



# PIED DIABETIQUE INFECTÉ : PROFIL BACTERIOLOGIQUE ET SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES

Mémoire présenté par

Docteur BERRADA SELMA

Née le 19/01/1993 à Fès

Pour l'obtention du Diplôme Médical de Spécialité

Option: Biologie médicale

Sous la direction des Professeurs :

Pr. Kouara Sara, Pr. Yahyaoui Ghita et Pr. Mahmoud Mustapha

Dr. Kouara Sara  
Fès  
Laboratoire de Microbiologie

Session: Juin 2023

Dr. SARA KOUARA  
Médecin biologiste  
Professeur assistant en  
Microbiologie-Virologie  
HASSAN II - Fès

## SOMMAIRE

<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>3</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>4</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>5</b>
<b>MATÉRIELS ET MÉTHODES .....</b>	<b>7</b>
I. Type et cadre d'étude .....	8
II. Méthodologie .....	8
1. Modalités de recueil des données .....	8
2. Prélèvements bactériologiques .....	8
3. Analyse microbiologique .....	9
4. Analyse statistique.....	11
<b>RÉSULTATS .....</b>	<b>12</b>
I. Données épidémiologiques .....	13
II. Données microbiologiques .....	13
1. Profil microbiologique .....	13
2. Résistance bactérienne .....	15
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>20</b>
I. Rappels .....	21
1. Définition .....	21
2. Physiopathologie .....	21
3. Diagnostic clinique .....	22
4. Analyse microbiologique.....	23
4.1. Modes de prélèvement.....	23
4.2. Interprétation des résultats.....	24
4.3. Prise en charge thérapeutique.....	25

II. Discussion des résultats .....	33
1. Données démographiques des patients .....	33
2. Données microbiologiques .....	34
2.1. Profil bactériologique .....	34
2.2. Résistance bactérienne .....	35
CONCLUSION .....	38
RÉSUMÉS.....	40
BIBLIOGRAPHIE .....	45

## LISTE DES TABLEAUX

**Tableau 1** : Corrélation entre le type de plaie et germes identifiés

**Tableau 2** : Antibiothérapie de première intention dans l'infection du pied diabétique (hors ostéite)

**Tableau3** : Antibiothérapie de 1<sup>ère</sup> intention en cas d'ostéite aigue documentée du pied diabétique

**Tableau4** : Spectre d'activité des principaux antibiotiques utilisés dans les infections du pied diabétique

**Tableau5** : Dose usuelle et modalités d'administration des antibiotiques dans les Infections du pied diabétique

## LISTE DES FIGURES

**Figure 1** : Phoenix100 de Becton Dickinson

**Figure 2** : Répartition des germes isolés selon l'espèce

**Figure 3** : Taux de résistance des isolats d'*Escherichia coli*

**Figure 4** : Taux de résistance des isolats de *Klebsiella pneumoniae*

**Figure 5** : Taux de résistance des isolats d'*Enterobacter cloacae*

**Figure 6** : Taux de résistance des isolats de *Pseudomonas aeruginosa*

**Figure 7** : Taux de résistance des isolats d'*Acinetobacter baumannii*

**Figure 8** : Taux de résistance des isolats de *Staphylococcus aureus*

# INTRODUCTION

Le pied diabétique regroupe l'ensemble des manifestations pathologiques atteignant le membre inférieur chez le sujet diabétique dont le spectre clinique peut aller de la cellulite simple et superficielle à l'ostéomyélite chronique [1]. Il constitue un véritable carrefour des principales complications neurologiques, vasculaires et infectieuses consécutives au diabète. Il s'agit d'un véritable enjeu de santé publique ; en effet, l'impact psychologique et socio-économique du pied diabétique est considérable. Il représente une part importante des dépenses consacrées au diabète [2].

L'infection du pied diabétique est une complication fréquente et redoutable. Elle constitue un facteur de risque majeur d'amputation et reste parmi les principales causes d'hospitalisation des diabétiques [3]. Une étude a démontré que le risque d'hospitalisation et d'amputation du membre inférieur était respectivement 56 et 155 fois plus important pour les patients diabétiques présentant une infection du pied que pour ceux qui en étaient exempts [4].

L'infection du pied diabétique est aussi une cause non négligeable d'antibiothérapie non justifiée et participe à ce titre à l'aggravation de la résistance bactérienne et à son extension au travers des soins. Il est donc primordial de connaître l'écologie bactérienne des infections du pied diabétique dans les institutions de santé pour permettre une prise en charge adéquate et un usage optimal des antibiotiques, avec l'espoir de réduire le risque d'amputation et d'émergence de bactéries multi résistantes.

Ainsi, le but de notre travail était d'établir le profil bactériologique de l'infection du pied diabétique chez les patients admis au Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès et d'évaluer la résistance des bactéries isolées aux antibiotiques.

**MATERIELS**  
**ET**  
**METHODES**

## I. Type et cadre d'étude

Notre travail est une étude rétrospective descriptive menée au laboratoire de microbiologie du CHU Hassan II de Fès, sur une durée de 12 ans allant de mars 2019 à mars 2021, ayant inclus les patients admis pour une infection du pied diabétique cliniquement établie.

## II. Méthodologie

### 1. Modalités de recueil des données

Nous avons effectué notre travail grâce à des fiches d'exploitation préalablement établies, comportant pour chaque malade les données nécessaires à notre étude. Elles comprenaient :

- L'identité du patient
- L'âge et le sexe
- Le type de prélèvement effectué
- Les résultats de l'examen direct, la culture et l'antibiogramme

### 2. Prélèvements bactériologiques

Les prélèvements bactériologiques ont été réalisés uniquement en cas d'infection établie cliniquement. Ils étaient précédés d'un nettoyage de la lésion par une compresse stérile imbibée de sérum physiologique stérile. Différentes méthodes de prélèvement ont été utilisées :

- ✓ L'écouvillonnage du pus lorsqu'il s'agissait d'une lésion superficielle
- ✓ Le prélèvement par curetage en cas de lésion profonde

✓ L'aspiration à la seringue fine pour les infections profondes avec une collection  
Les prélèvements bactériologiques étaient ensuite immédiatement acheminés au laboratoire de microbiologie afin d'être ensemencés sur un milieu spécial.

### **3. Analyse microbiologique**

#### **3.1. Isolement et identification des bactéries**

L'examen direct après coloration de Gram a renseigné sur la morphologie des bactéries, leur regroupement et sur leur affinité tinctoriale. En cas d'infection anaérobie, il a montré une flore bactérienne abondante et polymorphe.

La mise en culture a été faite sur une gélose au mannitol (Chapman), une gélose Columbia à 5 % de sang de mouton et sur une gélose au sang de cheval cuit additionné d'un mélange vitaminique (Polyvitex®). Chacun de ces milieux a été ensemencé en quadrants puis incubé à 37°C en atmosphère aérobie à 5% pendant 24h à 48h à l'étuve. Une culture sur un bouillon cœur- cervelle (Brain Heart Infusion/BHI) a également été réalisée. Le bouillon de culture a été repiqué et mis en culture au niveau des mêmes milieux précédemment mentionnés après 24 heures de culture.

L'identification des souches bactériennes a été basée sur leurs caractères cultureux et biochimiques (Galeries API) ou par identification automatisée sur Phoenix 100 de Becton Dickinson (Figure1).



**Figure1 : Phoenix100 de Becton Dickinson**

### 3.2. Étude de la sensibilité aux antibiotiques

Pour chaque souche, la sensibilité a été déterminée par un antibiogramme standard réalisé par écouvillonnage selon la méthode de diffusion en milieu gélosé Mueller–Hinton.

Une ou plusieurs boîte(s) selon les cas, contenant le milieu Mueller–Hinton spécifiquement destiné à cette méthode, sont inoculées par écouvillonnage à l'aide de la suspension bactérienne préalablement calibrée. Les disques imprégnés d'antibiotiques sont alors disposés à la surface de la gélose et les milieux sont ensuite incubés pendant 24h à 37°. L'antibiotique diffuse très rapidement de manière concentrique autour de chaque disque avec l'apparition de zones circulaires d'inhibition correspondant à l'absence de culture. La lecture et l'interprétation des résultats ont été réalisées en comparant les diamètres des zones d'inhibition obtenus à ceux du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie / European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (CA–SFM/EUCAST). Les antibiotiques testés dans cette étude ont été choisis en fonction de chaque espèce bactérienne.

La mise en évidence de la production de béta-lactamase à spectre élargi (BLSE) dans notre laboratoire a été réalisée au moyen du test de synergie entre l'association amoxicilline +acide-clavulanique et les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération. Quant à la recherche de carbapénémase, elle a été réalisée grâce au test de Hodge.

#### **4. Analyse statistique**

Les données recueillies ont été saisies et traitées à l'aide du logiciel Microsoft Excel.

Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs et pourcentages, et les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne.

# RESULTATS

## I. Données épidémiologiques

### 1. Age

L'âge moyen de nos patients était de  $61,7 \pm 11,5$  ans.

### 2. Sexe

La population était majoritairement masculine avec 69,2 % d'hommes.

Le sex-ratio hommes-femmes était de 2,23.

## II. Données microbiologiques

### 1. Profil microbiologique

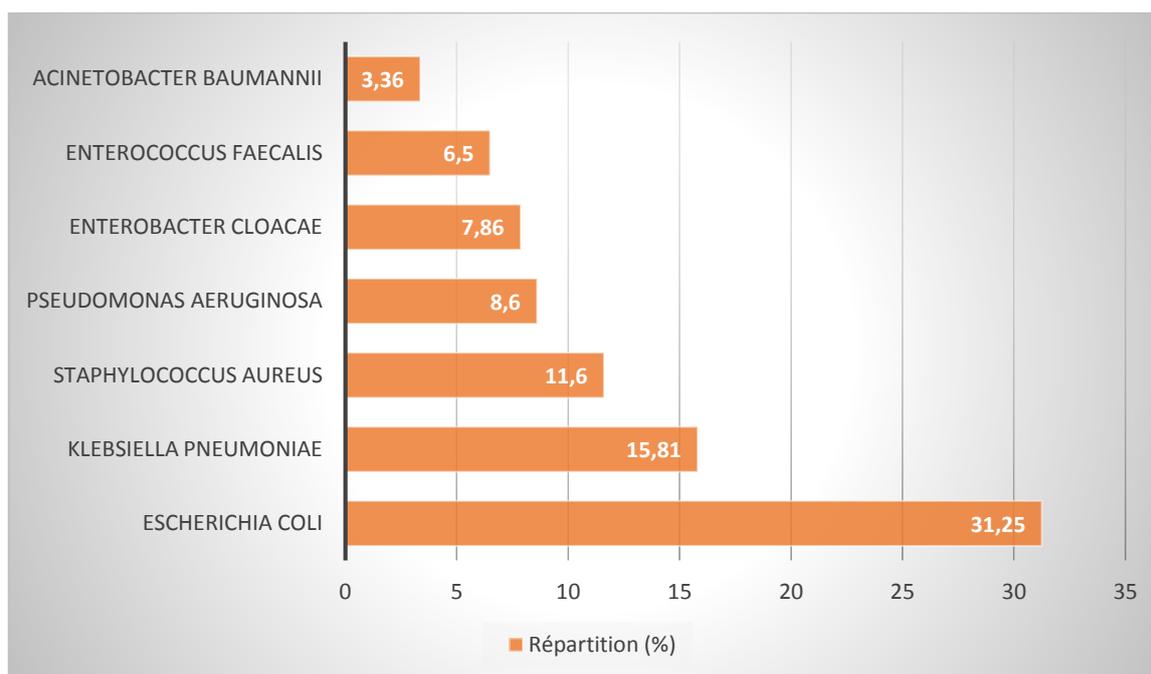
Durant la période d'étude, 517 prélèvements de pied diabétique infecté cliniquement ont été reçus au laboratoire de microbiologie du CHU Hassan II de Fès. 377 d'entre eux étaient positifs avec une infection confirmée bactériologiquement soit un pourcentage de 73%.

Dans 57.2% des cas, il s'agissait d'un premier épisode infectieux du pied diabétique alors que dans les 42.8% des cas restants, il s'agissait d'une reprise chirurgicale.

La culture était polymicrobienne dans 11,2% des cas.

Les taux d'isolement des bacilles Gram négatif (BGN) et des cocci Gram positif (CGP) étaient respectivement de 85,7% et 14,3%.

La répartition par espèces a montré la prédominance d'*Escherichia coli* qui représentait 31.25% des isolats, suivie de *Klebsiella pneumoniae* (15,81%), de *Staphylococcus aureus* (11,6%), de *Pseudomonas aeruginosa* (8,6%), d'*Enterobacter cloacae* (7,86%) puis d'*Enterococcus faecalis* (6,5%) et enfin d'*Acinetobacter baumannii* avec 3,36% des isolats (Figure 2).



**Figure 2 : Répartition des germes isolés selon l'espèce**

## 2. Résistance bactérienne

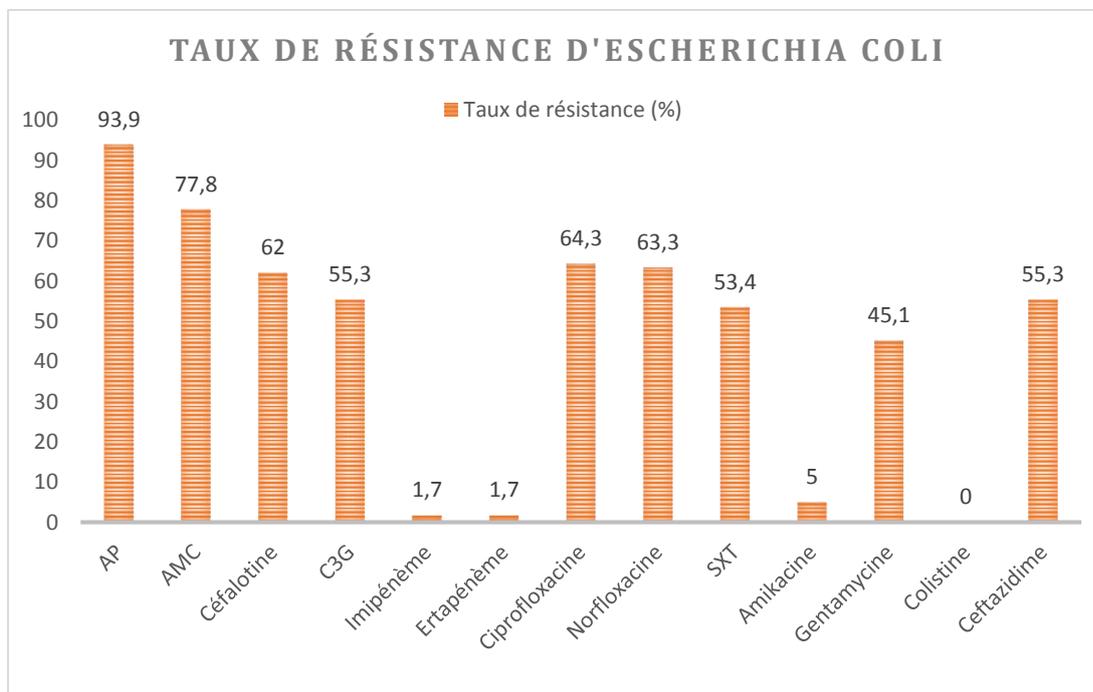
Dans notre étude, nous avons étudié la résistance des bactéries les plus fréquemment isolées.

### 2.1. Entérobactéries

Les isolats d'entérobactéries ont présenté un taux de résistance élevé vis-à-vis de l'ampicilline (93%), l'association amoxicilline-acide clavulanique (77%) et la ciprofloxacine (51%). L'imipénème et l'amikacine étaient les antibiotiques les plus efficaces sur les isolats d'entérobactéries.

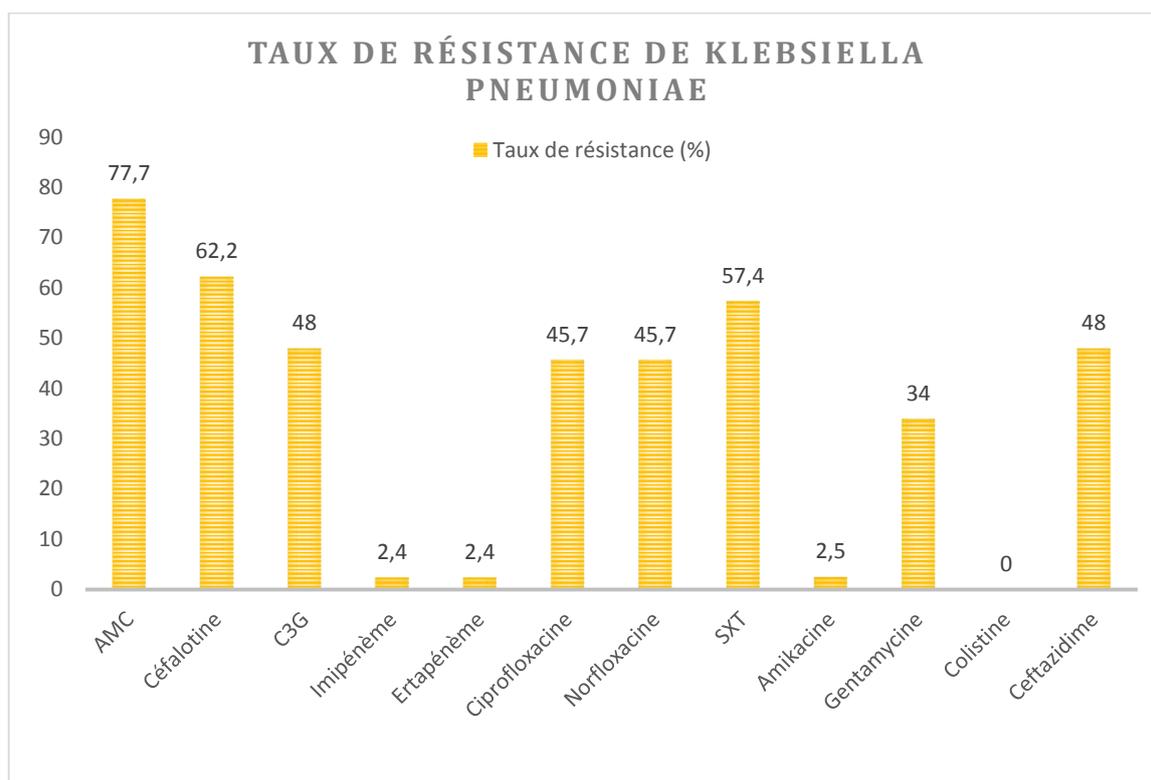
Les figures 3, 4 et 5 représentent le taux de résistance des principales espèces isolées d'entérobactéries.

A noter que les entérobactéries productrices de BLSE (Béta-Lactamase à Spectre Elargi) représentaient 16% de l'ensemble des entérobactéries alors que les entérobactéries productrices de carbapénémase représentaient 1.8%.



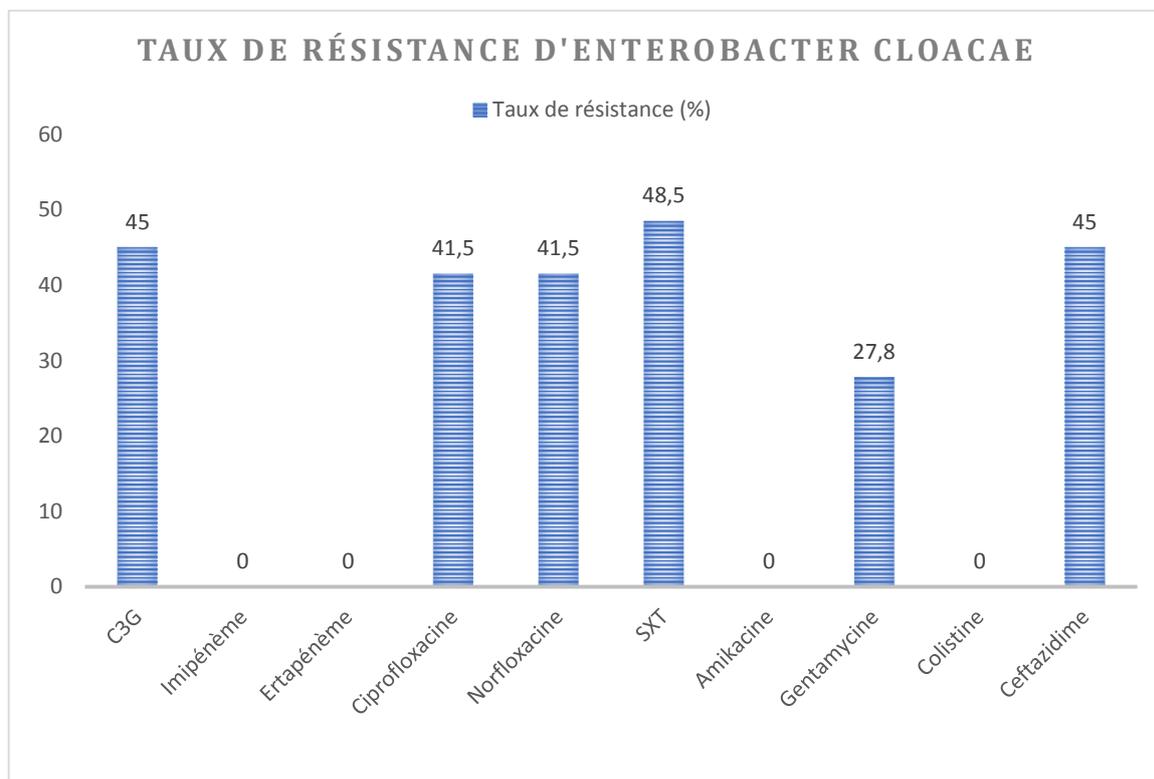
\*AP : Aminopénicillines, AMC : Amoxicilline + acide clavulanique, C3G : Céphalosporines 3<sup>ème</sup> génération, SXT : Sulfaméthoxazole + triméthoprime

**Figure 3 : Taux de résistance des isolats d'Escherichia coli**



\*AMC : Amoxicilline + acide clavulanique, C3G : Céphalosporines 3<sup>ème</sup> génération, SXT : Sulfaméthoxazole + trimétoprime

**Figure 4 : Taux de résistance des isolats de Klebsiella pneumoniae**

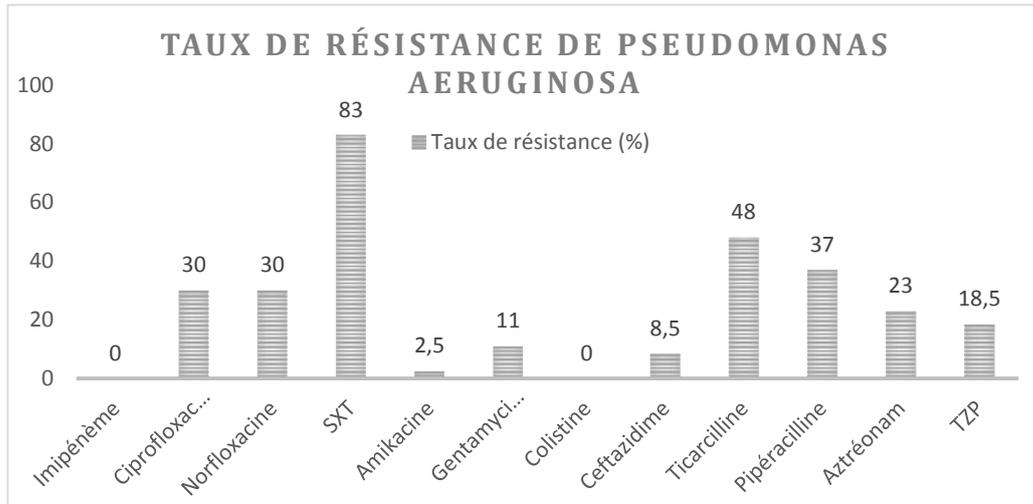


\*C3G : Céphalosporines 3<sup>ème</sup> génération, SXT : Sulfaméthoxazole + trimétoprime

**Figure 5 : Taux de résistance des isolats d'Enterobacter cloacae**

## 2.2. Bacilles Gram négatif non fermentants

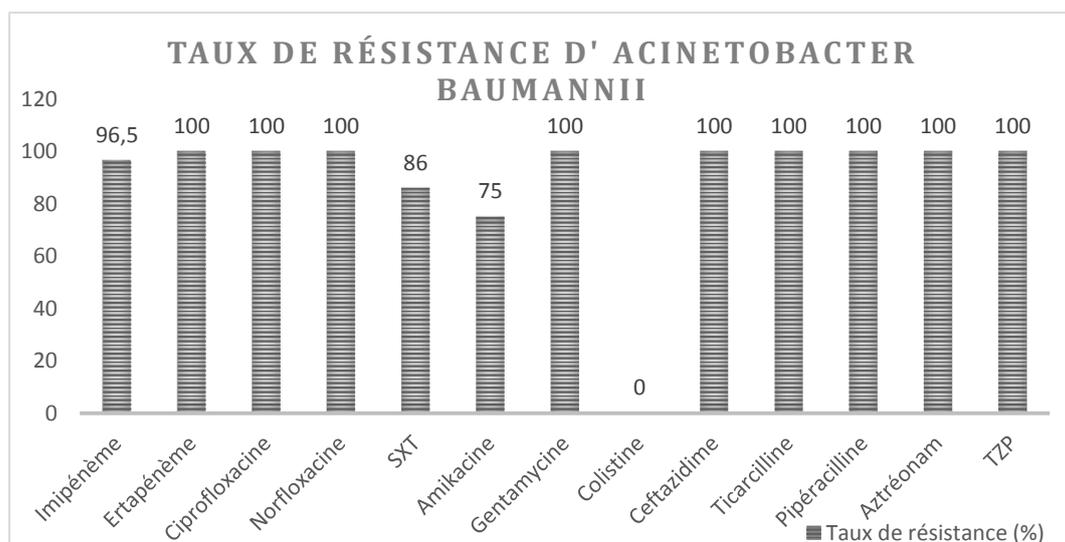
Les isolats de *Pseudomonas aeruginosa* ont exprimé un taux de résistance de 30% pour la ciprofloxacine et un taux de résistance de 8,5% pour la ceftazidime. Par ailleurs, toutes les souches isolées étaient sensibles à l'imipénème (Figure 6).



\*SXT : Sulfaméthoxazole + trimétoprime, TZP : Pipéracilline+ tazobactam

**Figure 6 :** Taux de résistance des isolats de Pseudomonas aeruginosa

Les isolats d'*Acinetobacter baumannii* ont manifesté une résistance accrue à la majorité des antibiotiques testés. En effet, toutes les souches étaient résistantes aux uréido-pénicillines et carboxy-pénicillines, à la gentamicine, à l'aztréonam, à la ceftazidime et aux quinolones. La résistance à l'imipénème était de 96.5% et à l'amikacine de 75%. Toutefois, toutes les souches isolées étaient sensibles à la colistine (Figure 7).

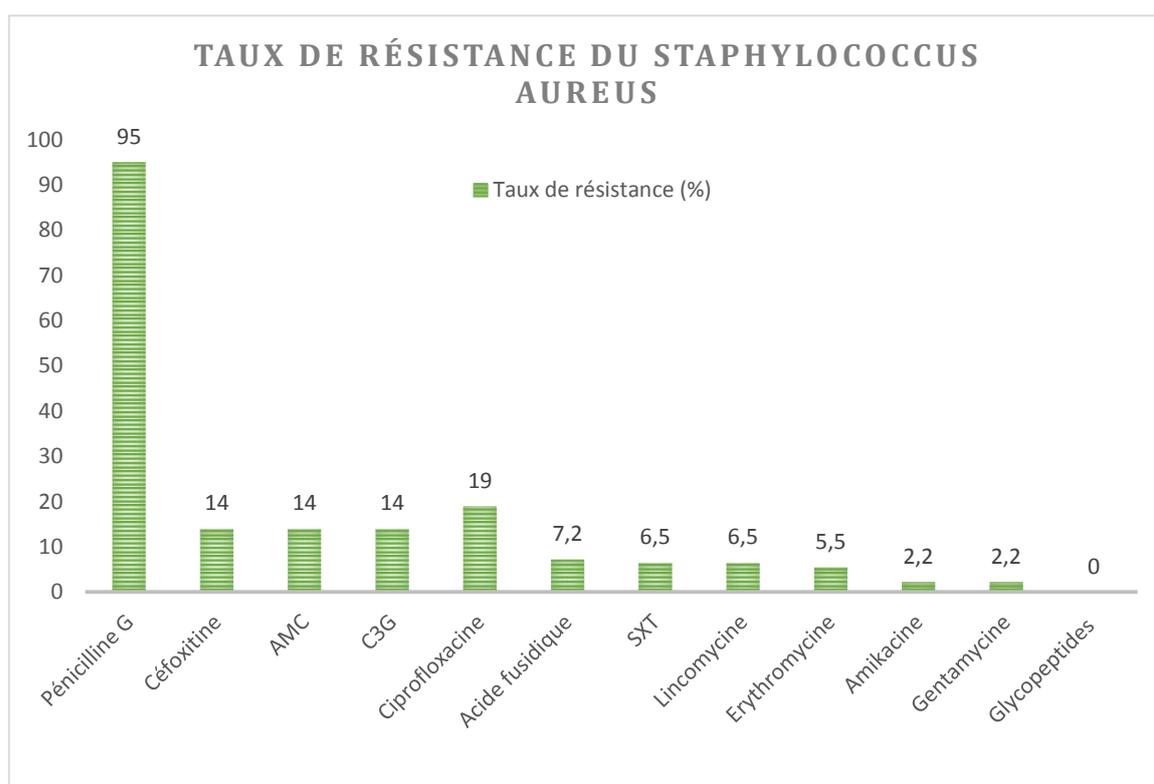


\*SXT : Sulfaméthoxazole + trimétoprime, TZP : Pipéracilline+ tazobactam

**Figure 7 :** Taux de résistance des isolats d'*Acinetobacter Baumannii*

### 2.3. Staphylocoques

Le taux des *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) était de 14%. L'acide fusidique, l'association sulfaméthoxazole+ triméthoprime, la lincomycine et l'érythromycine présentaient une bonne activité sur les isolats de *Staphylococcus aureus*. 95% des souches présentaient une pénicillinase et nous n'avons pas noté de résistance pour les glycopeptides (Figure 8).



\*AMC : Amoxicilline + acide clavulanique, C3G : Céphalosporines 3<sup>ème</sup> génération,

SXT : Sulfaméthoxazole + triméthoprime

**Figure 8** : Taux de résistance des isolats de *Staphylococcus aureus*

# DISCUSSION

## I. Rappels

### 1. Définition [5, 6]

L'infection du pied diabétique se définit par une invasion tissulaire avec multiplication de microorganismes entraînant des dégâts tissulaires avec ou sans réponse inflammatoire de l'organisme. Dans le cas du pied diabétique, cette infection est en règle secondaire à une plaie cutanée contiguë.

L'infection doit être distinguée de la colonisation bactérienne. La colonisation est un phénomène naturel, impliquant des bactéries commensales de la peau, peu virulentes. Quant à l'infection, c'est un phénomène pathologique qui suppose des bactéries virulentes, responsables du retard de cicatrisation et de l'extension de l'infection cutanée vers les tissus avoisinants.

### 2. Physiopathologie [5-11]

Les patients diabétiques sont plus exposés que la population générale aux infections et en particulier à celles localisées au niveau du pied. Pour certains auteurs, la fréquence des infections du pied diabétique serait en rapport avec les facteurs suivants :

- La neuropathie conduit à la perte de l'alerte douloureuse, mécanisme de protection du pied essentiel et très efficace. Ainsi les traumatismes indolores et parfois minimes (frottements dans les chaussures, chocs, brûlures, etc.) vont conduire à un retard diagnostique et une négligence sources de conséquences lésionnelles sévères.
- L'artériopathie entraîne la formation d'une plaie ischémique et favorise l'infection en diminuant l'afflux de sang et des facteurs endogènes impliqués dans la lutte contre l'infection au site de la plaie. Cette atteinte artérielle entraîne aussi une réduction de la pénétration des antibiotiques au niveau du tissu ischémié.

- L'hypoxie, conséquence d'une mauvaise perfusion locale, et la nécrose tissulaire qui s'en suit, créent des conditions optimales à la prolifération microbienne. Elle favorise les infections sous-cutanées à anaérobies et diminue la bactéricidie des neutrophiles.
- L'hyperglycémie entraîne un déficit des mécanismes cellulaires de défense et altère les fonctions des leucocytes. Cette immunodépression se manifeste surtout lorsqu'il existe une hyperglycémie > 2g/l de façon prolongée.
- L'absence de mise en décharge de la plaie est un facteur déterminant de l'évolution vers l'infection, ainsi qu'en témoigne le moindre taux d'infections et d'amputations en cas de plaies efficacement déchargées.
- La chronicité de la lésion joue aussi un rôle délétère dans l'infection, comme le suggère la diminution de l'incidence des ostéites et des amputations lorsque le temps de cicatrisation est raccourci.
- L'anatomie particulière du pied, cloisonné en plusieurs loges, peut expliquer la diffusion rapide du processus infectieux.

### **3. Diagnostic clinique [6,12-16]**

Le diagnostic positif de l'infection repose sur la présence d'au moins deux signes suivants : augmentation de volume, induration, érythème péri lésionnel, douleur, chaleur locale ou présence de pus.

Les signes généraux d'infection (fièvre, sueurs, nausées, vomissements, etc.) sont non spécifiques et peuvent être absents ou apparaître très tardivement.

Les signes classiques de l'infection peuvent être atténués chez le diabétique porteur d'une neuropathie, être mimés par un pied de Charcot en phase aiguë, ou être absents en cas d'ischémie ce qui risque de retarder le diagnostic.

Le retard dans la mise en route d'un traitement adapté peut conduire à l'extension de

l'infection pouvant mettre en danger l'intégrité du membre inférieur. À l'opposé, la mise en route d'un traitement antibiotique chez tous les patients diabétiques présentant une plaie du pied (notamment ceux ne présentant aucun signe d'infection) favoriserait l'émergence de bactéries multirésistantes, les surcoûts monétaires, et pourrait entraîner des effets secondaires non négligeables.

## **4. [Analyse microbiologique](#)**

### **4.1 [Modes de prélèvements](#) [5, 12, 17, 18]**

Les prélèvements bactériologiques ne sont indiqués qu'en cas d'infection établie cliniquement. Ils doivent être réalisés avant toute antibiothérapie, sur une plaie débridée. Il est recommandé de les faire précéder d'une désinfection cutanée suivie d'un rinçage au sérum physiologique stérile et d'utiliser des milieux de transport lorsque l'acheminement des échantillons au laboratoire ne peut être effectué dans les 3 heures suivant le prélèvement.

Les prélèvements bactériologiques se font selon les modes suivants :

- ✓ L'écouvillonnage superficiel est la méthode la plus utilisée vu sa simplicité. La technique consiste le plus souvent à passer un écouvillon de coton sur une surface de la plaie, dans un mouvement de zigzag combiné de rotation.
- ✓ Le curetage-écouvillonnage profond de la plaie permet de prélever du tissu par grattage de la base de la plaie, au moyen d'une curette ou d'un scalpel stériles. Il permet de prélever du tissu qui serait plus fiable.
- ✓ L'aspiration à l'aiguille fine est une bonne méthode pour les infections profondes avec collection. La ponction est effectuée en passant par une zone saine.
- ✓ La biopsie tissulaire est la méthode à privilégier en théorie, mais elle est encore peu utilisée.
- ✓ La biopsie osseuse est la méthode de référence pour le diagnostic bactériologique

d'ostéite mais elle est rarement réalisée en dehors des centres spécialisés.

Les hémocultures aérobie et anaérobie sont utiles en cas de sepsis.

Au laboratoire, les écouvillons doivent être déchargés dans un bouillon. Les tissus doivent être découpés et broyés avant ensemencement.

#### 4.2. Interprétation des résultats [5, 19–25]

L'interprétation des résultats doit tenir compte des conditions de recueil des échantillons, du délai et des conditions de transport du prélèvement et du type de bactéries isolées pour déterminer avec le plus de probabilité si ces bactéries sont responsables de l'infection.

La présence au prélèvement de germes commensaux non virulents (staphylocoque à coagulase négative, corynébactéries, entérocoque, *Pseudomonas aeruginosa*) n'entraîne pas de traitement systématique et seul l'aspect clinique septique inquiétant commande le traitement car ces germes peuvent se révéler comme pathogènes opportunistes.

Les germes pathogènes habituels rencontrés sont :

- Les bactéries aérobies à Gram positif : dans ce groupe, *Staphylococcus aureus* est la bactérie le plus souvent mise en évidence, de façon isolée ou au sein d'une population polymicrobienne, lors d'infections qu'elles soient superficielles ou profondes. Les streptocoques  $\beta$  hémolytiques sont également fréquents, le plus souvent dans le cadre d'infections polymicrobiennes.
- Les bacilles aérobies à Gram négatif, surtout de la famille des entérobactéries (*Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp...*) se rencontrent en cas d'infections chroniques ou déjà traitées. *Pseudomonas aeruginosa* est souvent isolé après une longue hospitalisation. Son rôle pathogène est toujours à discuter.
- Les bactéries anaérobies strictes, le plus souvent cocci à Gram positif mais aussi bacilles à Gram négatif (*Prevotella spp*, *Bacteroides spp*) sont souvent associées à des germes aérobies. Les bactéries à Gram positif anaérobies strictes sont en règle

présentes dans des plaies peu profondes alors que celle à Gram négatif anaérobies sont associées à une nécrose ischémique ou à une atteinte profonde.

Les bactéries multirésistantes (BMR) constituent actuellement un problème de première importance. Les souches de *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) sont de plus en plus fréquemment retrouvées dans les plaies du pied diabétique.

D'autres BMR sont à surveiller : le SARM résistant aux glycopeptides, *Enterococcus faecium* résistant aux glycopeptides, les entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération (C3G) par production de bêta-lactamase à spectre élargi (BLSE) ou de céphalosporinase, les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes, *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ceftazidime et/ou aux carbapénèmes et les bactéries de l'environnement multirésistantes (*Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*).

La fréquence des BMR incite à adopter systématiquement des mesures d'hygiène permettant d'éviter la transmission à d'autres patients, même lorsqu'on ne connaît pas l'écologie de la plaie. Lorsque le patient est connu porteur de bactérie multirésistante, ces mesures doivent être encore plus rigoureuses.

#### 4.3. Prise en charge thérapeutique [5, 6, 26-31]

L'infection du pied diabétique est une pathologie complexe qui impose la prise en charge globale du patient. Une approche multidisciplinaire est nécessaire et mérite une bonne coordination entre les professionnels de santé impliqués.

L'objectif de l'antibiothérapie n'est pas de stériliser les plaies mais de contrôler l'infection clinique. Les antibiotiques n'améliorent pas l'évolution des plaies colonisées et ne doivent pas être prescrits en dehors de signes cliniques d'infection du pied.

Dès que l'infection du pied diabétique est établie cliniquement, des prélèvements microbiologiques sont à réaliser et une antibiothérapie probabiliste doit être démarrée en raison du risque d'une évolution rapidement défavorable notamment dans les infections sévères.

L'antibiothérapie probabiliste doit couvrir les bactéries les plus fréquemment impliquées dans les infections du pied diabétique. Un spectre large est nécessaire en cas d'infection ancienne ou profonde, ou ayant déjà fait l'objet d'antibiothérapie ou en cas d'hospitalisation antérieure.

Le choix de l'antibiothérapie probabiliste est influencé par plusieurs facteurs :

- ❖ La nature et l'ancienneté de la plaie : en cas de lésions superficielles de survenue récente, il faut surtout veiller à couvrir les Cocci Gram positif aérobies (*Staphylococcus aureus* et streptocoques  $\beta$  hémolytiques). Par ailleurs, des antibiotiques couvrant les germes anaérobies doivent être prescrits devant la constatation d'une nécrose ou d'une gangrène en présence d'artériopathie du membre. Certains auteurs ont décrit des corrélations entre les types de plaie et les germes identifiés (*Tableau 1*).
- ❖ Le risque de présence de bactéries multirésistantes.
- ❖ La diffusion tissulaire de l'antibiotique : certaines molécules comme les fluoroquinolones, la fosfomycine et la clindamycine ont une excellente diffusion dans les tissus du pied diabétique infecté.
- ❖ La sévérité de l'infection : la présence d'un sepsis sévère ou d'un choc septique est une indication à la prescription d'une antibiothérapie à large spectre à base de bêtalactamine ayant une activité sur *Pseudomonas aeruginosa* et les anaérobies, associée à un anti staphylococcique. A côté de l'imipénème, les associations ticarcilline-acide clavulanique et pipéracilline-tazobactam se sont révélées efficaces dans le traitement des infections sévères du pied diabétique, notamment

à *Pseudomonas aeruginosa*. L'adjonction d'un aminoglycoside, pendant 5 à 7 jours, permet d'obtenir une synergie d'action avec les bêtalactamines en augmentant la vitesse de bactéricidie.

- ❖ La présence d'une atteinte osseuse : l'ostéite du pied diabétique est une infection pratiquement toujours chronique. Son traitement est difficile avec un risque élevé de récurrences, en raison d'une réduction du flux sanguin au niveau de l'os, aggravée par l'artériopathie des membres inférieurs. Il est donc recommandé d'utiliser des molécules à bonne diffusion osseuse. Les antibiotiques privilégiés sont les fluoroquinolones, en cas d'infection à bacilles à Gram négatif, et la rifampicine ou la clindamycine, en cas d'infection à Cocci Gram positif. Ces molécules doivent être utilisées en association et à posologies maximales pour éviter la sélection de résistance bactérienne. Les bêtalactamines à large spectre à fortes doses sont également recommandées. Leur choix serait justifié en cas de suspicion d'infection polymicrobienne et en cas de difficulté à documenter l'infection.
- ❖ Les facteurs liés au terrain : notamment le degré d'immunodépression, les allergies et la présence d'une insuffisance rénale. De même, la présence d'artériopathie diminue la diffusion des antibiotiques au sein des foyers infectés. Il en résulterait de faibles concentrations tissulaires d'antibiotiques malgré des taux sériques suffisants. Ceci pourrait conduire à l'échec de l'antibiothérapie. Ainsi, il est recommandé de prescrire les antibiotiques à leurs posologies maximales au cours des infections du pied diabétique.

*Les tableaux 2, 3 et 4* proposent un traitement antibiotique de première intention et un spectre d'activité des principaux antibiotiques utiles dans l'infection du pied diabétique.

*Le tableau* résume les posologies des principaux antibiotiques pouvant être prescrits et leurs modalités d'utilisation.

Tableau 1 : Corrélation entre le type de plaie et germes identifiés

Type de plaie	Germes pathogènes
Plaie superficielle sans antibiothérapie récente	<i>Staphylococcus aureus</i> , streptocoques $\beta$ -hémolytiques
Plaie chronique (>1 mois) ou déjà traitée par antibiotiques	<i>Staphylococcus aureus</i> , streptocoques $\beta$ -hémolytiques, entérobactéries
Plaie traitée par céphalosporines d'évolution défavorable	Entérocoques
Plaie macérée	<i>Pseudomonas spp</i> (en association avec d'autres micro-organismes)
Plaie > 6 mois, traitement antérieur par antibiothérapie à large spectre	Polymicrobisme : Cocci à gram positif ( <i>Staphylococcus aureus</i> , streptocoque $\beta$ -hémolytiques, staphylocoques à coagulase négative, entérocoques), corynébactéries, entérobactéries, <i>Pseudomonas spp</i> , bacilles à Gram négatif non fermentants+-
Odeur nauséabonde, nécrose, gangrène	Cocci à Gram positif aérobie, entérobactéries, <i>Pseudomonas spp</i> , bacilles à Gram négatif non fermentants, anaérobies stricts.

**Tableau 2** : Antibiothérapie de première intention dans l'infection du pied diabétique  
(hors ostéite)

Type infection	Germes suspectés	Antibiotique
Infection d'une plaie superficielle  Récente (< 1 mois)	SAMS, <i>Streptococcus pyogenes</i>  SARM	Cloxacilline ou céfalexine ou amoxicilline-ac. clavulanique ou clindamycine  Pristinamycine ou teicoplanine
Dermohypodermite extensive    Plaie profonde et/ou chronique Avec ou sans sepsis	SAMS, <i>Streptococcus pyogenes</i>  SARM  SAMS, <i>Streptococcus pyogenes</i> , bacilles Gram négatif, anaérobies  SARM	Oxacilline±aminoglycosides  Vancomycine ou teicoplanine ou linézolide  Amoxicilline-ac.clavulanique±aminoglycosides  + Vancomycine ou teicoplanine ou linézolide
Sepsis sévère Choc septique	SAMS, <i>Streptococcus pyogenes</i> , bacilles Gram négatif, anaérobies  SARM, bacilles Gram négatif, anaérobies	(Pipéracilline-tazobactam) ou (ticarcilline ac.clavulanique) + aminoglycosides  Imipénème + (vancomycine ou teicoplanine ou linézolide) + aminoglycosides

SAMS : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

**Tableau3** : Antibiothérapie de 1ère intention en cas d'ostéite aiguë documentée du pied diabétique

Bactéries	Traitement de première intention	Autres alternatives
SAMS	Oxacilline ou cloxacilline± aminoglycoside  Fluoroquinolone + rifampicine	Fluoroquinolone+ acide fusidique Acide fusidique+ rifampicine Clindamycine+ rifampicine Cotrimoxazole + rifampicine
SARM	Vancomycine+rifampicine ± aminoglycoside  Vancomycine+ acide Fusidique+ aminoglycoside	Acide fusidique + rifampicine Cotrimoxazole + rifampicine Teicoplanine + rifampicine
Entérocoques	Amoxicilline ± aminoglycoside	Teicoplanine
Streptocoques	Amoxicilline + rifampicine	Clindamycine + rifampicine Glycopeptides + rifampicine
Bacilles Gram négatif et <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	C3G± fluoroquinolone	Fluoroquinolone uniquement si sensible à l'acide nalidixique (ofloxacine, ciprofloxacine)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidine + ciprofloxacine ou amikacine ou fosfomycine	Imipénème ou ticarcilline-acide clavulanique ou pipéracilline-tazobactam+ ciprofloxacine ou amikacine ou fosfomycine
Anaérobies	Imidazolé	Clindamycine

Tableau4 : Spectre d'activité des principaux antibiotiques utilisés dans les infections du pied diabétique

Molécules	SAMS	SARM	Streptocoques	Entérocoques	Entérobactéries	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Anaérobies
Oxacilline Céfaléxine	+++	-	+++	-	±	-	-
Amoxicilline Ac.clavulanique	++	-	+++	+++	+++	+++	+++
Piperacilline- tazobactam Ticarilline Ac. clavulanique	++	-	+++	+++	+++	+++	+++
Imipénème	++	-	+++	+++	+++	+++	+++
Ertapénème	++	-	+++	-	+++	-	+++
C3G	++	-	+++	-	+++	-ceftazidine+++	-
Aminosides	++	++	-(synergie avec BL, GP)	-(synergie avec BL, GP)	+++	+++	-
Clindamycine	++	±	++	-	-	-	++
Pristinamycine	+++	++	+++	-	-	-	++
Vancomycine Teicoplanine	++	+++	+++	++	-	-	-
Linézolide	++	+++	+++	+++	-	-	++

BL : Bêtalactamines

GP : Glycopeptides (vancomycine, teicoplanine)

Tableau 5 : Dose usuelle et modalités d'administration des antibiotiques dans les Infections du pied diabétique

Antibiotique	Posologie	Voie d'administration et périodicité	Commentaires
<b>BETALACTAMINES</b>			
Oxacilline ou cloxacilline	100-150 mg/Kg/j	IV ; 4 ou 6 heures	
Amoxicilline	150-200 mg/Kg/j	IV ; 4 ou 6 heures	Voie orale dès que possible
Céfotaxime	200 mg/Kg/j	IV ; 4 ou 6 heures	
Ceftazidime	80-100 mg/kg/j	IV ; 6 à 8 heures	
Amoxicilline-acide clavulanique	75 mg/Kg /j	IV ; 6 ou 8 heures	
Ticarcilline-acide clavulanique	15 mg/Kg/j	IV ; 8 heures	
Imipénèmes	2 à 3 g/kg/j IV ;	IV ; 6 à 8 heures	
Ertapénème	1 g/j	IV ; 24 heures	Pas d'action sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Céfepime	50-100 mg/kg /j	IV ; 4 ou 6 heures	
<b>GLYCOPEPTIDES</b>			
Vancomycine	30 mg/kg/j	IV dose de charge puis perfusion continue	
Teicoplanine	12-24 mg/Kg/j	IV-IM-sous cutané, 12H dose de charge puis 24H	
<b>AMINOSIDES</b>			
Gentamicine	3-5 mg/kg/j	IV ; 24 heures	
Amikacine	15 mg/kg/j	IV ; 24 heures	
<b>FLUOROQUINOLONES</b>			
Ofloxacine	400-600 mg/kg/j	IV ;per os, 8 ou 12 H	Possibilité de monothérapie après 3 semaines d'association dans les infections à BGN
Ciprofloxacine	1000-1500 mg/kg/j 800-1200 mg/kg/j	Per os, 8 ou 12 H IV ; 8 ou 12 H	
Pefloxacine	800 mg/Kg/j	IV;per os; 8 H	
<b>DIVERS</b>			
Rifampicine	20-30 mg/kg/j	IV-per os; 8 ou 12 H	
Acide fucidique	1500 mg/j	IV; per os; 8 heures	
Fosfomycine	200 mg/kg/j	IV; 8 heures	
Clindamycine	1800 mg/j	IV; per os; 6 ou 8 H	

La voie parentérale est indiquée, en première intention, en cas d'infection sévère, d'ischémie et d'atteinte ostéoarticulaire. Elle peut également être privilégiée en cas de recours à des antibiotiques non administrables par voie orale ou à très faible biodisponibilité. Enfin, l'état du patient peut être incompatible avec la voie orale, notamment en cas de vomissements ou de troubles de la conscience. Les formes légères à modérées pourraient être traitées en ambulatoire par voie orale à condition d'avoir un suivi médical rapproché.

L'adaptation de l'antibiothérapie probabiliste sera faite en fonction de l'évolution clinique et des résultats des cultures et des antibiogrammes. Une évaluation sera faite après 48 à 72 heures d'antibiothérapie.

L'équilibre optimal de la glycémie est absolument nécessaire en présence d'une infection clinique. L'objectif est d'obtenir une normalisation de la glycémie en recourant si nécessaire transitoirement à l'insulinothérapie. [32–33]

## II. Discussion des résultats

### 1. Données démographiques des patients

Dans notre étude, 69.2% des patients étaient des hommes avec un sex-ratio (H /F) de 2.23, ce qui concorde avec les résultats de Rabat [34], Algérie [35], Liban [36] et en Inde [37]. La prédominance masculine pourrait être expliquée par le fait que les femmes sont plus assidues et minutieuses dans les soins.

L'âge moyen de notre population était de 61.7ans, ce qui concorde avec les résultats des études menées en Algérie [35] , au Kuwait [38] et au Liban [36]. En effet, le risque de survenue et de surinfection des lésions trophiques du pied diabétique augmente avec l'âge.

## 2. Données microbiologiques

### 2.1. Profil bactériologique

Les exigences particulières des cultures en anaérobiose nous ont conduites à consacrer notre étude à l'isolement des germes aérobies strictes. Bien que les anaérobies strictes soient largement incriminées dans la surinfection du pied diabétique en particulier ischémié, elles restent cependant sensibles aux antibiotiques utilisés classiquement dans cette pathologie et donc en pratique leur isolement est peu utile en routine [34].

Dans notre étude, 72.9% des cultures étaient positives rejoignant les résultats de Shahrokh et al et Mehta VJ et al qui ont retrouvé respectivement 74% et 73% de prélèvements à culture positive [38, 39].

La quasi-majorité des cultures étaient monomicrobiennes (88.8%). Nos résultats sont similaires à ceux retrouvés par Junaid et al (73.43%) [37] et Anvarinejad et al (79%) [40]. Toutefois, il faut noter que la plupart des études effectuées sur ce sujet rapportent que l'infection du pied diabétique est polymicrobienne [34–36], [41–42].

Notre étude a montré la prédominance des BGN avec un taux d'isolement de 85,7%. La littérature médicale rapporte que les infections du pied diabétique sont dominées par les BGP avec en première position *Staphylococcus aureus* [34], [43–45]. Cette prédominance reste cependant non universelle puisque des études récentes, menées dans des pays d'Afrique et d'Asie, ont rapporté la prédominance des BGN dans les infections du pied diabétique [34–37], [41–42], confirmant ainsi nos résultats. Cette disparité géographique n'a pas encore d'explication claire. Elle serait liée à des facteurs environnementaux climatiques, à la prise préalable d'antibiotiques ou aux pratiques d'hygiène personnelle ou de chaussage. Des facteurs techniques de prélèvements ou de culture pourraient également être à l'origine de cette différence.

Parmi les BGN, *Escherichia coli* se plaçait en première ligne (31.25%), suivi du *Klebsiella pneumoniae* (15.81%), *Pseudomonas aeruginosa* (8.6%), *Enterobacter cloacae* (7.86%) et enfin *Acinetobacter baumannii* (3.36%). Nos résultats viennent corroborer à quelques différences près ceux de la littérature. En effet, dans l'étude de Jouhar et al, *Escherichia coli* était également la souche la plus isolée [36]. Gadepalli et al. a rapporté, quant à lui, dans son travail, une prédominance du *Proteus* sp. parmi les BGN isolés [46]. Par ailleurs, des taux plus élevés de *Pseudomonas aeruginosa* ont été rapportés dans plusieurs autres études [37], [39], [47].

Les CGP représentaient 14.3% dans notre étude, dominés par *Staphylococcus aureus* (11.6%) et *Enterococcus faecalis* (6.5%). *Staphylococcus aureus* était le germe le plus fréquemment isolé dans l'étude menée à Rabat et celle du Kuwait avec des pourcentages de 34% et 38.4% respectivement [34], [47].

Les souches de *Streptococcus spp* ont représenté dans notre étude 1.5 % des isolats. Ce faible taux est assez surprenant puisque les souches de *Streptococcus spp* sont reconnues parmi les principaux pathogènes de l'infection du pied diabétique [48].

## 2.2. Résistance bactérienne

Concernant les BGN, les souches d'entérobactéries isolées dans notre étude ont exprimé un taux de résistance élevé à l'ampicilline, l'amoxicilline-acide clavulanique et aux quinolones. L'imipénème et l'amikacine étaient les antibiotiques les plus actifs. Dans l'étude de Shanmugam et al. et Sivaraman et al., l'imipénème, l'amikacine et la pipéracilline-tazobactam étaient les antibiotiques les plus efficaces sur les entérobactéries. Ces bactéries ont exprimé un taux de résistance élevé à l'ampicilline, céfalotine et gentamycine [49-50].

Les entérobactéries productrices de BLSE ont représenté, dans notre étude, 16% de l'ensemble des entérobactéries isolées. Durgad et al ont retrouvé un taux similaire; 23% des entérobactéries isolées dans leur étude étaient productrices de BLSE [51]. Un taux plus élevé était rapporté dans l'étude de Jouhar et al [36].

Les souches productrices de carbapénémase représentaient 1.8% des entérobactéries (un cas d'*Escherichia coli* et deux cas de *Klebsiella pneumoniae*). Le même résultat a été retrouvé dans l'étude de Jouhar et al [36]. Ces bactéries sont impliquées dans les infections nosocomiales, elles possèdent un potentiel de résistance élevé lié à la multiplicité des mécanismes de résistance qu'elles développent.

Nos isolats de *Pseudomonas aeruginosa* étaient relativement sensibles aux différents antibiotiques utilisés. Nous avons relevé un taux de résistance de 8,5% à la ceftazidime, 30% à la ciprofloxacine et aucun cas de résistance à l'imipénème n'a été noté. Il s'agit donc en principe de souches sauvages extrahospitalières. Les souches de *Pseudomonas aeruginosa* multirésistantes sont isolées volontiers lors des reprises chirurgicales et lors des hospitalisations de longue durée. Leur émergence dans les prélèvements serait donc en rapport avec des erreurs de manipulations et/ou une contamination.

Les souches d'*Acinetobacter baumannii* isolées dans notre étude représentaient 3.36% de l'ensemble des isolats et étaient toutes multirésistantes. La résistance à l'imipénème était de 96.5% et à l'amikacine de 75%. Toutefois, toutes les souches isolées étaient sensibles à la colistine. Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'étude de Zemmouri et al et Akhi M. T et al avec un pourcentage de 3% et 4% respectivement [34], [43].

Notre étude a montré la présence quasi constante d'une pénicillinase chez les *Staphylococcus aureus* isolés (95%). La vancomycine et l'acide fusidique étaient les antibiotiques les plus actifs ; la vancomycine était active sur toutes les souches et l'acide fusidique était actif sur 92.8% des staphylocoques. Dans l'étude de Turhan et al, la vancomycine était active sur tous les CGP et l'acide fusidique était actif sur tous les staphylocoques, y compris les souches résistantes à la méticilline [51]. L'acide fusidique pourrait donc être une bonne alternative dans le traitement des infections du pied diabétique.

Dans notre étude, les SARM représentaient 14% des isolats de *Staphylococcus aureus*. Ce résultat est proche de celui rapporté dans l'étude menée en Algérie qui était de 18%[35]. Des taux plus élevés ont été retrouvés dans la littérature [38], [40], [43], [49]. A noter qu'aucune souche de staphylocoque à sensibilité diminuée aux glycopeptides n'a été isolée.

# CONCLUSION

Les infections du pied diabétique restent une complication redoutable du diabète. Elles constituent la principale cause d'hospitalisation des diabétiques et l'une des causes majeures d'amputation des membres inférieurs.

L'antibiothérapie optimale est l'un des éléments clés de la prise en charge. Elle nécessite une surveillance de l'épidémiologie bactérienne et une documentation précise de l'infection à l'aide de prélèvements bactériologiques de qualité.

Notre étude confirme la variabilité bactériologique au cours de l'infection du pied diabétique et met la lumière sur l'augmentation inquiétante de la fréquence de la résistance aux antibiotiques. L'émergence de bactéries multirésistantes est un problème mondial de santé publique. En absence de nouveaux agents antibactériens, ceci risque de conduire à des impasses thérapeutiques. La lutte contre ce phénomène nécessite une approche multidisciplinaire qui devrait intégrer la rationalisation de la prescription des antibiotiques et le respect strict des mesures d'hygiène.

Ainsi, la connaissance de la microbiologie de l'infection du pied diabétique reste primordiale puisqu'elle conditionne le choix d'une antibiothérapie ciblée et contribue à améliorer la qualité de la prise en charge, permettant de réduire la résistance aux antibiotiques et prévenir le patient du risque d'amputation.

# RESUMES

## Resume

### **Introduction**

Les infections du pied diabétique représentent un problème de santé publique au Maroc nécessitant une prise en charge multidisciplinaire. En effet, c'est une complication fréquente et redoutable du diabète avec de lourdes conséquences socio-économiques. Elles constituent un facteur de risque majeur d'amputation et reste parmi les principales causes d'hospitalisation des diabétiques.

### **Objectif**

Le but de notre travail était de dresser le profil bactériologique des infections du pied diabétique et de déterminer le profil de résistance des principales bactéries isolées.

### **Matériels et méthodes**

Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive menée au laboratoire de microbiologie du CHU Hassan II de Fès, sur une durée de 12 ans, allant de mars 2009 à mars 2021, réalisée à partir de prélèvements de pied diabétique infecté cliniquement. Pour chaque prélèvement, un examen direct puis une mise en culture sur milieux spéciaux ont été réalisés. L'identification des souches bactériennes a été basée sur leurs caractères cultureux et biochimiques (Galeries API) ou par identification automatisée sur Phoenix 100 de Becton Dickinson. L'antibiogramme a été réalisé par méthode de diffusion en milieu gélosé selon les recommandations du CA-SFM/EUCAST.

### **Résultats**

Durant la période d'étude, 517 prélèvements de pied diabétique infecté ont été reçus au laboratoire de microbiologie du CHU Hassan II de Fès dont 377 se sont avérés positifs, soit un pourcentage de 73%. L'âge moyen de nos patients était de 61,7 ans et le sex ratio hommes/femmes était de 2,23. 11,2% des cultures positives étaient polymicrobiennes.

Les taux d'isolement des bacilles Gram négatif et des cocci Gram positif étaient respectivement de 85,7% et 14,3%.

La répartition par espèces a montré la prédominance d'*Escherichia coli* qui représentait 31.25% des isolats, suivie de *Klebsiella pneumoniae* (15,81%), de *Staphylococcus aureus* (11,6%), de *Pseudomonas aeruginosa* (8,6%), d'*Enterobacter cloacae* (7,86%) puis d'*Enterococcus faecalis* (6,5%) et enfin d'*Acinetobacter baumannii* avec 3,36% des isolats.

Le profil de résistance aux antibiotiques a montré une résistance élevée des entérobactéries aux aminopénicillines et à l'association amoxicilline-acide clavulanique avec des pourcentages respectifs de 93% et 77%. Les entérobactéries productrices de BLSE représentaient 16% des cas et les celles productrices de carbapénémase 1.8% des cas. 95% des souches de *Staphylococcus aureus* présentaient une pénicillinase, 14% étaient résistantes à la méticilline et nous n'avons pas noté de résistance pour les glycopeptides.

### **Conclusion**

Notre étude témoigne de l'augmentation inquiétante de la résistance aux antibiotiques des infections du pied diabétique. Ceci impose une prescription rationnelle des antibiotiques, une amélioration de l'hygiène hospitalière ainsi qu'une surveillance continue de l'évolution de la résistance.

**Mots-clés** : Pied diabétique, infection, résistance bactérienne, antibiothérapie

## Abstract

### **Introduction**

Diabetic foot infections represent a public health problem in Morocco requiring multidisciplinary management. Indeed, it is a frequent and dreadful complication of diabetes with heavy socio-economic consequences. It is a major risk factor for amputation and remains one of the main causes of hospitalization of diabetics.

### **Objective**

The aim of our work was to establish the bacteriological profile of diabetic foot infections and to determine the resistance profile of the main bacteria isolated.

### **Materials and methods**

This was a retrospective descriptive study conducted in the microbiology laboratory of the Hassan II University Hospital of Fez, over a period of 12 years, from March 2009 to March 2021, using samples of clinically infected diabetic foot. For each sample, a direct examination and culture on special media were performed. The identification of bacterial strains was based on their cultural and biochemical characteristics (API Galleries) or by automated identification on Phoenix 100 from Becton Dickinson. The antibiogram was performed by agar diffusion method according to CA-SFM/EUCAST recommendations.

### **Results**

During the study period, 517 samples of infected diabetic foot were received at the microbiology laboratory of the Hassan II University Hospital of Fez, of which 377 were positive, i.e., a percentage of 73%. The average age of our patients was 61.7 years and the sex ratio of men to women was 2.23. 11.2% of positive cultures were polymicrobial.

The isolation rates of gram-negative bacilli and gram-positive cocci were 85.7% and 14.3%, respectively.

The distribution by species showed the predominance of *Escherichia coli* which represented 31.25% of the isolates, followed by *Klebsiella pneumoniae* (15.81%), *Staphylococcus aureus* (11.6%), *Pseudomonas aeruginosa* (8.6%), *Enterobacter cloacae* (7.86%), *Enterococcus faecalis* (6.5%) and finally *Acinetobacter baumannii* with 3.36% of isolates.

The antibiotic resistance profile showed a high level of resistance to aminopenicillins and to the combination of amoxicillin and clavulanic acid with respective percentages of 93% and 77%. ESBL-producing Enterobacteriaceae represented 16% of cases and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae 1.8% of cases. 95% of the *Staphylococcus aureus* strains were penicillinase resistant, 14% were meticillin resistant and we did not note any resistance to glycopeptides.

### Conclusion

Our study shows a worrying increase in antibiotic resistance in diabetic foot infections. This requires a rational prescription of antibiotics, an improvement of hospital hygiene and a continuous monitoring of the evolution of resistance.

**Key words:** Diabetic foot, infection, bacterial resistance, antibiotic therapy

# BIBLIOGRAPHIE

1. Lamchahab FZ, El Kihal N, Khoudri I, Chraibi A, Hassam B, Ait Ourhroui M.  
Factors influencing the awareness of diabetic foot risks.  
Annals of physical and rehabilitation medicine. Sep 2011;54(6):359–365.
2. International Working Group on the Diabetic Foot. Epidemiology of the diabetic foot.
3. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al.  
2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. Clinical infectious diseases. 2012;54(12):e132–e173.
4. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Mohler MJ, Wendel CS, Lipsky BA.  
Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. Diabetes care. Jun 2006;29(6):1288–1293.
5. Chidiac C, Bru J-P, Choutet P, et al.  
Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge du pied diabétique infecté.  
Médecine et maladies infectieuses. 2007;37:1–13.
6. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, et al.  
Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. Clinical Infectious Diseases. 2004;39(7):885–910.
7. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. The Lancet. 2005;366(9498):1736–1743.
8. Raymakers J, Houben A, HeydenJv, Tordoir J, Kitslaar P, Schaper N.  
The effect of diabetes and severe ischaemia on the penetration of ceftazidime into tissues of the limb. Diabetic medicine. 2001;18(3):229–234.
9. Senior C. Assessment of infection in diabetic foot ulcers.  
Journal of wound care. 2000;9(7):313–317.

10. Veves A, Falanga V, Armstrong DG, Sabolinski ML.  
Graftskin, a human skin equivalent, is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers a prospective randomized multicenter clinical trial.  
Diabetes care. 2001;24(2):290–295.
11. Malgrange D. Physiopathologie du pied diabétique. La revue de médecine interne.  
2008;29:S231–S237.
12. Cavanagh PR, Lipsky BA, Bradbury AW, Botek G. Treatment for diabetic foot ulcers.  
Lancet. Nov 12 2005;366(9498):1725–1735.
13. Edmonds M.  
Infection in the neuroischemic foot. The international journal of lower extremity wounds. 2005;4(3):145–153.
14. Eneroth M, Apelqvist J, Stenstrom A.  
Clinical characteristics and outcome in 223 diabetic patients with deep foot infections.  
Foot & ankle international. Nov 1997;18(11):716–722.
15. Eneroth M, Larsson J, Apelqvist J. Deep foot infections in patients with diabetes and foot ulcer: an entity with different characteristics, treatments, and prognosis.  
Journal of diabetes and its complications. Sep–Dec 1999;13(5–6):254–263.
16. Van GH. Le pied diabétique. Elsevier Masson; 2011.
17. Lipsky BA. Medical treatment of diabetic foot infections. Clinical infectious diseases.  
2004;39(Supplement 2):S104–S114.
18. Senneville E. Infection et pied diabétique. La Revue de médecine interne.  
2008;29:S243–S248.
19. Game F, Jeffcoate W. MRSA and osteomyelitis of the foot in diabetes.  
Diabetic Medicine. 2004;21(s4):16–19.
20. Gerding DN. Foot infections in diabetic patients: the role of anaerobes.

Clinical Infectious Diseases. 1995;20(Supplement 2):S283–S288.

21. Hartemann–Heurtier A, Marty L, Van GH, Grimaldi A.

Place de l'antibiothérapie dans le traitement du pied diabétique. 2008.

22. Hartemann-Heurtier A, Robert J, Jacqueminet S, et al.

Diabetic foot ulcer and multidrug-resistant organisms: risk factors and impact.

Diabetic Medicine. 2004;21(7):710–715.

23. Dortet L, Cuzon G, Nordmann P.

Note technique: Détection des souches d'entérobactéries productrices d'une carbapénèmase. Janvier; 2014.

24. Loan CA, Legout L, Assal M, Rohner P, Hoffmeyer P, Bernard L.

Infections sévères à Streptococcus agalactiae du pied diabétique: Rôle délétère du Streptococcus agalactiae?

La Presse Médicale. 2005;34(7):491–494.

25. Nordmann P, Poirel L.

Résistances aux antibiotiques émergentes et importantes chez les bactéries Gram négatif: épidémiologie, aspects théoriques et détection.

Maladies infectieuses. 2014;427(16):902–907.

26. Cunha BA. Antibiotic selection for diabetic foot infections: a review.

The Journal of foot and ankle surgery. 2000;39(4):253–257.

27. Edmonds M, Foster A. The use of antibiotics in the diabetic foot.

The American journal of surgery. 2004;187(5):S25–S28.

28. Clay PG, Graham MR, Lindsey CC, Lamp KC, Freeman C, Glaros A.

Clinical efficacy, tolerability, and cost savings associated with the use of open-label metronidazole plus ceftriaxone once daily compared with ticarcillin/clavulanate every

6 hours as empiric treatment for diabetic lower-extremity infections in older males.

- The American journal of geriatric pharmacotherapy. 2004;2(3):181–189.
29. Galperine T, Bernard L.  
Antibiothérapie des infections ostéo-articulaires de l'adulte.  
La Revue du praticien. 2007;57(9).
30. Hartemann–Heurtier A, Senneville E. Diabetic foot osteomyelitis.  
Diabetes & metabolism. 2008;34(2):87–95.
31. Lipsky BA, Armstrong DG, Citron DM, Tice AD, Morgenstern DE, Abramson MA.  
Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP):  
prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial.  
The Lancet. 2005;366(9498):1695–1703.
32. Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D, et al.  
Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients.  
Journal of Clinical Investigation. 2005;115(8):2277.
33. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al.  
Intensive insulin therapy in the medical ICU.  
New England Journal of Medicine. 2006;354(5):449.
34. A. Zemmouri *et al.*, « Profil bactériologique du pied diabétique et son impact sur le choix des antibiotiques », *Pan Afr. Med. J.*, vol. 20, n° 148, Art. n° 148, févr. 2015, doi: 10.11604/pamj.2015.20.148.5853.
35. B. Bouharkat, A. TirTouil, C. Mullié, N. Chelli, et B. Meddah, « Bacterial ecology and antibiotic resistance mechanisms of isolated resistant strains from diabetic foot infections in the north west of Algeria », *J. Diabetes Metab. Disord.*, vol. 19, n° 2, p. 1261-1271, déc. 2020, doi: 10.1007/s40200-020-00639-5.
36. L. Jouharet *et al.*, « Microbiological profile and antimicrobial resistance among diabetic foot infections in Lebanon », *Int. Wound J.*, vol. 17, n° 6, p. 1764-1773, déc. 2020, doi: 10.1111/iwj.13465.

37. M. Junaid, S. Singh, U. Farooq, S. R. Sharma, V. Sharma, et I. Ahmad, « Bacterial profile of diabetic foot infection in a tertiary care centre », *IP Int. J. Med. Microbiol. Trop. Dis.*, vol. 8, n° 1, p. 51-54, févr. 2022, doi: 10.18231/j.ijmmttd.2022.011.
38. S. Shahrokh, T. Aliye, M. Yazdi, M. Siavash, et A. Aminorroaya, « Bacterial Profile and Antimicrobial Resistance Patterns of Infected Diabetic Foot Ulcers in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cross-Sectional Studies », *Int. J. Low. Extrem. Wounds*, vol. 21, n° 4, p. 364-373, déc. 2022, doi: 10.1177/15347346211002715.
39. V. J. Mehta, K. M. Kikani, et S. J. Mehta, « Microbiological profile of diabetic foot ulcers and its antibiotic susceptibility pattern in a teaching hospital, Gujarat », *Int. J. Basic Clin. Pharmacol.*, vol. 3, n° 1, p. 92-95, 2014.
40. M. Anvarinejad *et al.*, « Isolation and Antibiotic Susceptibility of the Microorganisms Isolated from Diabetic Foot Infections in Nemazee Hospital, Southern Iran », *J. Pathog.*, vol. 2015, p. 328796, 2015, doi: 10.1155/2015/328796.
41. S. Saseedharan *et al.*, « Epidemiology of diabetic foot infections in a reference tertiary hospital in India », *Braz. J. Microbiol. Publ. Braz. Soc. Microbiol.*, vol. 49, n° 2, p. 401-406, 2018, doi: 10.1016/j.bjm.2017.09.003.
42. T. S. Murali *et al.*, « Characteristics of microbial drug resistance and its correlates in chronic diabetic foot ulcer infections », *J. Med. Microbiol.*, vol. 63, n° Pt 10, p. 1377-1385, oct. 2014, doi: 10.1099/jmm.0.076034-0.
43. M. T. Akhi *et al.*, « Bacterial etiology and antibiotic susceptibility pattern of diabetic foot infections in Tabriz, Iran », *GMS Hyg. Infect. Control*, vol. 10, p. Doc02, févr. 2015, doi: 10.3205/dgkh000245.
44. A. Dezfulian *et al.*, « Bacteriological Study of Diabetic Foot Infections in an Iranian Hospital », *Iran. Red Crescent Med. J.*, vol. 13, n° 8, p. 590-591, août 2011.

45. S. J. C. Daniel, E. Gowthami, et S. Sowmiya, « Isolation and identification of bacterial pathogens from wounds of diabetic patients », 2013.
46. R. Gadepalli, B. Dhawan, V. Sreenivas, A. Kapil, A. C. Ammini, et R. Chaudhry, « A clinico-microbiological study of diabetic foot ulcers in an Indian tertiary care hospital », *Diabetes Care*, vol. 29, n° 8, p. 1727-1732, août 2006, doi: 10.2337/dc06-0116.
47. A. Abdulrazak, Z. I. Bitar, A. A. Al-Shamali, et L. A. Mobasher, « Bacteriological study of diabetic foot infections », *J. Diabetes Complications*, vol. 19, n° 3, p. 138-141, 2005, doi: 10.1016/j.jdiacomp.2004.06.001.
48. N. Rao et B. A. Lipsky, « Optimising antimicrobial therapy in diabetic foot infections », *Drugs*, vol. 67, n° 2, p. 195-214, 2007, doi: 10.2165/00003495-200767020-00003.
49. S. Umadevi *et al.*, « Microbiological Study of Diabetic Foot Infections », *Indian J. Med. Spec.*, vol. 2, n° 1, févr. 2011, doi: 10.7713/ijms.2011.0004.
50. P. Shanmugam, J. M, et L. Susan S, « The bacteriology of diabetic foot ulcers, with a special reference to multidrug resistant strains », *J. Clin. Diagn. Res. JCDR*, vol. 7, n° 3, p. 441-445, mars 2013, doi: 10.7860/JCDR/2013/5091.2794.
51. V. Turhan *et al.*, « Increasing incidence of Gram-negative organisms in bacterial agents isolated from diabetic foot ulcers », *J. Infect. Dev. Ctries.*, vol. 7, n° 10, p. 707-712, oct. 2013, doi: 10.3855/jidc.2967.