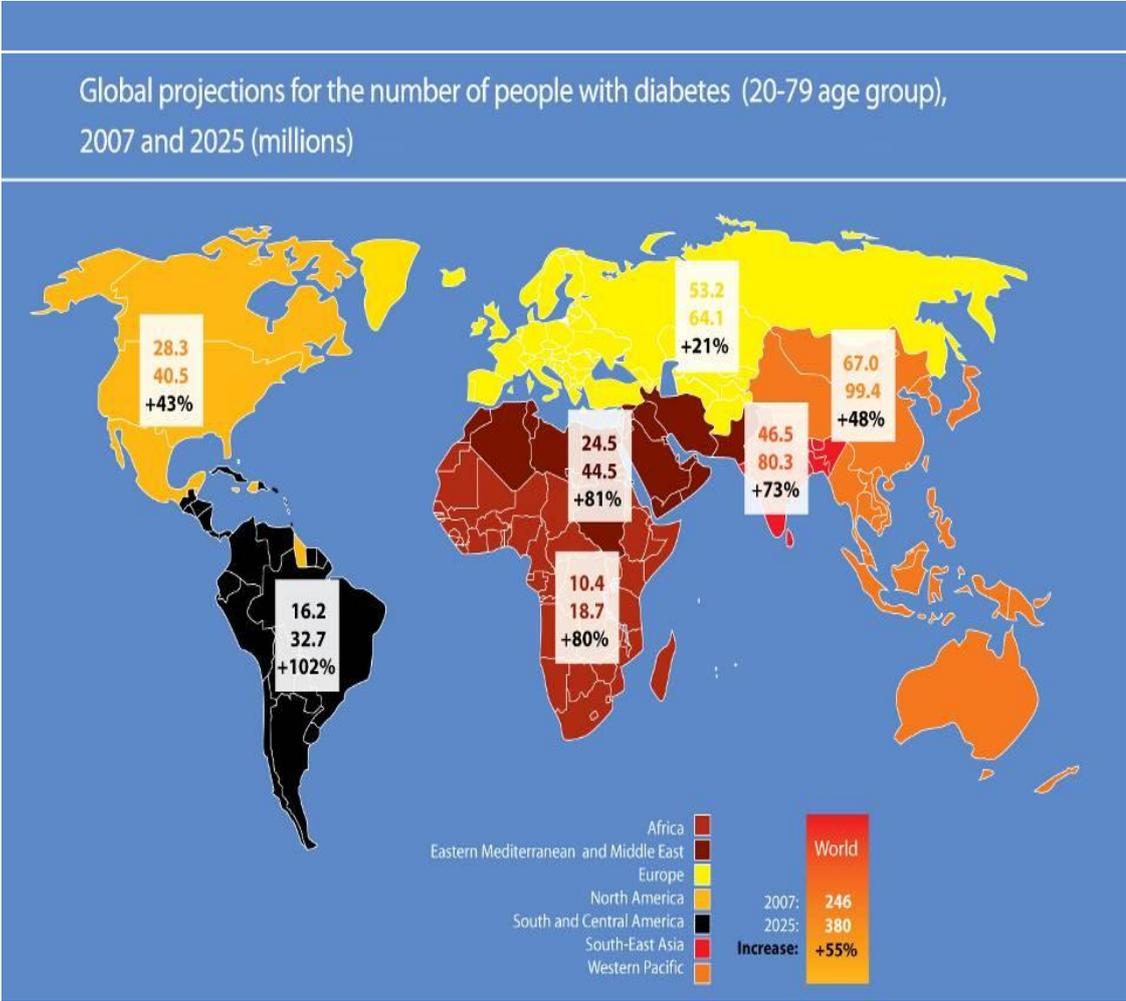
59. Schaper NC. Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004 May-Jun;20 Suppl 1:S90-5
60. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care.* 1998 May;21(5):855-9
61. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). Antibiotic susceptibility testing (2010) <http://www.rivm.nl/earss>, accessed 4 February 2010
62. Hartemann-Heurtier A, Senneville E. Diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Metab.* 2008 Apr;34(2):87-95.

Liste des publications sur le sujet de la thèse

1. Richard JL, Lavigne JP, Got I, Hartemann A, Malgrange D, Tsirtsikolou D, Baleyrier A, Senneville E. Management of patients hospitalized for diabetic foot infection: Results of the French OPIDIA study. *Diabetes Metab.* 2010 Dec 17. [Epub ahead of print]
2. Senneville E, Morant H, Descamps D, Dekeyser S, Beltrand E, Singer B, Caillaux C, Boulogne A, Legout L, Lemaire X, Lemaire X, Yazdanpanah Y. Needle Puncture and Transcutaneous Bone Biopsy Cultures Are Inconsistent in Patients with Diabetes and Suspected Osteomyelitis of the Foot. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48:888–93
3. Senneville E, Lombart A, Beltrand E, Valette M, Legout L, Cazaubiel M, Yazdanpanah Y, Fontaine P. Outcome of diabetic foot osteomyelitis treated nonsurgically: a retrospective cohort study. *Diabetes Care.* 2008 ; 31: 637-42
4. Senneville E. Infection and diabetic foot. *Rev Med Interne.* 2008 Sep;29 Suppl 2:S243-8
5. Berendt AR, Peters EJ, Bakker K, Embil JM, Eneroth M, Hinchliffe RJ, Jeffcoate WJ, Lipsky BA, Senneville E, Teh J, Valk GD. Specific guidelines for treatment of diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008 May-Jun;24 Suppl 1:S190-1
6. Berendt AR, Peters EJ, Bakker K, Embil JM, Eneroth M, Hinchliffe RJ, Jeffcoate WJ, Lipsky BA, Senneville E, Teh J, Valk GD. Diabetic foot osteomyelitis: a progress report on diagnosis and a systematic review of treatment. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008 May-Jun;24 Suppl 1:S145-61

7. Hartemann-Heurtier A, Senneville E. Diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Metab.* 2008 Apr;34(2):87-95
8. Loiez C, Wallet F, Pischedda P, Renaux E, Senneville E, Mehdi N, Courcol RJ. First case of osteomyelitis caused by "Staphylococcus pettenkoferi". *J Clin Microbiol.* 2007 ; 45(3): 1069-71
9. Senneville E. Diabetic foot osteomyelitis. *Rev Prat.* 2007 May 15;57(9):991-4.
10. Senneville E, Melliez H, Beltrand E, Legout L, Valette M, Cazaubiel M, Cordonnier M, Caillaux M, Yazdanpanah T, Mouton Y. Culture of Percutaneous Bone Biopsy Specimens for Diagnosis of Diabetic Foot Osteomyelitis: Concordance with Ulcer Swab Cultures. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 42:57–62
11. Senneville E. Antimicrobial interventions for the management of diabetic foot infections. *Expert Opin Pharmacother.* 2005 Feb;6(2):263-73
12. Senneville E, Yazdanpanah Y, Cordonnier M, Cazaubiel M, Lepeut M, Baclet V, Beltrand E, Khazarjian A, Caillaux M, Dubreuil L, Mouton Y. Are the principles of treatment of chronic osteitis applicable to the diabetic foot? *Presse Med.* 2002 Mar 9;31(9):393-9
13. Senneville E, Yazdanpanah Y, Cazaubiel M, Cordonnier M, Valette M, Beltrand E, Khazarjian A, Maulin L, Alfandari S, Caillaux M, Dubreuil L, Mouton Y. Rifampicin-ofloxacin oral regimen for the treatment of mild to moderate diabetic foot osteomyelitis. *J Antimicrob Chemother.* 2001 Dec;48(6):927-30

Annexe 1 : projection du nombre de patients atteints de diabète en 2025 au niveau mondial



Source : Diabetes Atlas 3^{ème} édition ; International Diabetes Federation 2006

Annexe 2 : illustration de la technique de biopsie transcutanée utilisant une voie opposée à la lésion (dans les autres cas, en passant à au moins 20 mm des limites de la plaie)



Photographies du Dr Eric Beltrand Service d'Orthopédie-Traumatologie CH de Tourcoing

Annexe 3 : Classification University of Texas [60]

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

Annexe 4 : Organisation de la prise en charge des patients souffrant d'une infection du pied diabétique [62]

