



**HAL**  
open science

# Étude descriptive des patients diabétiques hospitalisés pour plaie de pieds au CHU de Bordeaux : lien infection-contrôle glycémique et devenir

Amélie Simoneau

► **To cite this version:**

Amélie Simoneau. Étude descriptive des patients diabétiques hospitalisés pour plaie de pieds au CHU de Bordeaux : lien infection-contrôle glycémique et devenir. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02558597

**HAL Id: dumas-02558597**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02558597>**

Submitted on 29 Apr 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE  
POUR L'OBTENTION DU  
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement  
Le 13 mars 2020

Par  
Amélie SIMONEAU  
Née le 08/07/1991 à Chartres

**Étude descriptive des patients diabétiques hospitalisés  
pour plaie de pieds au CHU de Bordeaux :  
Lien infection-contrôle glycémique et devenir**

**Directrice de Thèse**

Madame le Docteur Laurence Baillet-Blanco

**Membres du Jury**

Madame le Professeur Blandine Gatta-Chérifi  
Monsieur le Professeur Kamel Mohammedi  
Monsieur le Professeur Éric Ducasse  
Monsieur le Docteur Hervé Dutronc  
Monsieur le Professeur Vincent Rigalleau (Président)

**Rapporteur de Thèse**

Monsieur le Professeur Pierre Gourdy

# **REMERCIEMENTS**

**Aux membres du jury,**

**À Monsieur le Professeur Vincent Rigalleau,**

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse et de m'avoir accompagnée tout au long de mon internat. Ce fût un réel plaisir d'apprendre la diabétologie à vos côtés. Merci pour votre aide précieuse dans la réalisation de cette thèse et pour votre disponibilité. Soyez assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance.

**À Madame le Docteur Laurence Baillet-Blanco,**

Un immense merci Laurence, pour ton écoute, ta présence et tes encouragements bienveillants tout au long de ce travail. J'ai apprécié travailler avec toi en diabétologie, pour ta rigueur et ta franchise. Sois assurée de toute ma reconnaissance et de mon estime.

**À Monsieur le Professeur Pierre Gourdy,**

Je vous remercie d'avoir accepté d'être le rapporteur de ma thèse. C'est un honneur d'avoir pu bénéficier de votre avis éclairé sur ce travail. Recevez ici l'expression de mon plus profond respect.

**À Madame le Professeur Blandine Gatta-Chérifi,**

Je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse. Merci pour votre riche enseignement durant mon internat, particulièrement au cours de mon stage dans votre service. Ce fût un honneur d'apprendre l'endocrinologie et la nutrition à vos côtés. Soyez assurée de ma gratitude et de mon respect.

**À Monsieur le Professeur Kamel Mohammedi,**

Je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse. Je suis ravie d'avoir eu la possibilité de travailler à vos côtés et de profiter de votre savoir lors de mon dernier semestre d'internat. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail et de m'avoir communiqué avec enthousiasme votre passion pour la recherche scientifique.

Soyez assuré de mon admiration et de mon profond respect.

**À Monsieur le Professeur Éric Ducasse,**

Vous me faites l'honneur de participer au jury de ma thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail et d'apporter votre regard éclairé de chirurgien sur ce sujet.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon sincère respect.

**À Monsieur le Docteur Hervé Dutronc,**

Vous me faites l'honneur de participer au jury de ma thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail. C'est un honneur et un plaisir de bénéficier de votre avis et de votre savoir d'infectiologue sur ce sujet.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon sincère respect.

Je tiens également à remercier le **Docteur Caroline Caradu** pour sa relecture attentive de l'article et ses précieux conseils. Qu'elle soit assurée de ma reconnaissance et de ma gratitude.

## **À toutes les belles personnes rencontrées durant mon internat,**

À toutes les équipes médicales et paramédicales avec qui j'ai eu l'occasion de travailler : le service de médecine infectieuse d'Agen, les services de nutrition, d'endocrinologie et de diabétologie du CHU de Bordeaux, le service de cardiologie du Pr Douard, le service d'endocrinologie-pédiatrique du Pr Barat.

Un merci particulier aux chefs de clinique pour leur patience et leur aide pendant mes stages, merci à Marie, Céline, Thomas, Amandine, Magalie et Pauline.

À tous mes co-internes, avec qui se fût un plaisir de partager des moments, au travail ou en dehors. Merci à Nina et Clémentine pour nos premiers pas en diabétologie, merci à Stéphane pour nos fous rires, merci à Marie pour ton grain de folie, merci à Marine pour ton écoute, merci à Marie pour ta douceur, merci à Mia pour ta rigueur, merci à Sylvain pour ta petite tête en l'air, merci à Chloé, Clarisse, Bleuette et Mathilde pour leur soutien dans un passage plus difficile.

Et merci à tous les autres de la « team » d'endocrinologie !

À tous les « pruneaux chauds », l'internat n'aurait pas été le même sans ce premier semestre à Agen. Merci à Yann, Mathou, Aude, Chanchan, Marion, Caro, Camille, Mathieu, Amandine, Adrien, Flo, Alex... et tous les autres.

## **À ma famille,**

À mes parents, merci pour tout votre amour, pour les bons repas du Dimanche, pour votre soutien pendant ces longues années d'études. Je vous aime tout simplement.

À ma petite Chloé, merci pour nos bêtises d'enfance et nos confidences d'adultes. Merci pour ton aide pour « pimper » ma présentation. Je tiens à toi.

À mes cousins, merci pour nos repas en famille et nos week-ends de retrouvailles.

À ma Mamie, je te dédie ce travail. J'espère que tu aurais été fière de moi en ce jour particulier, j'aurais aimé t'avoir à mes côtés. Tu me manques.

À ma belle-famille, merci de m'avoir accueillie parmi vous avec tant d'affection.

### **À mes amis,**

À Malvi, merci d'être présente depuis le lycée, d'avoir compris certaines de mes absences pendant ces années d'étude prenantes. Merci de me faire sortir du monde scientifique avec ta rêverie littéraire.

À Marine, pour nos années d'externat pendant lesquelles on ne s'est pas beaucoup quittées. Nous sommes désormais un peu plus éloignées mais la distance ne change rien à notre amitié.

À Fel, pour les sous colles et tes explications un peu « flutées », pour la surenchère de blagues, pour ta présence dans les moments plus difficiles.

À Paul, Benji, Aurel et Papy, pour nos soirées, nos vacances et votre don de réussir à me faire perdre patience de temps en temps...

### **À Séverine,**

Merci pour ta relecture. Depuis la berceuse au son de l'hymne du PSG quelques années sont passées, merci d'être là aujourd'hui.

### **À Julien,**

Merci de partager ma vie dans les bons et les moins bons moments. Merci pour ton éternel optimisme et ton soutien. À tous les beaux projets qui nous unissent, avec tout mon amour.

# TABLES DES MATIÈRES

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>8</b>
<b>I. RAPPELS DE CONNAISSANCES</b> .....	<b>9</b>
A. PLAIES DE PIEDS DIABETIQUES .....	9
1. <i>Épidémiologie et retentissement économique</i> .....	9
2. <i>Physiopathologie et facteurs de risque</i> .....	11
3. <i>Histoire naturelle</i> .....	14
B. PLAIES DE PIEDS DIABETIQUES INFECTEES .....	16
1. <i>Épidémiologie</i> .....	16
2. <i>Physiopathologie et facteurs de risque</i> .....	16
3. <i>Diagnostic</i> .....	17
4. <i>Cas particulier de l'infection ostéo-articulaire</i> .....	21
C. CONTROLE GLYCEMIQUE ET INFECTION DE PIEDS DIABETIQUES.....	22
<b>II. OBJECTIF DE L'ÉTUDE</b> .....	<b>24</b>
<b>III. ARTICLE ORIGINAL</b> .....	<b>25</b>
<b>IV. DISCUSSION</b> .....	<b>37</b>
<b>V. RÉSULTATS COMPLÉMENTAIRES</b> .....	<b>42</b>
<b>VI. BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>48</b>

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

ADA : American Diabetes Association

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

AVC : Accident vasculaire cérébral

CHU : Centre hospitalier universitaire

CRP : C-réactive protéine

DT1 : Diabète de type 1

DT2 : Diabète de type 2

FDG-TEP scan : Tomographie d'émission de positons au 18FDG couplée à un scanner

FID : Fédération Internationale du Diabète

HbA1c : Hémoglobine glyquée

IDM : Infarctus du myocarde

IPD : Infection de pied diabétique

IPS: Index de pression systolique

IWGDF: International Working Group on the Diabetic Foot

NFS : Numération formule sanguine

NP : Neuropathie périphérique

PCT : Procalcitonine

PNN : Polynucléaire neutrophile

SRIS : Syndrome de réponse inflammatoire systémique

UPD : Ulcération de pied diabétique

VS : Vitesse de sédimentation

VPT : Seuil de perception vibratoire (Vibration Perception Threshold)



## INTRODUCTION

Le diabète peut être considéré comme une épidémie mondiale. Selon les dernières estimations, environ 463 millions de personnes, soit 9,3 % de la population adulte mondiale, en seraient atteints. Ces chiffres tendent à augmenter rapidement dans les années à venir (1). En France, en 2016, plus de 3,3 millions de personnes étaient traitées pour un diabète, soit 5% de la population (2).

Les plaies de pieds sont une des complications du diabète les plus fréquentes. On estime qu'une personne diabétique sur quatre développera une plaie de pieds dans sa vie (3). Celles-ci ont un impact important en termes de morbi-mortalité et de coût pour la société, principalement du fait d'une augmentation du nombre d'hospitalisations et d'amputations (4).

Le développement d'une infection, chez un patient avec une plaie de pieds est un élément clé dans la mauvaise évolution de cette plaie (4).

Certains facteurs prédisposant à une infection de plaie de pieds sont bien connus, comme la profondeur de la plaie, une plaie ancienne ou récurrente, une origine traumatique de la plaie ou encore un antécédent d'amputation ou la présence d'une artériopathie (5,6). Le rôle de l'équilibre glycémique est moins clair.

Alors que l'hyperglycémie chronique augmente le risque d'infections toutes causes chez les patients diabétiques (7), son rôle dans la survenue d'une infection une fois la plaie installée est moins évidente. En effet, dans certaines études, l'hémoglobine glyquée (HbA1c) n'a pas été retrouvée comme facteur de risque d'infection chez des sujets avec plaie de pieds (6,8).

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer le niveau de contrôle glycémique initial, reflété par l'HbA1c, en fonction de la présence ou non d'une infection, chez des patients diabétiques hospitalisés pour plaie de pieds. Nous avons également apprécié leur devenir à court et à long terme, selon qu'ils soient infectés ou non.

L'objectif secondaire était d'évaluer le devenir à long terme de ces patients, en termes de récurrence ou de mortalité.

# I. RAPPELS DE CONNAISSANCES

## A. Plaies de pieds diabétiques

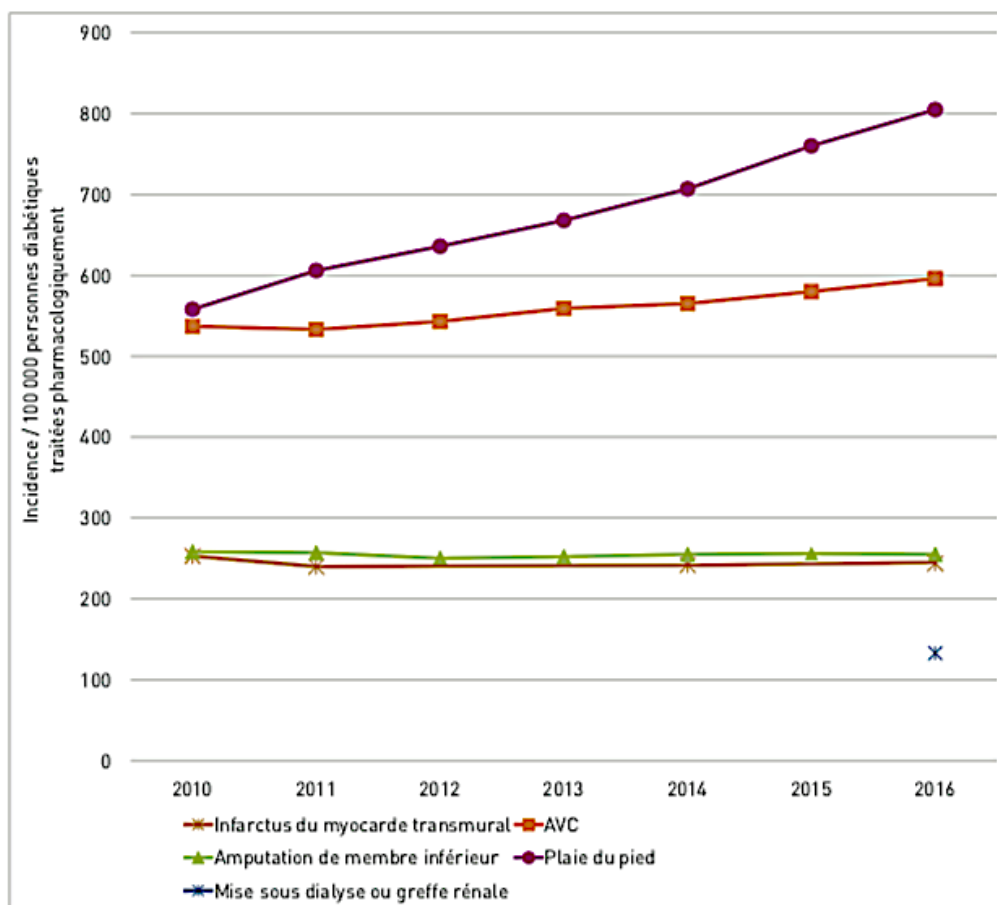
### 1. *Épidémiologie et retentissement économique*

Le pied diabétique est un réel enjeu de santé publique. Il s'agit de la complication la plus fréquente chez les patients diabétiques.

Selon les données de la Fédération Internationale du Diabète (FID) en 2019, 40 à 60 millions de personnes diabétiques seraient atteintes d'une complication au niveau des pieds, avec une incidence annuelle estimée à 2%. La prévalence mondiale des complications de pieds diabétiques est hétérogène, allant de 3% en Océanie jusqu'à 13% en Amérique du Nord. Elle est en moyenne de 6.4%, à travers le Monde (1).

Elle touche préférentiellement les hommes atteints de diabète de type 2 (DT2). Il s'agit souvent de sujets fragiles, avec plusieurs comorbidités, dont le diabète est ancien et compliqué (9).

En France, les estimations les plus récentes font état d'une prévalence de 5,6% en moyenne (9). En 2016, 805/ 100 000 personnes traitées pharmacologiquement pour un diabète ont été hospitalisées pour une plaie de pieds, soit environ 26 700 personnes. Ce qui est supérieur au nombre de diabétiques hospitalisés pour infarctus du myocarde (IDM) ou accident vasculaire cérébral (AVC) sur la même période. Entre 2010 et 2016, alors que le taux d'incidence des hospitalisations pour IDM ou amputations des membres inférieurs est resté stable, celui des hospitalisations pour plaie de pieds a augmenté (figure 1) (2).



Champ: France entière hors Mayotte / Source: SNDS-PMSI/DCIR ; exploitation Santé publique France

Figure 1 : évolution de l'incidence des hospitalisations pour complications liées au diabète en France entre 2010 et 2016 (2)

Par ailleurs, les observations épidémiologiques révèlent une large disparité territoriale, et socio-économique de l'incidence des complications du diabète. Les hospitalisations pour plaie de pieds sont particulièrement fréquentes dans les Hauts-de-France et chez les personnes les plus défavorisées (2).

Les complications liées aux plaies de pieds diabétiques ont donc également un impact majeur en ce qui concerne les coûts de santé. Les dépenses de santé pour les complications de pieds diabétiques dépassent celles de nombreux cancers (10). Douze à quinze pourcent des ressources pour le diabète sont utilisées pour les problèmes de pieds (11). Le coût des soins pour les sujets ayant un ulcère de pieds est 5,4 fois plus élevé dans l'année suivant le premier épisode et 2,8 fois plus élevé dans la deuxième année, par rapport à une personne diabétique sans plaie de pieds (12).

En Europe, sur les bases de l'étude prospective EURODIALE, le coût de la prise en charge globale pour une plaie de pieds était estimé à 10 000 euros en 2005. Celui-ci était proportionnel à la gravité de la plaie, pouvant aller jusqu'à 17 000 euros, en cas de plaie ischémique et infectée (13).

## 2. *Physiopathologie et facteurs de risque*

L'apparition d'une plaie de pieds est la conséquence de plusieurs mécanismes intrinsèques et extrinsèques (figure 2) (14).

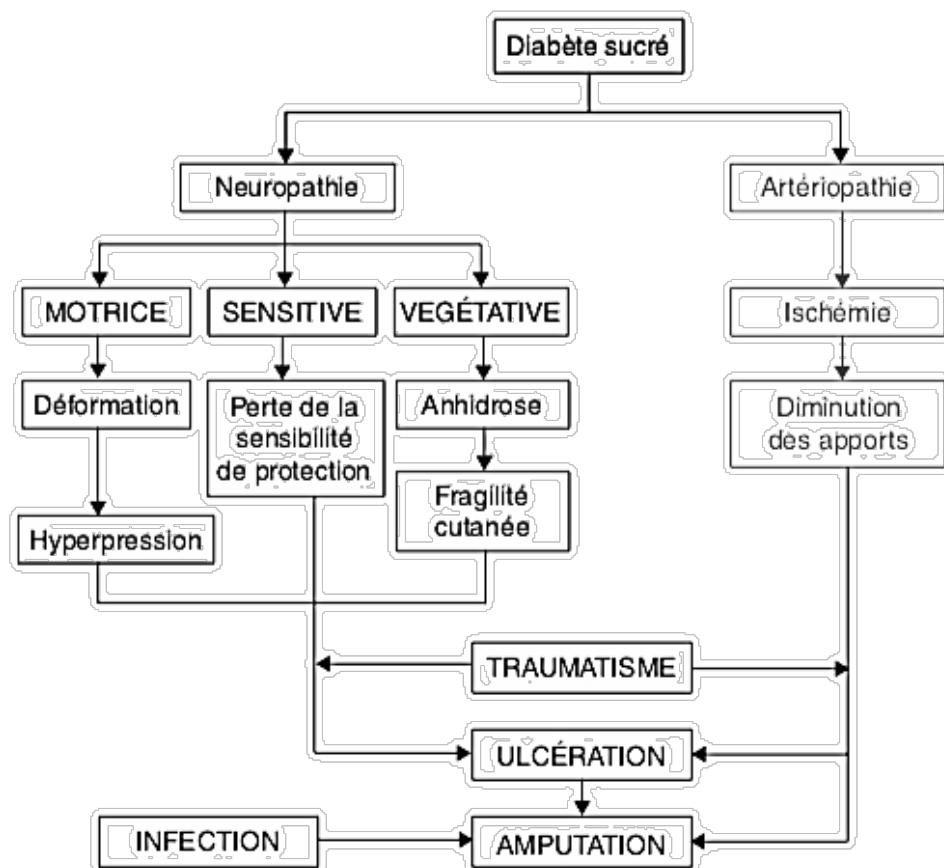


Figure 2 : mécanismes physiopathologiques de l'ulcération de pied, selon le référentiel de bonnes pratiques de la SFD paramédical (14)

Plusieurs mécanismes intrinsèques sont impliqués dans la formation d'une ulcération de pied diabétique (UPD). Les trois principaux sont la neuropathie périphérique (NP), l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) et la déformation ostéo-articulaire.

La NP, conséquence de l'hyperglycémie chronique, est un des éléments clés à l'origine des UPD (15,16). Sa prévalence est d'environ 30% et peut atteindre 50% après 15 ans de diabète (11). La neuropathie peut être sensitive, motrice ou autonome.

L'atteinte sensitive peut entraîner à la fois un trouble de la sensibilité au toucher, à la chaleur ou vibratoire. Celle-ci, débutant au niveau des pieds, est à l'origine de la disparition du signal d'alerte qu'est la douleur. Étant donné qu'elle est très souvent totalement asymptomatique, elle peut être diagnostiquée tardivement, parfois seulement au stade d'ulcération (17).

L'atteinte motrice entraîne des modifications structurelles du pied secondaires à la perte de fonction de certains muscles intrinsèques (muscles interosseux et lombricaux) et la modification des amplitudes articulaires. Elle est donc à l'origine de l'apparition ou de l'aggravation de déformations du pied (18).

Enfin, l'atteinte du système végétatif autonome favorise la sécheresse cutanée et le développement de l'hyperkératose. Ces facteurs diminuent les défenses mécaniques de la barrière cutanée et donc par conséquent favorisent la survenue des plaies (16).

L'AOMI joue un rôle important sur le devenir des plaies de pieds, en retardant la cicatrisation et favorisant l'amputation (19), mais elle participe également à la formation des ulcérations. L'AOMI isolée est rarement en cause, mais survient le plus souvent en association avec la NP. Dans l'étude européenne, EURODIALE, il a été estimé que 50% des patients consultant pour une plaie de pieds avaient une AOMI associée à la NP (20). L'AOMI est souvent sous diagnostiquée ou à un stade plus tardif en cas de NP associée, car les symptômes douloureux évocateurs, comme la claudication intermittente, peuvent manquer (21). L'atteinte vasculaire chez les sujets diabétiques a la particularité d'être plus distale, souvent multi segmentaire et bilatérale (22). La diminution des apports vasculaires au niveau des membres inférieurs entraîne donc une fragilité cutanée, favorisant le développement de plaies. Ainsi, le risque relatif d'ulcération est de 1.25 chez des sujets diabétiques avec un indice de pression systolique cheville/bras (IPS) <0.9, en comparaison à ceux ayant un IPS normal (18). Cela reflète l'importance de l'AOMI dans la survenue des plaies de pieds, même si les résultats de l'IPS sont à interpréter avec prudence chez les sujets diabétiques en raison de la forte prévalence de la médiacalcosse, pouvant en surestimer les valeurs (23).

Comme évoqué précédemment, les déformations osseuses et la diminution des amplitudes articulaires sur un pied ayant perdu sa sensibilité est également un facteur clé dans la formation d'ulcère. Les déformations les plus souvent observées sont les orteils en marteaux ou en griffes, un pied hyper creux, un hallux rigidus (arthrose au niveau interphalangien proximal ou métatarso-phalangien), un hallux valgus...

Celles-ci sont à l'origine d'une modification des pressions plantaires, avec des zones d'hyperpression plantaire responsables de compressions/cisaillements à l'origine de la plaie (11,24). L'identification de ces zones à risque jouera un rôle majeur dans la prévention des plaies de pieds (figure 3) (22).

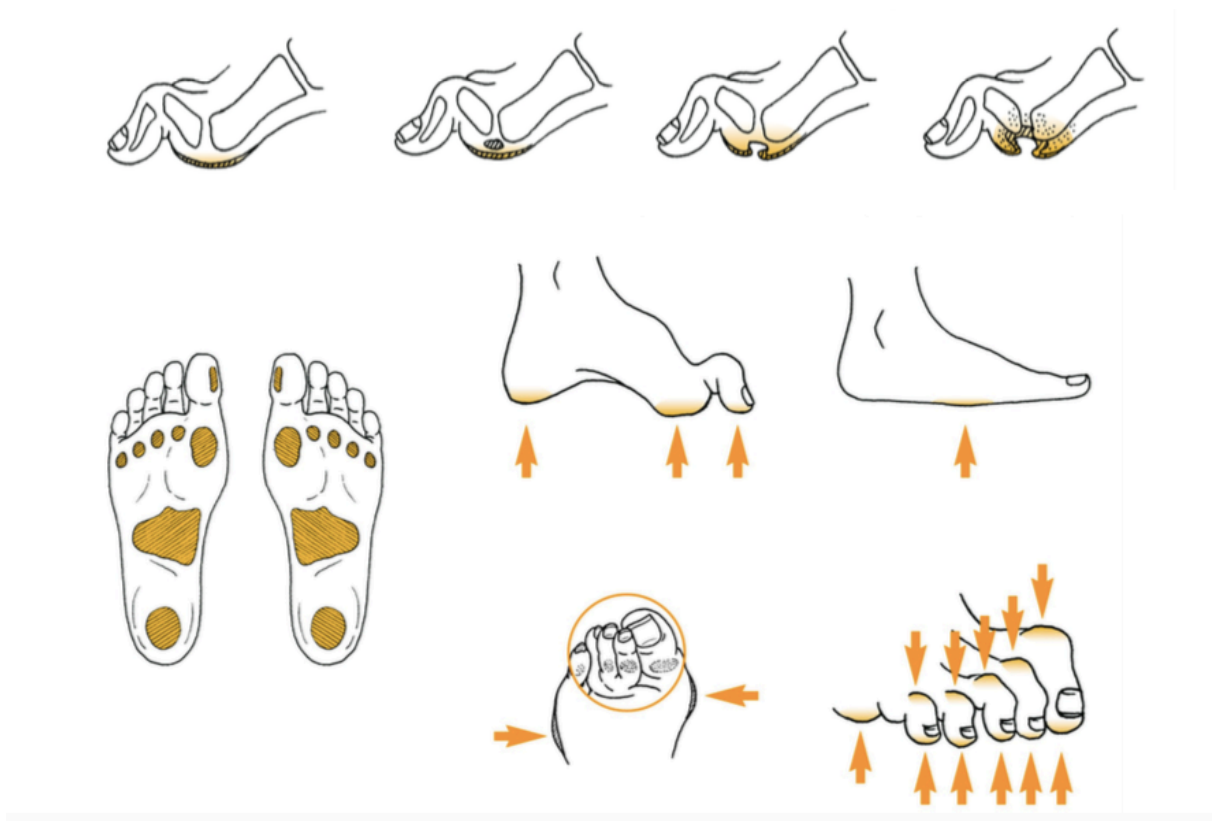


Figure 3 : mécanismes et zones à risque d'ulcérations, d'après les recommandations IWGDF 2019 (18)

En complément de ces mécanismes intrinsèques, un traumatisme extérieur minime est souvent le facteur déclenchant de l'ulcération. Dans l'étude de Reiber et al, la triade neuropathie, déformation du pied et traumatisme mineur était présente chez 63% des patients développant une plaie de pieds (25). Parmi les traumatismes les plus fréquemment retrouvés on peut citer un chaussage inadapté, la marche pieds-nus, les soins d'autopédicurie, les agressions thermiques ou chimiques...

La sensibilisation du patient aux situations à risque de plaie est donc essentielle pour les prévenir.

D'autres facteurs de risque de plaie de pieds ont été décrits tels qu'un antécédent de plaie et/ou d'amputation, le tabagisme, une anomalie visuelle, la durée du diabète ou un mauvais contrôle glycémique (26,27).

Le dépistage et la prise en charge précoce de ces différents facteurs intrinsèques et extrinsèques sont importants pour éviter l'apparition d'une plaie de pieds (18,22,26). En effet, une fois la plaie installée, son évolution peut être compliquée.

### 3. *Histoire naturelle*

En l'absence de prise en charge adéquate, l'évolution naturelle des plaies de pieds diabétiques est sombre.

Plus de la moitié des plaies de pieds s'infectent (28). L'infection conditionne en grande partie le mauvais pronostic des plaies de pieds. Elle est un facteur de risque de retard de cicatrisation, d'hospitalisations et d'amputations. Nous reviendrons plus en détails sur ce point dans un chapitre dédié.

Indépendamment de l'infection, le taux d'amputations en cas de plaie de pieds est élevé estimé autour de 20 à 30% selon les études (29–33). Quarante-cinq pourcent des amputations réalisées chez les personnes diabétiques sont secondaires à une plaie de pieds (9). Dans le monde, selon les données de la FID, une amputation secondaire au diabète est réalisée toutes les 30 secondes (1). Les amputations sont responsables d'une altération de la qualité de

vie, d'une perte d'autonomie et d'une diminution de l'espérance de vie (31). La mortalité après une amputation relative au diabète est estimée à 70% à 5 ans (3).

Un des principaux problèmes des plaies de pieds chez les personnes diabétiques est la chronicisation de la plaie avec de nombreuses récurrences. La qualité de vie est particulièrement altérée chez ces sujets. Chez 239 patients diabétiques avec ulcères de pieds, la qualité de vie était associée à la sévérité et au nombre de plaies de pieds, en lien avec la perte des activités de loisir et les contraintes liées au traitement (34). Malgré l'obtention d'une cicatrisation après une prise en charge adaptée, la récurrence est fréquente. En effet, 40% des patients auront une récurrence dans l'année, 60% dans les 3 ans et 65% dans les 5 ans suivant la cicatrisation (3). Ainsi il est important de considérer les patients plutôt en rémission que définitivement guéris une fois la cicatrisation obtenue. Plusieurs facteurs sont impliqués dans la récurrence, à savoir la sévérité de la neuropathie, la présence d'une artériopathie, des antécédents de plaies et/ou d'amputations, la localisation plantaire de la plaie (3,35,36).

Enfin, l'espérance de vie est réduite chez les sujets diabétiques avec plaie de pieds. Le risque de décès à 5 ans est 3 fois plus élevé par rapport à des personnes diabétiques sans plaie de pieds (37). Dans certaines études avec un suivi prolongé, le taux de mortalité des patients avec plaie de pieds est estimé autour de 50% à 5 ans (30–32,37), ce qui est supérieur à celui de certains cancers (38). Une étude française récente est plus optimiste, rapportant un taux de mortalité à 5 ans de 35% (39). Les causes de décès sont dominées par les décès d'origine cardio-vasculaire ou rénale (37).

Malgré tout, avec une prise en charge multidisciplinaire adaptée, la cicatrisation est possible. Dans l'étude EURODIALE, évaluant la prise en charge de 1088 plaies de pieds diabétiques dans 14 centres européens de référence, le taux de cicatrisation à 1 an était de 77%. Il atteignait 84% chez les sujets sans AOMI. De manière comparable, une étude récente, menée dans un centre de référence français, retrouvait un taux de cicatrisation de 67% à 1 an, malgré des plaies initialement plus sévères que dans l'étude EURODIALE, en majorité ischémiques et infectées (11,40).

Ces résultats illustrent l'importance d'une prise en charge des plaies de pieds dans des centres spécialisés, comme le recommande l'Association Américaine du Diabète (ADA) (26).



## B. Plaies de pieds diabétiques infectées

L'infection est définie par une invasion tissulaire avec multiplication de micro-organismes entraînant des dégâts tissulaires avec ou sans réponse inflammatoire de l'organisme. Dans le cas du pied diabétique, elle est en général secondaire à une plaie cutanée. L'infection doit bien être distinguée de la colonisation bactérienne, qui est un phénomène physiologique (22,41).

### 1. *Épidémiologie*

D'une manière générale, les sujets diabétiques sont plus à risque d'être infectés que la population générale. Ceci est particulièrement vrai pour les infections de pieds (42), avec comme évoqué précédemment le développement d'une infection chez plus de la moitié des patients avec une plaie de pieds (28).

Le taux d'infections nécessitant une hospitalisation est 4 fois plus important chez les sujets diabétiques. Entre 2010 et 2015, aux USA, le taux d'infections des plaies de pieds nécessitant une hospitalisation, a eu tendance à augmenter chez les sujets diabétiques, alors qu'il était plutôt en diminution dans la population générale (43).

L'infection de la plaie entraîne des difficultés supplémentaires, avec un risque majoré de retard de cicatrisation et d'amputation. Dans une large étude prospective incluant des patients diabétiques avec plaies de pieds infectées, le taux de cicatrisation à un an était seulement de 46%, tandis que 17% avaient nécessité une amputation (44). Les patients avec une plaie de pieds infectée ont 150 fois plus de risque d'amputation que des patients diabétiques sans infection de pieds (5).

### 2. *Physiopathologie et facteurs de risque*

L'infection de pied diabétique (IPD) survient le plus souvent sur une plaie. La plupart des IPD sont superficielles initialement, mais la progression des microorganismes vers les tissus sous-cutanés (fascia, tendons, muscles, os et articulations) peut se faire rapidement. L'anatomie du pied, divisée en plusieurs loges communicantes, peut expliquer la diffusion rapide du phénomène infectieux (22,41).

La chronicité de la plaie joue un rôle important dans le développement d'une infection. L'hypoxie, fréquente dans les ulcérations chroniques, crée des conditions optimales à la prolifération microbienne, en favorisant la mort cellulaire et la nécrose tissulaire. Chez 1 666 patients diabétiques, suivis en moyenne pendant 2 ans, le risque d'infection était 4 fois plus important si la plaie était présente depuis plus d'un mois (5).

Le rôle de l'hyperglycémie chronique dans la survenue des IPD est discutée (22,41). Ce point sera développé dans un chapitre dédié.

D'autres mécanismes sont bien reconnus comme facteurs de risque d'infection.

La neuropathie joue un rôle important, en partie du fait de l'absence de mise en décharge en lien avec l'indolence de la plaie (6,8). L'atteinte artérielle, par la diminution de l'afflux sanguin au site de la plaie et donc des facteurs impliqués dans la lutte contre l'infection, favorise aussi l'infection (5,6,41). Les antécédents de plaies et/ou d'amputations, la profondeur de la plaie, l'étiologie traumatique de la plaie ont également été décrits comme facteurs de risque (5,6,8,28).

Une fois l'infection installée certains facteurs aggravent le pronostic de cicatrisation des plaies de pieds infectées, tels que le non-respect de la décharge, l'AOMI, et l'insuffisance rénale terminale (26,41).

### 3. *Diagnostic*

#### a) Clinique

Le diagnostic d'infection est avant tout clinique comme en témoigne la définition de l'ADA et du consensus international sur le pied diabétique (IWGDF). Il repose sur la présence d'au moins deux signes cliniques parmi les suivants : une tuméfaction ou une induration locale, un érythème périlésionnel, une sensibilité ou une douleur locale et la présence de pus. Des signes comme un tissu friable, un décollement profond ou une odeur nauséabonde sont aussi en faveur d'infection. Ces signes peuvent être diminués ou absents chez les sujets diabétiques, avec une neuropathie ou une artériopathie sous-jacente, parfois source de retard diagnostic (22,26,41).

## b) Paraclinique

### 1) Biologie

L'intérêt des examens biologiques standards, comme le taux de polynucléaires neutrophiles (PNN), la C-réactive protéine (CRP), la vitesse de sédimentation (VS) ou la procalcitonine (PCT) en cas d'IPD est discuté. Ces examens peuvent avoir un intérêt pour apprécier la sévérité de la plaie ou l'évolution de l'infection après antibiothérapie.

L'IWGDF recommande un dosage des marqueurs sériques inflammatoires en cas de suspicion d'IPD mais seulement en cas de signes cliniques douteux ou ininterprétables (22).

La réalisation d'hémocultures est recommandée en cas de manifestations systémiques d'infection (41).

En pratique, un dosage de la numération formule sanguine (NFS) et de la CRP est le plus souvent réalisé.

### 2) Prélèvements locaux

Les prélèvements locaux à visée d'identification microbiologique ne doivent pas être réalisés devant toute plaie de pieds, mais doivent être systématiques en cas d'infection établie. L'écouvillonnage superficiel est facile d'utilisation mais n'est pas recommandé en raison du risque important de contamination par la flore commensale.

On préférera donc réaliser un curetage-écouvillonnage profond de la plaie ou une biopsie tissulaire qui ont une meilleure sensibilité et spécificité pour identifier l'agent causal. L'aspiration à l'aiguille fine peut avoir un intérêt en cas de plaie collectée (22,26,41).

Pour la bonne interprétation des résultats microbiologiques, le respect du délai et des conditions de transport est primordial.

### 3) Imagerie

Les examens complémentaires auront pour principal objectif de rechercher une ostéite sous-jacente en cas de suspicion clinique et les facteurs aggravants d'infection, notamment une AOMI.

Une radiographie standard est recommandée en première intention pour rechercher la présence d'un corps étranger, de gaz tissulaires ou des signes d'atteinte osseuse (22,26).

Une échographie doppler artérielle sera systématiquement réalisée en cas d'IPD, pour dépister une AOMI sous-jacente pouvant nécessiter une revascularisation (41).

#### c) Stades de sévérité de l'infection

Le stade de sévérité de l'infection doit systématiquement être évalué d'après la classification IWGDF/IDSA, publiée pour la première fois en 2004, et récemment revue dans les recommandations de l'IWGDF (22). Elle décrit 4 stades allant de l'absence d'infection à l'infection sévère. Les critères définissant ces différents stades sont détaillés dans le tableau 1, ci-dessous.

Celle-ci est simple d'utilisation, basée sur l'examen clinique et des résultats biologiques et radiologiques faits en pratique courante. Elle a été validée par plusieurs études (45).

Le principal changement dans la classification IWGDF/IDSA en 2019, est la distinction de la présence ou non d'une infection ostéo-articulaire, en ajoutant « O » après le numéro de grade 3 ou 4 (tableau 1).

<b>Classification IWGDF</b>	<b>Critères diagnostiques</b>
<b>1 : non infecté</b>	Pas de symptôme, ni de signe d'infection (locaux ou systémiques)
<b>2 : infection légère</b>	<p>Au moins deux des critères suivants sont présents :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Induration ou tuméfaction locale</li> <li>• Érythème périlésionnel &gt; 0,5 cm*</li> <li>• Sensibilité ou douleur locale</li> <li>• Chaleur locale</li> <li>• Émission purulente</li> </ul> <p>Sans autres causes de réaction inflammatoire cutanée (traumatisme, goutte, pied de Charcot aigu, fracture, thrombose, insuffisance veineuse ...)</p> <p>Absence de signes systémiques d'infection (cf ci-dessous) et</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atteinte de la peau ou du tissu sous-cutané et</li> <li>• Érythème &lt; 2 cm ** autour de la plaie</li> </ul>
<b>3 : infection modérée</b>	<p>Absence de signes systémiques d'infection (cf ci-dessous) et</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atteinte de structures plus profondes que la peau et le tissu sous cutané (tendon, muscle, os et articulations) et /ou</li> <li>• Érythème ≥ 2 cm** autour de la plaie</li> </ul>
<b>4 : infection sévère</b>	<p>Toute infection de pied avec des signes du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS), avec au moins 2 signes parmi :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Température &gt; 38° ou &lt; 36°C</li> <li>• Fréquence cardiaque &gt; 90 battements/minutes</li> <li>• Fréquence respiratoire &gt; 20 cycles/min ou PaCO<sub>2</sub> &lt;4,3 kPa (32 mmHg)</li> <li>• Leucocytose &gt; 12000 ou &lt; 4000/mm<sup>3</sup> ou &gt; 10% de formes immatures</li> </ul>
<b>Ajouter « O » après 3 ou 4</b>	Infection atteignant l'os

Tableau 1 : classification pour définir la présence et la sévérité d'une infection de pied diabétique selon l'IWGDF (16).

\* infection se réfère à n'importe quelle partie du pied et pas seulement de la plaie.

\*\* dans n'importe quelle direction, depuis le bord de la plaie

#### 4. *Cas particulier de l'infection ostéo-articulaire*

L'atteinte osseuse est fréquente chez les sujets diabétiques, présente dans 30 à 80% des cas (41).

Sa présence conditionne en grande partie le devenir des patients avec plaie de pieds infectée. En effet, elle allonge la durée d'hospitalisation et d'antibiothérapie, elle augmente le risque d'amputation ou de récurrence et retarde la cicatrisation (46). Certains facteurs comme la profondeur de la plaie, un antécédent de plaie de pieds ou encore la présence de plaies multiples favorisent la survenue d'une infection ostéo-articulaire (47).

Certains éléments cliniques sont évocateurs d'infection ostéo-articulaire (22,41) :

- Un contact osseux au stylet
- Une exposition osseuse
- Un aspect d'orteil « en saucisse », rouge et œdématié
- Une mobilité anormale d'un orteil.

Il est important d'évoquer la présence d'une infection osseuse sous-jacente devant toute plaie résistante au traitement initial malgré une prise en charge optimale et un apport artériel correct.

Sur le plan biologique, le marqueur le plus discriminant pour le diagnostic d'infection osseuse est l'augmentation de la VS (>70 mm/h) alors que le taux de PNN a peu d'intérêt dans cette situation (22,48).

Sur le plan des examens d'imagerie, la radiographie standard devra être réalisée en première intention, en raison de son accessibilité et de son moindre coût. Néanmoins sa négativité n'élimine pas le diagnostic car les signes évocateurs d'ostéite (réaction périostée, ostéolyse...) peuvent manquer à un stade précoce (22,26,41).

D'autres examens peuvent donc être envisagés, comme le scanner, l'IRM, la scintigraphie osseuse (au Technétium ou aux polynucléaires marqués) ou la tomographie d'émission de positons au 18FDG couplée à un scanner (FDG-TEP scan). Dans une méta-analyse récente comparant IRM, scintigraphie et FDG-TEP scan, la sensibilité de l'ensemble des tests était de

89-93%, tandis que la spécificité était de 75% pour l'IRM et la scintigraphie et de 92% pour la FDG-TEP scan (49). Dans les dernières recommandations de l'IWGDF, ces examens ne sont recommandés qu'en cas de doute diagnostique (clinique ou radiologique) (22).

La biopsie osseuse est la méthode de référence pour le diagnostic bactériologique de l'ostéite. Elle peut être réalisée au bloc opératoire ou par ponction transcutanée, au moyen d'un trocart de biopsie ostéo-médullaire, avec passage en peau saine (22,26,41). En théorie, celle-ci devrait être réalisée devant toute suspicion d'ostéite mais en pratique elle n'est pas systématiquement réalisée du fait de sa difficulté d'obtention. Néanmoins, il sera important de réaliser une biopsie en cas de difficulté d'identification de l'agent pathogène ou bien de sa sensibilité aux antibiotiques (antibiothérapie préalable, contamination polymicrobienne sur les prélèvements tissulaires ...) (22).

Après un traitement apparemment bien conduit, l'infection ostéo-articulaire récidive chez environ 1/3 des patients, souvent plusieurs mois après la cicatrisation. C'est pourquoi, il est prudent de considérer les patients plutôt en « rémission » que « guéris », dans l'année qui suit la fin du traitement d'une infection ostéo-articulaire (26).

### C. Contrôle glycémique et infection de pieds diabétiques

Un mauvais contrôle glycémique expose au risque de survenue d'une plaie de pieds chez les sujets diabétiques, avec un risque multiplié par trois dans certaines études (50). Une fois la plaie installée, le rôle de l'hyperglycémie chronique dans le développement d'une infection est moins clair.

De façon générale, les patients diabétiques avec un mauvais contrôle glycémique sont plus à risque d'avoir une infection, que ceux ayant un meilleur contrôle glycémique. D'après une revue de la littérature récente, le risque d'infection serait augmenté de 1,5 à 3,5 en cas de mauvais contrôle glycémique (HbA1c >7-8%) (51). Plus le déséquilibre glycémique est marqué, plus ce risque augmente, avec un risque majeur en cas d'HbA1c > 11% (7). Concernant les infections ostéo-articulaires, il est estimé que la moitié de celles-ci pourraient être attribuées à un mauvais contrôle glycémique (7).

Puisque la majorité des infections ostéo-articulaires surviennent sur une plaie de pieds, cela laisse sous-entendre qu'un mauvais contrôle glycémique chez un patient avec plaie de pieds favorise le développement d'une infection.

Pourtant cela n'est pas si évident dans les études consacrées à évaluer les facteurs de risque d'infection chez des patients avec plaie de pieds. Dans une large étude de cohorte prospective, il a été retrouvé plusieurs facteurs de risque d'infection, comme la profondeur de la plaie, sa chronicité ou récurrence ou encore la présence d'une artériopathie, mais l'équilibre glycémique n'a pas été évalué (5). Peters et al, dans une étude cas-contrôle, n'ont pas retrouvé l'HbA1c élevée (>9%) comme facteur de risque d'infection de plaies de pieds (6). De la même façon l'HbA1c n'était pas associée à la survenue d'une infection chez 853 sujets présentant une plaie de pieds dans l'étude de Jia et al (8).

Ainsi, les sujets diabétiques ayant un mauvais contrôle glycémique sont plus à risque d'infection de façon globale, mais cela semble moins évident chez les patients ayant une plaie de pieds.



## **II. OBJECTIF DE L'ÉTUDE**

L'objectif principal était d'évaluer le contrôle glycémique initial, estimé par l'HbA1c selon la présence ou non d'une infection, chez des patients hospitalisés pour plaie de pieds. Nous avons également apprécié leur devenir à court et à long terme, selon qu'ils soient infectés ou non.

L'objectif secondaire était d'évaluer le devenir à long terme de ces patients, en termes de récurrence ou de mortalité.

### III. ARTICLE ORIGINAL

#### People hospitalized for diabetic foot ulcer: is a poor glycemic control associated with local infection?

Journal:	<i>Diabetes/Metabolism Research and Reviews</i>
Manuscript ID	Draft
Wiley - Manuscript type:	Research Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Simoneau, Amélie; University Hospital Centre Bordeaux, Endocrinology-Nutrition Rigalleau, Vincent; Inserm, U1219 - Bordeaux Population Health Research Center, F-33000 Bordeaux, France, ; University of Bordeaux, Mohammedi, Kamel; Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux Monlun, Marie; Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux Foussard, Ninon; Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux Rojubally, Saad; University Hospital Centre Bordeaux Ducasse, Eric; Hospital Tripode—Pellegrin, Caradu, Caroline; University Hospital Centre Bordeaux, Vascular surgery Blanco, Laurence; CHU de Bordeaux, Department of Nutrition-Diabetology, Bordeaux, F-33000, France
Keyword primary:	Diabetic Foot Ulcer, Infection, Glucose control
Abstract:	<p><b>Introduction</b> Poor glycemic control favors infections in diabetic subjects, but whether hyperglycaemia favors diabetic foot infections that complicate Diabetic Foot Ulcer (DFU) remains to be ascertained. Our study aimed to search whether baseline HbA1c differed according to the presence of infection in subjects hospitalized for DFU.</p> <p><b>Methods</b> We compared the characteristics and outcomes of patients who were admitted in our ward from 2011 to 2014 for a DFU, according to the presence of infection, based on their clinical characteristics: purulence, erythema, pain, tenderness, warmth and/or induration.</p> <p><b>Results</b> One hundred and forty-three subjects were admitted for a DFU. They were mainly men (72.9%), 64±11 years old, mainly Type 2 (78.8%) with 20±13 years diabetes duration. Most ulcers were unique (67.8%), located on the toes (56.3%), their duration before admission was 38 days (14-90). During follow-up (26 months (10-54)), 94 subjects had a recurrent DFU (65.7%) and 15 subjects died (11.7%), their initial HbA1c did not differ significantly from that of others. Ninety subjects (62.9%) had infected ulcers, including 54 osteomyelitis (37.8%). As compared to non-infected DFUs, infected DFUs led to a</p>
	<p>doubled hospital stay (<math>p &lt; 0.001</math>), double-time to healing (<math>p &lt; 0.05</math>), twice the rates of readmissions (<math>p &lt; 0.05</math>), and more lower-limb revascularization procedures (<math>p &lt; 0.001</math>) and amputations (<math>p &lt; 0.001</math>). HbA1c levels were significantly higher for patients with infected DFUs (<math>8.8 \pm 1.9\%</math> vs <math>8.1 \pm 1.8\%</math>, <math>p &lt; 0.05</math>), and remained as such after adjustment for age, gender, and peripheral arterial disease (OR: 1.296, 95%CI: 1.045-1.608).</p> <p><b>Conclusion</b> Infection is critical for the short-term prognosis of DFU and relates to glucose control.</p>

## INTRODUCTION

Diabetic Foot Ulcer (DFU) is an important complication of diabetes, that exposes patients to high risks of lower-extremity amputation and predicts a significant reduction of life expectancy (1). The economic burden of DFU is considerable, mainly due to the cost of admissions for infected DFU and amputations (2).

Poor long-term glucose control increases the risk of DFU (3) and amputations (4) in subjects with diabetes. In a systematic review and meta-analysis including nine randomized controlled trials (RCTs), the rates of amputations were reduced by -35% by prior intensive glucose control (5). However, the benefit of glucose control is not certain once the foot is open. A meta-analysis of RCTs published 20 years ago failed to relate baseline HbA1c to wound healing (6). Later attempts to relate HbA1c to healing have provided conflicting results (7–9).

Infection critically complicates DFU, increasing the risk for hospitalization and amputation by more than 55 and 150-fold respectively (10). Rates of infections are 2-3 times higher among subjects with poorly controlled diabetes compared to those with optimal glycemic control ( $\text{HbA1c} \geq 6$  and  $<7\%$ ) (11). Whether hyperglycaemia favors diabetic foot infections seems plausible, because rates of skin, bone, and joint infections were higher in patients with poor glycemic control in this large study (11). However, this can not be considered certain. Some studies on infected diabetic foot reported a relationship between the type of wound (ancient, recurrent or multiple, promoting infection) and peripheral arterial disease (PAD), but did not examine the relationship with HbA1c (8,10), while two studies did not detect a relationship between HbA1c and infection among subjects with DFUs (12,13).

Our study aimed to search whether baseline HbA1c differed according to the presence of infection in subjects hospitalized for DFUs in our diabetology ward.

## **METHODS**

### **Study design and population**

We retrospectively analyzed variables in subjects hospitalized for DFU in the University Hospital of Bordeaux between 2011 and 2014. We included patients with type 1 (T1D) or type 2 diabetes (T2D), aged  $\geq 18$  years, hospitalized for single or multiple DFUs, with diabetic peripheral neuropathy (DPN) and a follow-up  $\geq 3$  months (three patients who died before 3 months were included). For patients with multiple ulcers, only the largest or most clinically significant was considered as the index ulcer. DPN was defined as the loss of protective sensation with either the inability to detect the 10g Semmes-Weinstein monofilament, a vibration perception threshold (VPT) level  $> 25$  V (14), or a painless wound.

### **Data collection**

#### Patients and DFU characteristics

The variables included demographic data, medical, diabetes and foot disease histories. We reported the DFU characteristics in the first visit: wound site, unique or multiple ulcers, patients report of wound duration (in days). Wounds were graded using University Texas Classification (UTC), which includes four grades of depth and four stages of comorbidity (including infected and/or ischemic status) (15).

We defined foot infection according to the International Working Group on the Diabetic Foot classification system (IWGDF), as at least two clinical signs or symptoms of infection in or around the DFU including purulence, erythema, pain, tenderness, warmth and/or induration and bone infection as visible or palpable bone or bony abnormalities on radiography and/or magnetic perform imaging (MRI) and/or scintigraphy.

Finally, we classified PAD as clinical PAD in case of abolition of at least one of peripheral pulses (dorsalis pedis or posterior tibial).

## Outcome data

We reported outcomes relating to the index ulcer, until the last visit up to August 2018.

We registered the initial hospital stay duration (in days) and the number of new hospitalizations during follow-up. We reported whether the ulcer healed or not and if so, the time to healing (in weeks). Healing was defined as complete epithelialization without amputation. Time to healing was calculated from the date of the first attendance to the precise date of healing without amputation, if known, or to the date at which the foot ulcer was first confirmed as healed during follow-up. Lower extremity revascularizations (lower extremity arterial by-pass surgery or angioplasty) and amputations (minor or major amputations) were also registered.

## **Statistical Analyses**

The results are expressed as means  $\pm$  standard deviation (SD), median (IQR) for continuous variables, and n (%) for categorical variables.

The comparison of variables was performed with a Chi<sup>2</sup> test for categorical variables and with ANOVA (with Bonferroni correction) and unpaired Student's T-tests for continuous variables. We performed a binary logistic regression analysis to test for independent risk factors. All variables with  $p < 0.15$  were included in binary logistic regression. The significance level was set at  $p \leq 0.05$ . All statistical analyses were conducted using SPSS software and Prism.

## RESULTS

### Characteristics of participants at baseline

We included 143 subjects hospitalized for a DFU with a median duration of follow-up of 26 months (10-54). The characteristics of the participants are reported in Table 1. They were mainly men (72.9%), with a mean age of  $64 \pm 11$  years, a majority of T2D (78.8%), with a diabetes duration of  $20 \pm 13$  years and a mean HbA1c level of  $8.6 \pm 1.9\%$  and a median HbA1c level of 8.1 % (5.3-15.7).

Half of them had a history of DFU and/or lower-extremity minor or major amputations (47.6%). Most DFUs were unique (67.8%), located on the toes (56.3%) or metatarsal heads (25.9%), with a median duration between estimated ulcer onset and first assessment of 38 days (14-90).

### Variables associated with infection

Ninety subjects were infected (62.9%), with higher C-reactive protein (CRP) levels compared to non-infected subjects ( $16.6$  (5.2-68.8) vs  $5.5$  ng/ml (2.5-12.1),  $p < 0.001$ ), including 54 osteomyelitis (37.8%). Compared to non-infected patients, there were more men (75.6 vs 58.5%,  $p = 0.03$ ) and the HbA1c levels were higher ( $8.8 \pm 1.9$  vs  $8.1 \pm 1.8$  %,  $p < 0.05$ ). Age, diabetes duration, history of DFU and/or amputation, body mass index (BMI) or presence of a PAD status did not differ significantly between the two groups (Table 2).

The association between HbA1c and infection remained significant after adjustment for age, gender and clinical PAD (OR: 1.296 95%CI: 1.045-1.608,  $p = 0.02$ ).

Among subjects with a correct glycaemic control (HbA1c  $\leq 8\%$ ), there were significantly more subjects with PAD in infected subjects compared with non-infected ones (60.5% vs 36.4% respectively,  $p = 0.04$ ), while among subjects with a poor glycaemic control (HbA1c  $> 8\%$ ), there was no significant difference (36.5% vs 30% respectively,  $p > 0.05$ ).

## **Variables associated with outcome**

A second HbA1c was measured at a mean of  $5\pm 3$  months in 108 patients and decreased from  $8.7\pm 2.0$  to  $7.4\pm 1.4\%$  ( $p<0.001$ ).

Subjects with infected DFUs presented with longer initial hospital stay (21 (11-34) vs 11 (6-14) days,  $p<0.001$ ), longer time to healing (17 (9-31) vs 9 (5-22) weeks,  $p=0.02$ ) and more readmissions (33.3 vs 17%,  $p=0.03$ ), compared to non-infected subjects (Table 2).

Subjects with osteomyelitis had a longer initial stay compared to those with skin infection alone (26 (17-43) vs 17 (10-29) days,  $p<0.01$ ) but there was no significant difference in terms of time to healing or readmission.

Infected subjects required more lower-limb revascularization procedures (38.9% vs 13.2%,  $p<0.001$ ) and amputations (36.7% vs 1.9%,  $p<0.001$ ). The rate of revascularizations and amputations was higher in subjects with osteomyelitis compared to skin infections, respectively 50.9% vs 22.2% and 56.6% vs 8.3% ( $p<0.001$  for both).

During long-term follow-up, 94 subjects had a DFU recurrence (65.7%), including 31.2% on the same site and 15 subjects died (11.7%). The subjects who died during follow-up did not differ significantly from the ones who lived in terms of age, gender or HbA1c level. They had higher BMIs ( $34.4\pm 10$  vs  $29.5\pm 6$  kg/m<sup>2</sup>,  $p=0.01$ ) and a trend to more clinical PAD (60.0 vs 39.8%,  $p=0.17$ ).

## DISCUSSION

To our knowledge, our study is the first to report a higher HbA1c level for subjects with infected DFUs as compared to non-infected DFUs.

The association between infected DFUs and a high HbA1c level was independent of confounding variables including age, gender, and PAD, with a 30% increased risk of infection for each +1% of HbA1c. Moreover, PAD was shown to be a risk factor for DFU infection, as already reported in the literature (10,12). Indeed, for our best controlled patients (HbA1c  $\leq$  8%), the infection was related to PAD, twice as frequently among subjects with an infected DFU compared to non-infected subjects.

The infection rate was similar to that found in other studies, between 40 and 75% for infection (10,13,17,18), and 20-47% for osteomyelitis (10,19,20). In line with previous reports (10,19,20), these infections were associated with poor short-term prognosis, including longer initial hospital stay and time to healing, higher new hospitalization rates, and more minor or major amputations (8).

HbA1c level was higher for subjects with infected DFUs compared to non-infected DFUs, which reflects exposure to higher glucose levels during the last three months. Most of the infections involved the skin and soft tissues, which are usually rapidly progressive, and the DFU onset was located 38 days before admission, so it seems unlikely that these recent infections could explain a higher HbA1c level, and it is plausible that the chronic exposure to hyperglycaemia favored the development of infection. As such, the poor glycemic control of our patients at admission (HbA1c:  $8.6 \pm 1.9\%$ ), was similar to that of prior reports (13,17,19,20).

In subjects with diabetes, the link between hyperglycaemia and the risk of infection is well established. In a large cohort, poorly controlled subjects (HbA1c  $\geq$  11%) had fivefold more hospitalizations for infection than subjects without diabetes, whereas well-controlled patients (HbA1c: 6-7%) had only 1.5 times more hospitalizations (11), especially for bone and joint infections. Many of these infections presumably complicated foot ulcers, but this localization was not mentioned in the analysis (11). Previous studies specifically focusing on DFU infection did not relate it to glucose control (10,12,13). Indeed, HbA1c levels were not reported as an independent risk factor for foot infections in one major prospective study (10). Moreover, a case-control study by Peters *et al.* did not show poor glycemic control as a risk factor for infected DFU, however, the control group was constituted by poorly controlled



diabetes in subjects without a DFU (12). In the same spirit, a more recent prospective study from Jia *et al.* including 853 patients with uninfected DFU did not show HbA1c as a risk factor for developing an infection, however, HbA1c was reported only for 25% of participants (13). Interestingly, the participants with peripheral neuropathy had an unexpected higher risk of infection that may relate to their higher HbA1c level (8.7%).

Chronic hyperglycemic states have adverse effects on several types of immune cells, such as the reduction of phagocytic functions of monocytes or inhibition of complement effects (21), promoting infection development. Glucose control may reduce infection risk (21). In short-term, a strict glycemic control with a peri or postoperative insulin infusion protocol decreased the incidence of in-hospital postoperative infection in patients undergoing lower extremity arterial by-pass surgery (22) or cardiac surgical procedure (23).

Hence, glucose control could be optimized in patients with DFUs. HbA1c decreased from  $8.7 \pm 2.0$  to  $7.4 \pm 1.4\%$ , in 108 of our patients, at  $5 \pm 3$  months, with optimal diabetes management (therapeutic education, treatment scale-up with insulin therapy if needed). Whether the correction of hyperglycaemia may help to resolve the infection of DFUs remains to be determined. In a recent long-term prospective study, baseline HbA1c levels were not related to wound healing (9). Poorly controlled patients ( $\text{HbA1c} \geq 7.5\%$ ) who reduced their HbA1c had almost doubled healing rates compared to those who did not, even though this difference did not reach statistical significance ( $p=0.09$ ) (9). Indeed, intensive glucose control also helps to improve skin microcirculation and reduce the incidence of ischemic foot ulcers (24). Paradoxically, better healing rates were observed in patients with better glycemic control at baseline ( $\text{HbA1c} < 7.5\%$ ) who later increased their HbA1c (9). This suggests that glucose control should be personalized for patients with DFUs, and we suggest that the most ambitious goals may concern poorly controlled subjects with infected DFUs. Further investigations are required to explore this hypothesis.

Our study is limited by its retrospective design and the low number of participants. Nonetheless, we were able to detect a relationship between HbA1c and infection. We feel that this relationship has probably been neglected and that studying more patients will be necessary to detect a relationship between glycemic control and osteomyelitis, amputations, or recurrence if it exists.

In conclusion, our work confirms that infection is a cornerstone for the short-term poor outcomes of DFUs, with a longer initial hospital stay, more rehospitalizations, and amputations and that these infections are related to poor glucose control. Whether the correction of hyperglycaemia may improve the outcome once the foot is open remains to be determined.

## References

1. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. Ingelfinger JR, editor. *N Engl J Med*. 2017 Jun 15;376(24):2367–75.
2. Hicks CW, Selvarajah S, Mathioudakis N, Sherman RL, Hines KF, Black JH, et al. Burden of Infected Diabetic Foot Ulcers on Hospital Admissions and Costs. *Ann Vasc Surg*. 2016 May;33:149–58.
3. Al-Rubeaan K, Al Derwish M, Ouizi S, Youssef AM, Subhani SN, Ibrahim HM, et al. Diabetic Foot Complications and Their Risk Factors from a Large Retrospective Cohort Study. Santanelli, di Pompeo d' Illasi F, editor. *PLOS ONE*. 2015 May 6;10(5):e0124446.
4. Adler AI, Erqou S, Lima TAS, Robinson AHN. Association between glycated haemoglobin and the risk of lower extremity amputation in patients with diabetes mellitus—review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2010 May;53(5):840–9.
5. Hasan R, Firwana B, Elraiyah T, Domecq JP, Prutsky G, Nabhan M, et al. A systematic review and meta-analysis of glycemic control for the prevention of diabetic foot syndrome. *J Vasc Surg*. 2016 Feb;63(2):22S-28S.e2.
6. Margolis DJ, Kantor J, Santanna J, Strom BL, Berlin JA. Risk Factors for Delayed Healing of Neuropathic Diabetic Foot Ulcers: A Pooled Analysis. *Arch Dermatol* [Internet]. 2000 Dec 1 [cited 2019 Jan 7];136(12). Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.136.12.1531>
7. Christman AL, Selvin E, Margolis DJ, Lazarus GS, Garza LA. Hemoglobin A1c Predicts Healing Rate in Diabetic Wounds. *J Invest Dermatol*. 2011 Oct;131(10):2121–7.
8. Ndosu M, Wright-Hughes A, Brown S, Backhouse M, Lipsky BA, Bhogal M, et al. Prognosis of the infected diabetic foot ulcer: a 12-month prospective observational study. *Diabet Med*. 2018 Jan;35(1):78–88.
9. Fesseha BK, Abularrage CJ, Hines KF, Sherman R, Frost P, Langan S, et al. Association of Hemoglobin A1c and Wound Healing in Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care*. 2018 Jul;41(7):1478–85.
10. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Mohler MJ, Wendel CS, Lipsky BA. Risk Factors for Foot Infections in Individuals With Diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Jun 1;29(6):1288–93.
11. Critchley JA, Carey IM, Harris T, DeWilde S, Hosking FJ, Cook DG. Glycemic Control and Risk of Infections Among People With Type 1 or Type 2 Diabetes in a Large Primary Care Cohort Study. *Diabetes Care*. 2018;41(10):2127–35.
12. Peters EJG, Lavery LA, Armstrong DG. Diabetic lower extremity infection. *J Diabetes Complications*. 2005 Mar;19(2):107–12.

13. Jia L, Parker CN, Parker TJ, Kinnear EM, Derhy PH, Alvarado AM, et al. Incidence and risk factors for developing infection in patients presenting with uninfected diabetic foot ulcers. *PLoS ONE* [Internet]. 2017 May 17 [cited 2018 Dec 12];12(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5435321/>
14. Young MJ, Breddy JL, Veves A, Boulton AJM. The Prediction of Diabetic Neuropathic Foot Ulceration Using Vibration Perception Thresholds: A prospective study. *Diabetes Care*. 1994 Jun 1;17(6):557–60.
15. 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 1;21(5):855–9.
16. Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJG, Lipsky BA. Validation of the Infectious Diseases Society of America's Diabetic Foot Infection Classification System. *Clin Infect Dis*. 2007 Feb 15;44(4):562–5.
17. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia*. 2007 Jan;50(1):18–25.
18. Monami M, Longo R, Desideri CM, Masotti G, Marchionni N, Mannucci E. The diabetic person beyond a foot ulcer: healing, recurrence, and depressive symptoms. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2008 Apr;98(2):130–6.
19. Richard J-L, Lavigne J-P, Got I, Hartemann A, Malgrange D, Tsirtsikolou D, et al. Management of patients hospitalized for diabetic foot infection: Results of the French OPIDIA study. *Diabetes Metab*. 2011 Jun;37(3):208–15.
20. Hartemann-Heurtier A, Van GH, Danan JP, Koskas F, Jacqueminet S, Golmard JL, et al. Outcome of severe diabetic foot ulcers after standardised management in a specialised unit. *Diabetes Metab*. 2002;28:8.
21. Pearson-Stuttard J, Blundell S, Harris T, Cook DG, Critchley J. Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Feb;4(2):148–58.
22. Hirashima F, Patel RB, Adams JE, Bertges DJ, Callas PW, Steinthorsson G, et al. Use of a postoperative insulin protocol decreases wound infection in diabetics undergoing lower extremity bypass. *J Vasc Surg*. 2012 Aug;56(2):396-402.e4.
23. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg*. 1999 Feb;67(2):352–60.
24. Rathsman B, Jensen-Urstad K, Nyström T. Intensified insulin treatment is associated with improvement in skin microcirculation and ischaemic foot ulcer in patients with type 1 diabetes mellitus: a long-term follow-up study. *Diabetologia*. 2014 Aug;57(8):1703–10.

## Variables

<b><u>Patients baseline characteristics</u></b>	
Age (years)	64± 11
Women (%)	27.1
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30±7
Smoking (%)	28
Type 2 diabetes (%)	78.8
Diabetes duration (years)	20±13
HbA1c (%)	8.6±1.9
Retinopathy (%)	63
DKD (%)	47
Macro-angiopathy (%)	35
<b><u>DFU baseline characteristics</u></b>	
Previous history of DFU or/and amputation (%)	47.6
Ulcer duration before first visit (days)	38 (14-90)
Unique DFU (%)	67.8
DFU site (%)	
Toes	56.3
MTP	25.9
Heel	11.9
Lateral foot	5.9
Charcot foot (%)	9.1
Clinical PAD (%)	42
UTC Stage (%)	
A	32.9
B	31.6
C	6.9
D	28.6

**Table 1: Patients and DFU baseline characteristics (n=143)**

Parameters are expressed as mean ± SD and median (IQR) for ulcer duration before first visit (days)

Abbreviations and definitions:

BMI: Body Mass Index, HbA1c: glycated hemoglobin

DKD: Decline Kidney Disease defined as estimated glomerular filtration rate (eGFR) according to CKD-EPI equation ≤ 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> and/or albumin/creatinine ratio (ACR) > 30 mg/g

Macro-angiopathy defined as history of myocardial infarction, stroke, gangrene, or a revascularization procedure for coronary, carotid or lower limb arteries.

DFU: Diabetic Foot Ulcer

MTP: Metatarso Phalangeal Joint

PAD: Peripheral Arterial Disease

UTC: University Texas Classification

	Non-infected	Infected	p
<b>N</b>	<b>53</b>	<b>90</b>	
<b><u>Baseline characteristics</u></b>			
Age (years)	64±12	64±11	NS
Women (%)	41.5	24.4	<b>0.03</b>
Type 2 diabetes (%)	77.4	86.7	0.15
Diabetes duration (years)	19±10	20±14	NS
HbA1c (%)	8.1±1.8	8.8±1.9	<b>0.048</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29±6	30±7	NS
Previous history of DFU and/or amputation (%)	54.7	43.3	0.18
VPT (V)	29±10	32±13	NS
Clinical PAD (%)	34.0	46.7	0.13
CRP (ng/ml)	5.5 (2.5-12.1)	16.6 (5.2-68.8)	<b>&lt;0.001</b>
<b><u>Follow-up</u></b>			
Follow-up duration (months)	35 (14-62)	25 (8-53)	0.11
Initial hospital stay (days)	11 (6-14)	21 (11-34)	<b>&lt;0.001</b>
Time to healing (weeks)	9 (5-22)	17 (9-31)	<b>0.02</b>
New hospitalization (%)	17	33	<b>0.03</b>
Recurrences (%)	62.3	67.4	NS
Healing without amputation (%)	97.7	60.7	<b>&lt;0.001</b>
Revascularizations (%)	13.2	38.9	<b>0.001</b>
Amputations (%)	1.9	36.7	<b>&lt;0.001</b>

**Table 2: Comparison between infected and non-infected subjects, according to baseline characteristics and follow-up data.**

Parameters are expressed as mean ± SD except for data regarding CRP, follow-up duration, initial hospital stay and time to heal which are reported as median (IQR)

Comparisons between groups were performed using ANOVA tests, Student's T test or Chi-2 testes.

Abbreviations: BMI: Body Mass Index, DFU: Diabetic Foot Ulcer, NS: Non-significant

PAD: Peripheral Arterial Disease, VPT: Vibration Perception Threshold

## IV. DISCUSSION

Un nombre important de patients diabétiques hospitalisés pour plaie de pieds au centre hospitalier universitaire (CHU) de Bordeaux présentaient une infection à l'admission (62,9%), dont plus d'un tiers avaient une infection ostéo-articulaire (37,8%). Ces résultats sont concordants avec les études précédentes, puisque le taux de plaies infectées retrouvé était de 40 à 75 % (5,8,20,59), dont 20 à 47% infections ostéo-articulaires (5,60,61).

Nos résultats confirment que le pronostic à court terme des sujets hospitalisés pour plaie de pieds est en grande partie conditionné par la présence d'une infection (5,60,61). Les sujets infectés avaient une durée d'hospitalisation initiale, une durée de cicatrisation et un nombre de ré-hospitalisations, deux fois plus importants que ceux ne présentant pas d'infection. La durée de séjour initial des patients avec IPD, en médiane de 3 semaines, était identique à celle d'autres centres de référence français (60,61). D'autre part, le recours à une amputation était 20 fois plus fréquent en cas d'IPD : 36,9% des patients infectés ont été amputés contre seulement 1,9% en l'absence d'infection. La majorité de ces amputations était liée à la présence d'une infection ostéo-articulaire : 56,6% des patients amputés avaient une infection ostéo-articulaire alors qu'ils étaient seulement 8,3% à avoir uniquement une infection cutanée. De la même manière, dans l'étude prospective de Lavery et al, les patients avec une infection ostéo-articulaire avaient 22 fois plus de risque d'amputation que les patients présentant uniquement une infection cutanée (47).

Nos patients, principalement diabétiques de type 2, avaient un diabète déséquilibré à l'admission, avec une moyenne d'HbA1c de  $8,6 \pm 1,9\%$ , ce qui est en accord avec les précédentes cohortes (8,20,60,61).

Les sujets infectés avaient une HbA1c initiale significativement supérieure à ceux qui ne l'étaient pas, respectivement  $8,8 \pm 1,9\%$  contre  $8,1 \pm 1,8\%$  ( $p < 0,05$ ). Cette association entre l'HbA1c élevée initiale et la présence d'une infection persistait après ajustement sur l'âge, le sexe et la présence d'une artériopathie. On peut estimer, d'après nos résultats, que pour chaque augmentation de 1% de l'HbA1c, le risque d'infection était majoré de 30%.

Chez les sujets ayant un meilleur contrôle glycémique ( $HbA1c \leq 8\%$ ), la présence d'une infection était liée à l'artérite. En effet, il y avait 2 fois plus de patients artéritiques

parmi ceux infectés que parmi ceux ne présentant pas d'infection (60,5 % vs 36,4%). Tandis que chez les sujets ayant un déséquilibre glycémique plus important ( $HbA1c >8\%$ ), le taux d'artérite était similaire qu'ils soient infectés ou non (36,5 % et 30%).

L'artérite est un facteur de risque connu d'infection (5,6). Ces résultats suggèrent qu'elle joue un rôle particulièrement important dans la survenue d'une infection, chez les sujets les mieux contrôlés sur le plan glycémique. Il semble donc essentiel de la dépister et de la prendre en charge chez ces patients.

Les patients diabétiques sont plus susceptibles aux infections, toutes confondues, que les non diabétiques, et celles-ci conduisent plus souvent à une hospitalisation. Aux USA, en 2015, le taux d'hospitalisations pour infection chez les sujets diabétiques était 4 fois plus important que chez ceux n'ayant pas de diabète, et jusqu'à 14 fois plus important pour les IPD (43).

De façon générale, l'hyperglycémie chronique aggrave ce risque infectieux, chez les patients diabétiques (51). Dans une large cohorte anglaise, de plus de 85 000 patients diabétiques, les sujets avec un déséquilibre glycémique important ( $HbA1c \geq 11\%$ ), avaient un risque d'hospitalisation pour infection trois fois plus élevé que ceux ayant un contrôle glycémique optimal ( $HbA1c :6-7\%$ ). L'hyperglycémie jouait un rôle particulièrement important pour certaines infections, dont les infections ostéo-articulaires. Près de la moitié des hospitalisations pour infection ostéo-articulaire pouvaient être attribuées à une valeur d' $HbA1c >7\%$  (7). Des résultats comparables ont été retrouvés dans une large cohorte danoise de patients DT2, avec un taux d'infections d'autant plus élevé que le déséquilibre glycémique était important (65).

Pour autant, le fait que l'hyperglycémie favorise la survenue d'une infection, chez les patients diabétiques avec une plaie de pieds, n'est pas si évident. Lavery et al, dans une étude de cohorte prospective portant sur 1 666 patients suivis pendant 2 ans, a identifié plusieurs facteurs de risque d'infection de plaie de pieds, comme une plaie ancienne ou récidivante ou encore une artériopathie (5). En revanche, le rôle du contrôle glycémique n'a pas été évalué dans cette grande étude. Peters et al, dans une étude cas-contrôle incluant 112 patients, n'a pas identifié l' $HbA1c$  initiale comme facteur de risque d'infection. Néanmoins, les sujets inclus ayant une infection de pieds étaient comparés à des sujets contrôles diabétiques sans plaie de pieds. Le diabète était très déséquilibré à l'admission dans les deux groupes ( $HbA1c >9\%$ )

(6). Dans une étude prospective plus récente, Jia et al, n'ont pas non plus retrouvé le mauvais contrôle glycémique comme facteur de risque d'infection, chez des patients diabétiques avec plaie de pieds, mais seulement un quart des participants ont eu un dosage de l'HbA1c (8).

Ainsi, à notre connaissance, notre étude est la première à mettre en évidence une association entre un mauvais contrôle glycémique et la survenue d'une infection chez des patients hospitalisés pour plaie de pieds.

Il est peu probable que l'association retrouvée soit uniquement liée à un déséquilibre glycémique secondaire à l'infection. En effet, l'HbA1c reflète l'équilibre glycémique sur les 3 derniers mois, or la plaie était présente depuis 38 jours (14-90) avant l'admission chez nos patients. De plus, la majorité avait une infection cutanée, qui du fait de son extension rapide nécessite une prise en charge précoce. Cela laisse donc penser que les patients présentant une infection ont été adressés rapidement dans notre service.

Il est donc plus probable que ce soit l'état d'hyperglycémie chronique qui ait favorisé l'infection, plutôt que l'inverse. En effet, l'hyperglycémie chronique diminue les défenses immunitaires. Elle altère la phagocytose, étape clé de la réponse immunitaire, par la diminution de l'activité chimiotactique et de l'adhérence cellulaire des phagocytes notamment (11). Elle diminue également l'activité du complément et réduit le nombre de cellules immunitaires Natural Killer (NK) (51).

Ainsi, l'hyperglycémie semble favoriser le développement d'une infection chez des sujets avec plaie de pieds et une optimisation de l'équilibre glycémique pourrait réduire ce risque. Dans l'étude DCCT, essai thérapeutique comparant un traitement glycémique intensif à un traitement conventionnel chez des jeunes patients diabétiques de type 1 (DT1) suivis en moyenne 6,5 ans, une réduction de 50% des infections vaginales a été observée, mais aucune différence n'était retrouvée pour les autres infections, notamment pour celles au niveau des pieds (66). A plus court terme, après équilibre glycémique intensif par perfusion intraveineuse d'insuline, chez des sujets diabétiques en post opératoire d'un pontage des membres inférieurs, il était constaté une diminution de l'incidence des infections de plaie de pieds, au cours de l'hospitalisation (62).

L'amélioration de l'équilibre glycémique chez les patients hospitalisés pour plaie de pieds est possible. Chez 108 de nos patients, une seconde HbA1c a été dosée, en moyenne 5±3 mois après la première. Celle-ci avait diminué passant de  $8,7 \pm 2,0$  à  $7,4 \pm 1,4\%$ .



Néanmoins, le fait que la régression de l'IPD puisse être favorisée par un meilleur contrôle glycémique n'est pas si évident. Fesseha et al, dans une récente étude prospective, n'ont pas mis en évidence de lien entre l'HbA1c initiale et la durée de cicatrisation, chez des patients avec plaie de pieds. Les sujets avec une HbA1c  $\geq 7,5\%$  à l'admission et dont le contrôle glycémique s'améliorait au cours de la prise en charge avaient tendance à mieux cicatriser, sans que cela soit significatif. De façon paradoxale, les sujets ayant un meilleur contrôle glycémique initial (HbA1c  $<7,5\%$ ) dont l'HbA1c s'élevait au cours du suivi, avaient également une meilleure cicatrisation de leur plaie (56). Ces résultats suggèrent qu'il est important de personnaliser les objectifs glycémiques des patients ayant une plaie de pieds, en fonction de leur équilibre initial. Les sujets les plus déséquilibrés semblent être ceux qui bénéficient le plus d'une amélioration de leurs glycémies. D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'impact du contrôle glycémique sur le devenir des patients avec IPD, et notamment en fonction de leur équilibre initial.

Notre étude est limitée par le faible nombre de patients inclus. Elle a tout de même permis de mettre en évidence une relation entre l'HbA1c initiale et la présence d'une infection chez nos patients hospitalisés pour plaie de pieds. Il serait intéressant de poursuivre cette recherche, en augmentant l'effectif de la population, pour voir si le contrôle glycémique peut également être lié à l'infection ostéo-articulaire, à l'amputation ou la récurrence ; associations non mises en évidence dans notre étude. D'autre part, la nature rétrospective de nos données ne permet pas d'affirmer un lien de cause à effet sur les associations retrouvées. Enfin, nous avons défini l'AOMI uniquement sur un critère clinique, qui est l'abolition d'un des pouls périphériques (pédieux ou tibial postérieur). Ce critère subjectif peut être pris à défaut, notamment en cas d'œdème des membres inférieurs, où les pouls sont parfois difficiles à palper. De plus, sa valeur prédictive positive est faible, autour de 40%, du fait de la prévalence importante de l'absence d'un ou des deux pouls distaux dans la population générale (11). Néanmoins, il s'agit du critère clinique le plus souvent utilisé en pratique courante et malheureusement, nous n'avons pas à notre disposition les données des IPS, non réalisés de façon systématique, à l'époque où les patients ont été hospitalisés.

Pour conclure, notre travail confirme le mauvais pronostic des patients hospitalisés pour une infection de plaie de pieds, particulièrement en cas d'infection ostéo-articulaire, avec un allongement du séjour initial, un retard de cicatrisation et une augmentation des amputations. La présence d'une infection semble associée à un mauvais contrôle glycémique. Il paraît donc important d'optimiser l'équilibre glycémique chez ces patients, pour réduire le risque d'infection et améliorer leur devenir. Néanmoins, cela reste à confirmer par de futures études.

## V. RÉSULTATS COMPLÉMENTAIRES

Nous nous sommes également intéressés au devenir des 143 patients hospitalisés pour plaie de pieds, en évaluant la récurrence de la plaie (récidive au même site et/ou apparition d'une nouvelle plaie) et la survenue d'un décès pendant le suivi moyen de 26 mois (10-54).

Au cours du suivi, 93 patients ont eu une récurrence (65%) dont 31,2% au même site. Il n'y avait pas de différence entre les sujets ayant ou non une récurrence, en dehors du seuil de perception vibratoire (VPT) qui était plus élevée en cas de récurrence :  $34,3 \pm 11,1$  V vs  $24,3 \pm 12,0$ ,  $p < 0,001$ . Après ajustement sur l'âge, le sexe, la durée du suivi et un antécédent de plaies et/ou d'amputations, seule la VPT était retrouvée comme facteur de risque indépendant de récurrence : OR : 1,088 95% IC : 1,025-1,155  $p < 0,01$ .

D'autre part, 15 sujets sont décédés pendant le suivi (11,7%) : 5 de causes cardiovasculaires, 4 de causes infectieuses, 2 de cancers et 2 d'autres raisons. Ils ne différaient pas des autres sujets en termes d'âge, de sexe ou de durée du diabète. Ils avaient un IMC plus élevé ( $34,4 \pm 10$  vs  $29,5 \pm 6$  kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0,01$ ) et plus d'AOMI bien que ce ne soit pas significatif (60,0 vs 39,8%,  $p = 0,17$ ). Leur VPT était plus élevée :  $41,3 \pm 8,3$  vs  $30,6 \pm 12,2$  V,  $p = 0,02$ . Après ajustement sur l'âge, le sexe, l'IMC et la durée du suivi, le lien entre VPT et mortalité restait significatif : OR : 1,12 95% IC : 1,010-1,294,  $p = 0,02$ .

Ces résultats ont fait l'objet de lettres à l'éditeur, pour des articles scientifiques parus dans l'*International Wound Journal* (67) et *Diabetes and Metabolism* (39), que vous trouverez ci-dessous.

L'effectif est ici de 140 patients car nous avons inclus uniquement les patients suivis depuis plus de 3 mois, et exclu ceux décédés dans les 3 mois, contrairement à l'article présenté précédemment. Néanmoins les résultats sont similaires.

**1) Comments on : Akturk A, van Netten JJ, Scheer R, Vermeer M, and van Baal JG. Ulcer-free survival days and ulcer healing in patients with diabetic foot ulcers: a prospective cohort study (68).**

Dear sir,

We were interested by the recent article from Afram Akturk et al, who followed 158 patients with Diabetic Foot Ulcers (DFU), and reported that the main predictor for healing and ulcer-free survival after one year of follow-up was Peripheral Arterial Disease (PAD) (1). This seems logical, because blood supply is critical to heal wounds and to avoid amputation when possible (2), and PAD associates to coronary heart disease and mortality in patients with DFU, that reduces overall survival (3). But amputations (37/158) and death (22/158) only occurred in a minority of the participants in Akturk's study, where the main limitations for ulcer-free survival were not-healing (72/158) and recurrence (33/158) of DFU (1).

It is however not clear whether any intervention on vessels may reduce the risk of DFU recurrence (2), that is thought to be mainly due to reduced sensitivity from diabetic neuropathy. Based on 10g-monofilament tests, most of Akturk's patients (65.2%) indeed had diabetic neuropathy, whereas only 41.8% had PAD, but their ulcer-free survival was not reduced at all: 157 vs 64 days for subjects who perceived the monofilament (NS). Despite the monofilament is a simple recommended tool to detect a reduced sensitivity (4), it may not be enough accurate to detect a reduction favoring the recurrence of DFU. The measurement of the Vibration Perception Threshold is a more sensitive method (5), that provides a quantitative analysis of sensory function. Can it predict the recurrence of DFU?

We have followed during  $35\pm 26$  months 140 patients who were referred for a DFU in our tertiary care unit of Bordeaux's university hospital from 2011 to 2014. They did not differ much from the participants in Akturk's study: age  $64\pm 11$  years, 69.3% men, diabetes duration  $20\pm 12$  years, 82.9% had Type 2 diabetes, 42.1% had PAD, but all our patients had a diabetic neuropathy according to a not perceived 10g-monofilament. We measured their Vibration Perception Threshold (VPT) at the halluces with a neurothesiometer (Horwell, UK):  $31\pm 12$  V. Ninety-three subjects (66.4%) had a recurrence of DFU during the follow-up. They did not significantly differ from the others for age, gender, diabetes duration, and prevalence of PAD, but their VPT were higher:  $34\pm 11$  vs  $24\pm 12$  V ( $p < 0.001$ ). Analyzed by binary logistic

regression, the relation between the VPT and DFU recurrence kept significant after adjustment for age, gender, and PAD: OR 1.100 (95%CI: 1.010-1.201).

The VPT therefore predicts recurrence of DFU, which can reduce ulcer-free survival. This could be expected, because a high VPT seems the best predictor of ulcers, with a eight-fold higher risk when  $> 25V$  (6). This has practical implications, because the quantitative assessment of the sensory defect can help to select the patients who will take benefit of education therapy to reduce the risk of DFU recurrence. In some cases, PAD as found by Akturk, can be treated by revascularization procedures. It would be interesting to know whether such interventions improved healing rates and later ulcer-free survival in their patients.

## REFERENCES

1. Akturk A, Netten JJ, Scheer R, Vermeer M, Baal JG. Ulcer-free survival days and ulcer healing in patients with diabetic foot ulcers: a prospective cohort study. *Int Wound J.* 2019;1-8.
2. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med.* 2017;376(24):2367-2375.
3. Amadou C, Carlier A, Amouyal C, et al. Five-year mortality in patients with diabetic foot ulcer during 2009–2010 was lower than expected. *Diabetes Metab.* 2019;1-6.
4. American Diabetes Association. 10. Microvascular complications and foot care: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care.* 2018;41(1):S105-S118.
5. Gin H, Baudoin R, Raffaitin CH, Rigalleau V, Gonzalez C. Non- invasive and quantitative assessment of sudomotor function for peripheral diabetic neuropathy evaluation. *Diabetes Metab.* 2011;37 (6):527-532.
6. Pham H, Armstrong DG, Harvey C, Harkless LB, Giurini JM, Veves A. Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration: a prospective multicenter trial. *Diabetes Care.* 2000;23(5):606-611.

**2) Mortality in patients with diabetic foot ulcer: Diabetic neuropathy is not innocent. A commentary on: “Amadou C et al. Five-year mortality in patients with diabetic foot ulcer during 2009–2010 was lower than expected. Diabetes Metab. 2019. (69)**

Dear Editor,

We read with interest the recent article by Amadou et al, who reported that survival improves in patients with diabetic foot ulcer (DFU) [1], which is good news. As expected, the 5-year mortality rate (overall: 35%) of the 319 patients was strongly associated with peripheral arterial disease (PAD) as reflected by their PEDIS (perfusion, extent, depth, infection, sensation) grade, while the authors emphasized the even lower 16% mortality in patients with neuropathic foot ulcers. Indeed, most of their included patients (83.2%) had peripheral diabetic neuropathy, which is the main driver behind the occurrence of DFU [2].

However, should we continue to consider that neuropathy does not alter life expectancy in these patients? We suggest that the definition of neuropathy according to the PEDIS classification of sensation (grade 1 = normal sensation; grade 2 = loss of sensitivity to monofilament test; and grade 3 = presence of chronic Charcot foot) may not be accurate enough. The vibration perception threshold (VPT) is more sensitive and provides quantitative analysis of sensory function [3] in comparison to loss of sensitivity to a 10-g monofilament. In fact, we have tested whether VPT may be related to mortality in patients with DFU.

We followed 140 patients who were referred for DFU to our tertiary care unit at Bordeaux University Hospital between 2011 and 2014. Their characteristics were similar to those in the Amadou study: 69.3% male; age  $64\pm 11$  years; duration of diabetes  $20\pm 12$  years; and 82.3% with type 2 diabetes (T2D). However, while PAD was reported in 42.1%, they all had diabetic neuropathy according to their non-perception of a 10-g monofilament. In addition, we measured their VPTs at the halluces with a neurothesiometer (Horwell, UK).

Thirteen subjects (9.3%) died during the  $35\pm 26$  months of follow-up: five due to cardiovascular diseases; four due to infectious diseases; two from cancer; and two for other reasons. These patients did not significantly differ from the others in either age, gender or diabetes duration, but they did have more PAD (69.2% vs. 39.2%, respectively;  $P = 0.04$ ) and

higher VPTs ( $41 \pm 8$  V vs.  $30 \pm 12$  V, respectively;  $P = 0.01$ ). On analyses using binary logistic regression, the relationship between VPT and mortality remained significant even after adjusting for age, gender and PAD: (odds ratio [OR]: 1.15, 95% confidence interval [CI]: 1.023–1.294). The VPT is known to be a good predictor of the incidence and recurrence of DFU [2], but our present results suggest it may also predict survival after DFU, independent of the well-known effects of PAD.

Polyneuropathies – even non-diabetic cases such as Charcot Marie Tooth disease – have been related to a reduced life expectancy [4]. Although this idea is less recognized than in nephropathy, in studies using quantitative assessment of neural function, peripheral diabetic neuropathy predicted all-cause mortality in type 1 diabetes (T1D) participants of the EURODIAB study (as well as albuminuria) [5], and has also been reported in patients with T2D. However, as the methods used to quantify the sensory defects of diabetic neuropathy are less convenient and not as widely used as are the albumin excretion and estimated glomerular filtration rates in nephropathy, this may explain why the (deleterious) prognostic value of diabetic neuropathy has apparently been overlooked. Yet, the determination of VPT by neurothesiometry is easy, non-invasive and inexpensive. It would of interest to know whether the VPT or any other quantitative neurological assessments were performed in the Amadou patients.

The mechanisms underlying the relationship between neuropathy and mortality are probably not direct, as peripheral nerves are not involved in vital functions. Polyneuropathies, even non- diabetic ones, have, however, been associated with higher rates of chronic pulmonary diseases, cerebrovascular diseases, renal diseases and cancer. Mediacalcosis, an important risk factor for cardiovascular disease, is rather common among patients with neuropathy. Diabetic neuropathy may also favour sarcopenia, which doubles the mortality rate of patients who undergo amputation because of DFU [6]. Moreover, evidence that low-grade inflammation, through activation of various biochemical pathways (oxidative/nitrosative stress, polyol and protein kinase C, cytokine production, endoplasmic reticulum stress. . .), plays an important role in the pathogenesis of diabetic neuropathy is now emerging. Patients with diabetic neuropathy have increased serum levels of inflammatory cytokines (tumour necrosis factor [TNF]- $\alpha$ , C-reactive protein [CRP]) compared with those without neuropathy [7]. Low-grade inflammation is also a risk factor for mortality, and could play a role in the relationship between neuropathy and mortality.

Thus, the better survival of patients with DFU as reported by Amadou et al. must be cautiously interpreted. It is surely better compared with patients with PAD, but neuropathy in itself, when it deeply alters sensory function as reflected by high VPTs, probably reduces life expectancy.

## REFERENCES

- [1] Amadou C, Carlier A, Amouyal C, Bourron O, Aubert C, Couture T, et al. Five-year mortality in patients with diabetic foot ulcer during 2009–2010 was lower than expected. *Diabetes Metab* 2019 [Accessed on 21th August 2019. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1262363619301235>].
- [2] Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med* 2017;376:2367–75 [Ingelfinger JR, editor].
- [3] Gin H, Rigalleau V, Baillet L, Rabemanantsoa C. Comparison between monofilament, tuning fork and vibration perception tests for screening patients at risk of foot complication. *Diabetes Metab* 2002;28:457–61.
- [4] Hoffman EM, Staff NP, Robb JM, St Sauver JL, Dyck PJ, Klein CJ. Impairments and comorbidities of polyneuropathy revealed by population-based analyses. *Neurology* 2015;84:1644–51.
- [5] Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Witte DR, Stevens LK, Porta M, Fuller JH. Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe. *Diabetes Care* 2008;31:1360–6.
- [6] Kim YK, Lee HS, Ryu JJ, In Lee H, Seo SG. Sarcopenia increases the risk for mortality in patients who undergo amputation for diabetic foot. *J Foot Ankle Res* 2018;11:1–8 [Accessed on 29th August 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6006937/>].
- [7] Doupis J, Lyons TE, Wu S, Gnardellis C, Dinh T, Veves A. Microvascular reactivity and inflammatory cytokines in painful and painless peripheral diabetic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2157–63.



## VI. BIBLIOGRAPHIE

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium: 2019. Available at: <http://www.diabetesatlas.org>.
2. Fosse-Edorh S., Mandereau-Bruno L., Piffaretti C. Le poids du diabète en France en 2016. Synthèse épidémiologique. Saint-Maurice : Santé publique France ; 2018. 8 p. [Internet]. Available from: [www.santepubliquefrance.fr](http://www.santepubliquefrance.fr)
3. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. Ingelfinger JR, editor. *New England Journal of Medicine*. 2017 Jun 15;376(24):2367–75.
4. Hicks CW, Selvarajah S, Mathioudakis N, Sherman RL, Hines KF, Black JH, et al. Burden of Infected Diabetic Foot Ulcers on Hospital Admissions and Costs. *Annals of Vascular Surgery*. 2016 May;33:149–58.
5. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Mohler MJ, Wendel CS, Lipsky BA. Risk Factors for Foot Infections in Individuals With Diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Jun 1;29(6):1288–93.
6. Peters EJG, Lavery LA, Armstrong DG. Diabetic lower extremity infection. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2005 Mar;19(2):107–12.
7. Critchley JA, Carey IM, Harris T, DeWilde S, Hosking FJ, Cook DG. Glycemic Control and Risk of Infections Among People With Type 1 or Type 2 Diabetes in a Large Primary Care Cohort Study. *Diabetes Care*. 2018;41(10):2127–35.
8. Jia L, Parker CN, Parker TJ, Kinnear EM, Derhy PH, Alvarado AM, et al. Incidence and risk factors for developing infection in patients presenting with uninfected diabetic foot ulcers. *PLoS One* [Internet]. 2017 May 17 [cited 2018 Dec 12];12(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5435321/>
9. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine*. 2017 Feb 17;49(2):106–16.
10. Barshes NR, Sigireddi M, Wrobel JS, Mahankali A, Robbins JM, Kougiyas P, et al. The system of care for the diabetic foot: objectives, outcomes, and opportunities. *Diabetic Foot & Ankle*. 2013 Jan;4(1):21847.
11. Ha Van G. Le syndrome du pied diabétique. Elsevier Masson. 2019.
12. Driver VR, Fabbi M, Lavery LA, Gibbons G. The costs of diabetic foot: The economic case for the limb salvage team. *Journal of Vascular Surgery*. 2010 Sep;52(3):17S-22S.
13. Prompers L, Huijberts M, Schaper N, Apelqvist J, Bakker K, Edmonds M, et al. Resource utilisation and costs associated with the treatment of diabetic foot ulcers. Prospective data from the Eurodiale Study. *Diabetologia*. 2008 Oct;51(10):1826–34.
14. Référentiel des bonnes pratiques SFD paramédical- Médecine des maladies métaboliques -Vol.9. Elsevier Masson; 2015.
15. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(4):341–350.
16. Selvarajah D, Kar D, Khunti K, Davies MJ, Scott AR, Walker J, et al. Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2019 Dec;7(12):938–48.
17. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017 Jan;40(1):136–54.

18. International Diabetes Federation. Clinical Practice Recommendation on the Diabetic Foot: A guide for health care professionals : International Diabetes Federation [Internet]. 2017. Available from: [www.idf.org](http://www.idf.org)
19. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia*. 2008 May;51(5):747–55.
20. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia*. 2007 Jan;50(1):18–25.
21. Dolan NC, Liu K, Criqui MH, Greenland P, Guralnik JM, Chan C, et al. Peripheral Artery Disease, Diabetes, and Reduced Lower Extremity Functioning. *Diabetes Care*. 2002 Jan 1;25(1):113–20.
22. IWGDF Guidelines on the Prevention and Management of Diabetic Foot Disease [Internet]. 2019. Available from: <https://iwgdfguidelines.org>
23. Potier L, Abi Khalil C, Mohammedi K, Roussel R. Use and Utility of Ankle Brachial Index in Patients with Diabetes. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2011 Jan;41(1):110–6.
24. Caselli A, Pham H, Giurini JM, Armstrong DG, Veves A. The Forefoot-to-Rearfoot Plantar Pressure Ratio Is Increased in Severe Diabetic Neuropathy and Can Predict Foot Ulceration. *Diabetes Care*. 2002 Jun 1;25(6):1066–71.
25. Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, del Aguila M, Smith DG, Lavery LA, et al. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care*. 1999 Jan 1;22(1):157–62.
26. Boulton AJM, Armstrong DG, Kirsner RS, Attinger CE, Lavery LA, Lipsky BA, et al. Diagnosis and Management of Diabetic Foot Complications. *Diabetes*. 2018 Oct;2018(2):1–20.
27. Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Ribeiro J, Ribeiro I, Dinis-Ribeiro M. Predictive factors for diabetic foot ulceration: a systematic review: Predictive Factors for Diabetic Foot Ulceration. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2012 Oct;28(7):574–600.
28. Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil J, Kono S, Lavery L, et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2016;32(S1):45–74.
29. Apelqvist J, Larsson J, Agardh C-D. Long-term prognosis for diabetic patients with foot ulcers. *Journal of Internal Medicine*. 1993 Jun;233(6):485–91.
30. Faglia E, Favales F, Morabito A. New Ulceration, New Major Amputation, and Survival Rates in Diabetic Subjects Hospitalized for Foot Ulceration From 1990 to 1993: A 6.5-year follow-up. *Diabetes Care*. 2001 Jan 1;24(1):78–83.
31. Ghanassia E, Villon L, Thuan dit Dieudonné J-F, Boegner C, Avignon A, Sultan A. Long-Term Outcome and Disability of Diabetic Patients Hospitalized for Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care*. 2008 Jul;31(7):1288–92.
32. Moulik PK, Mtonga R, Gill GV. Amputation and Mortality in New-Onset Diabetic Foot Ulcers Stratified by Etiology. *Diabetes Care*. 2003 Feb 1;26(2):491–4.
33. Monteiro-Soares M, Martins-Mendes D, Vaz-Carneiro A, Dinis-Ribeiro M. Lower-limb amputation following foot ulcers in patients with diabetes: classification systems, external validation and comparative analysis: Lower-limb Amputation Risk Prediction. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2015 Jul;31(5):515–29.
34. Valensi P, Girod I, Baron F, Moreau-Defarges T, Guillon P. Quality of life and clinical correlates in patients with diabetic foot ulcers. *Diabetes & Metabolism*. 2005

Jun;31(3):263–71.

35. Dubský M, Jirkovská A, Bem R, Fejfarová V, Skibová J, Schaper NC, et al. Risk factors for recurrence of diabetic foot ulcers: prospective follow-up analysis in the Eurodiale subgroup. *International Wound Journal*. 2013;10(5):555–61.
36. Peters EJG, Armstrong DG, Lavery LA. Risk Factors for Recurrent Diabetic Foot Ulcers: Site matters. *Diabetes Care*. 2007 Aug 1;30(8):2077–9.
37. Walsh JW, Hoffstad OJ, Sullivan MO, Margolis DJ. Association of diabetic foot ulcer and death in a population-based cohort from the United Kingdom. *Diabetic Medicine*. 2016 Nov;33(11):1493–8.
38. Armstrong DG, Wrobel J, Robbins JM. Guest Editorial: are diabetes-related wounds and amputations worse than cancer? *International Wound Journal*. 2007 Dec 12;4(4):286–7.
39. Amadou C, Carlier A, Amouyal C, Bourron O, Aubert C, Couture T, et al. Five-year mortality in patients with diabetic foot ulcer during 2009–2010 was lower than expected. *Diabetes & Metabolism [Internet]*. 2019 Aug [cited 2019 Aug 21]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1262363619301235>
40. Ha Van G, Amouyal C, Bourron O, et al. Outcome of diabetic foot ulcer management in a French multidisciplinary foot center: one year healing, amputation and mortality rate. *J Wound Care*. 2019.
41. Prise en charge du pied diabétique infecté. Texte long. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2007 Jan;37(1):26–50.
42. Shah BR, Hux JE. Quantifying the Risk of Infectious Diseases for People With Diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Feb 1;26(2):510–3.
43. Harding JL, Benoit SR, Gregg EW, Pavkov ME, Perreault L. Trends in Rates of Infections Requiring Hospitalization Among Adults With Versus Without Diabetes in the U.S., 2000–2015. *Diabetes Care*. 2019 Oct 15;dc190653.
44. Ndosu M, Wright-Hughes A, Brown S, Backhouse M, Lipsky BA, Bhogal M, et al. Prognosis of the infected diabetic foot ulcer: a 12-month prospective observational study. *Diabetic Medicine*. 2018 Jan;35(1):78–88.
45. Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJG, Lipsky BA. Validation of the Infectious Diseases Society of America’s Diabetic Foot Infection Classification System. *Clinical Infectious Diseases*. 2007 Feb 15;44(4):562–5.
46. Mutluoglu M, Sivrioglu AK, Eroglu M, Uzun G, Turhan V, Ay H, et al. The implications of the presence of osteomyelitis on outcomes of infected diabetic foot wounds. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2013 Jul;45(7):497–503.
47. Lavery LA, Peters EJG, Armstrong DG, Wendel CS, Murdoch DP, Lipsky BA. Risk factors for developing osteomyelitis in patients with diabetic foot wounds. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2009 Mar;83(3):347–52.
48. Ramanujam CL, Han D, Zgonis T. Medical Imaging and Laboratory Analysis of Diagnostic Accuracy in 107 Consecutive Hospitalized Patients With Diabetic Foot Osteomyelitis and Partial Foot Amputations. *Foot & Ankle Specialist*. 2018 Oct;11(5):433–43.
49. Lauri C, Tamminga M, Glaudemans AWJM, Juárez Orozco LE, Erba PA, Jutte PC, et al. Detection of Osteomyelitis in the Diabetic Foot by Imaging Techniques: A Systematic Review and Meta-analysis Comparing MRI, White Blood Cell Scintigraphy, and FDG-PET. *Diabetes Care*. 2017 Aug;40(8):1111–20.
50. Al-Rubeaan K, Al Derwish M, Ouizi S, Youssef AM, Subhani SN, Ibrahim HM, et al. Diabetic Foot Complications and Their Risk Factors from a Large Retrospective Cohort Study. Santanelli, di Pompeo d’Illasi F, editor. *PLOS ONE*. 2015 May 6;10(5):e0124446.
51. Pearson-Stuttard J, Blundell S, Harris T, Cook DG, Critchley J. Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies. *The*

- Lancet Diabetes & Endocrinology. 2016 Feb;4(2):148–58.
52. Adler AI, Erqou S, Lima TAS, Robinson AHN. Association between glycated haemoglobin and the risk of lower extremity amputation in patients with diabetes mellitus—review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2010 May;53(5):840–9.
  53. Hasan R, Firwana B, Elraiyah T, Domecq JP, Prutsky G, Nabhan M, et al. A systematic review and meta-analysis of glycemic control for the prevention of diabetic foot syndrome. *Journal of Vascular Surgery*. 2016 Feb;63(2):22S-28S.e2.
  54. Margolis DJ, Kantor J, Santanna J, Strom BL, Berlin JA. Risk Factors for Delayed Healing of Neuropathic Diabetic Foot Ulcers: A Pooled Analysis. *Archives of Dermatology* [Internet]. 2000 Dec 1 [cited 2019 Jan 7];136(12). Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.136.12.1531>
  55. Christman AL, Selvin E, Margolis DJ, Lazarus GS, Garza LA. Hemoglobin A1c Predicts Healing Rate in Diabetic Wounds. *Journal of Investigative Dermatology*. 2011 Oct;131(10):2121–7.
  56. Fesseha BK, Abularrage CJ, Hines KF, Sherman R, Frost P, Langan S, et al. Association of Hemoglobin A1c and Wound Healing in Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care*. 2018 Jul;41(7):1478–85.
  57. Young MJ, Breddy JL, Veves A, Boulton AJM. The Prediction of Diabetic Neuropathic Foot Ulceration Using Vibration Perception Thresholds: A prospective study. *Diabetes Care*. 1994 Jun 1;17(6):557–60.
  58. 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 1;21(5):855–9.
  59. Monami M, Longo R, Desideri CM, Masotti G, Marchionni N, Mannucci E. The diabetic person beyond a foot ulcer: healing, recurrence, and depressive symptoms. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2008 Apr;98(2):130–6.
  60. Richard J-L, Lavigne J-P, Got I, Hartemann A, Malgrange D, Tsirtsikolou D, et al. Management of patients hospitalized for diabetic foot infection: Results of the French OPIDIA study. *Diabetes & Metabolism*. 2011 Jun;37(3):208–15.
  61. Hartemann-Heurtier A, Van GH, Danan JP, Koskas F, Jacqueminet S, Golmard JL, et al. Outcome of severe diabetic foot ulcers after standardised management in a specialised unit. *Diabetes Metab*. 2002;28:8.
  62. Hirashima F, Patel RB, Adams JE, Bertges DJ, Callas PW, Steinthorsson G, et al. Use of a postoperative insulin protocol decreases wound infection in diabetics undergoing lower extremity bypass. *Journal of Vascular Surgery*. 2012 Aug;56(2):396-402.e4.
  63. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1999 Feb;67(2):352–60.
  64. Rathsman B, Jensen-Urstad K, Nyström T. Intensified insulin treatment is associated with improvement in skin microcirculation and ischaemic foot ulcer in patients with type 1 diabetes mellitus: a long-term follow-up study. *Diabetologia*. 2014 Aug;57(8):1703–10.
  65. Mor A, Dekkers OM, Nielsen JS, Beck-Nielsen H, Sørensen HT, Thomsen RW. Impact of Glycemic Control on Risk of Infections in Patients With Type 2 Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *American Journal of Epidemiology*. 2017 Jul 15;186(2):227–36.
  66. Adverse Events and Their Association With Treatment Regimens in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 1995 Nov 1;18(11):1415–27.
  67. Akturk A, Netten JJ, Scheer R, Vermeer M, Baal JG. Ulcer-free survival days and ulcer healing in patients with diabetic foot ulcers: A prospective cohort study. *International Wound Journal* [Internet]. 2019 Aug 19 [cited 2019 Aug 27]; Available from:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/iwj.13199>

68. Simoneau A, Blanco L, Domenge F, Mohammedi K, Foussard N, Monlun M, et al. Comment on “Ulcer-free survival days and ulcer healing in patients with diabetic foot ulcers: A prospective cohort study”. *International Wound Journal* [Internet]. 2019 Nov 5 [cited 2020 Jan 9]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/iwj.13225>

69. Simoneau A, Foussard N, Blanco L, Domenge F, Monlun M, Poupon P, et al. Mortality in patients with diabetic foot ulcer: Diabetic neuropathy is not innocent. A commentary on: “Amadou C et al. Five-year mortality in patients with diabetic foot ulcer during 2009–2010 was lower than expected. *Diabetes Metab.* 2019. DOI: 10.1016/j.diabet.2019.04.010. *Diabetes & Metabolism* [Internet]. 2019 Sep [cited 2020 Jan 9]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S126236361930151X>

## RESUMÉ

### Introduction

Un mauvais contrôle glycémique favorise les infections chez les sujets diabétiques, mais cela n'a pas été clairement établi pour les infections de plaie de pieds.

L'objectif de notre étude était d'évaluer le contrôle glycémique initial, estimé par l'HbA1c selon la présence ou non d'une infection, chez des patients hospitalisés pour plaie de pieds.

### Méthode

Nous avons comparé les caractéristiques et le devenir des patients diabétiques hospitalisés pour plaie de pieds entre 2011 à 2014, selon la présence ou non d'une infection. L'infection était définie par la présence d'au moins un signe clinique parmi : purulence, douleur, œdème, chaleur et/ou induration.

### Résultats

Cent quarante-trois patients ont été hospitalisés pour plaie de pieds. Il s'agissait en majorité d'hommes (72,9%), âgés de  $64 \pm 11$  ans, atteints de diabète de type 2 (78,8%) depuis  $20 \pm 13$  ans. La majorité des plaies étaient uniques (67,8%), situées au niveau des orteils (56,3%). La durée médiane de la plaie avant l'admission était de 38 jours (14-90). Au cours du suivi, en médiane de 26 mois (10-54), 94 sujets ont eu une récurrence de la plaie (65,7%) et 15 sont décédés (11,7%). Leurs HbA1c initiales ne différaient pas des autres.

Quatre-vingt-dix patients étaient infectés, dont 54 présentaient une infection ostéo-articulaire (37,8%). Leur taux de C-réactive protéine (CRP) était plus élevé ( $p < 0,001$ ) que les patients non infectés.

Les patients infectés avaient une durée initiale d'hospitalisation, un temps de cicatrisation et un nombre de ré-hospitalisations, deux fois plus importants ( $p < 0,01$ ), que ceux ne présentant pas d'infection. Il y avait également plus de revascularisations et d'amputations chez les patients infectés que chez ceux non infectés, respectivement 38,9% vs 13,2% et 36,7% vs 1,9% ( $p < 0,001$ ). Les patients infectés avaient une hémoglobine glyquée (HbA1c) plus élevée :  $8,8 \pm 1,9\%$  vs  $8,1 \pm 1,8\%$  ( $p < 0,05$ ), même après ajustement sur l'âge, le sexe et la présence d'une artériopathie (OR : 1,296, 95% IC : 1,045-1,608).

### Conclusion

L'infection est un élément clé du mauvais pronostic des plaies de pieds diabétiques, et elle semble liée au contrôle glycémique initial.

## **ABSTRACT**

### **Introduction**

Poor glycemic control favors infections in diabetic subjects, but whether hyperglycaemia favors diabetic foot infections that critically complicate Diabetic Foot Ulcer (DFU) remains to be ascertained.

Our study aimed to search whether baseline HbA1c differed according to the presence of infection in subjects hospitalized for DFU.

### **Methods**

We compared the characteristics and outcomes of patients who were admitted in our ward from 2011 to 2014 for a DFU, according to the presence of infection, based on their clinical characteristics: purulence, erythema, pain, tenderness, warmth and/or induration.

### **Results**

One hundred and forty-three subjects were admitted for a DFU. They were mainly men (72.9%), with a mean age of  $64 \pm 11$  years, mainly Type 2 (78.8%) with a mean duration of diabetes of  $20 \pm 13$  years. Most ulcers were unique (67.8%), located on the toes (56.3%) or metatarsal heads (25.9%), their duration before admission was 38 days (14-90). During follow-up (26 months (10-54)), 94 subjects had a recurrent DFU (65.7%) and 15 subjects died (11.7%), their initial HbA1c did not differ significantly from that of others.

Ninety subjects (62.9%) had infected ulcers, including 54 osteomyelitis (37.8%). Their C-reactive protein levels were higher compared to that of subjects without infection ( $p < 0.001$ ). As compared to non-infected DFUs, infected DFUs led to a doubled hospital stay (21 (11-34) vs 11 (6-14) days,  $p < 0.001$ ), double-time to healing (17 (9-31) vs 9 (5-22) weeks,  $p < 0.05$ ), twice the rates of readmissions (33.3 vs 17%,  $p < 0.05$ ), and more lower-limb revascularization procedures (38.9% vs 13.2%,  $p < 0.001$ ) and amputations (36.7% vs 1.9%,  $p < 0.001$ ). HbA1c levels were significantly higher for patients with infected DFUs ( $8.8 \pm 1.9\%$  vs  $8.1 \pm 1.8\%$ ,  $p < 0.05$ ), and remained as such after adjustment for age, gender, and peripheral arterial disease (OR: 1.296, 95%CI: 1.045-1.608).

### **Conclusion**

Infection is critical for the short-term prognosis of DFU and relates to glucose control.

# Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admise à exercer la Médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »



## **Titre : Étude descriptive des patients diabétiques hospitalisés pour plaie de pieds au CHU de Bordeaux : lien infection-contrôle glycémique et devenir**

**Résumé : Introduction :** Un mauvais contrôle glycémique favorise les infections chez les sujets diabétiques, mais cela n'a pas été clairement établi pour les infections de plaie de pieds. L'objectif de notre étude était d'évaluer le contrôle glycémique initial, estimé par l'HbA1c selon la présence ou non d'une infection, chez des patients hospitalisés pour plaie de pieds. **Méthode :** Nous avons comparé les caractéristiques et le devenir des patients diabétiques hospitalisés pour plaie de pieds entre 2011 à 2014, selon la présence ou non d'une infection. L'infection était définie par la présence d'au moins un signe clinique parmi : purulence, douleur, œdème, chaleur et/ou induration. **Résultats :** Cent quarante-trois patients ont été hospitalisés pour plaie de pieds. Il s'agissait en majorité d'hommes (72,9%), âgés de 64±11 ans, atteints de diabète de type 2 (78,8%) depuis 20±13 ans. La majorité des plaies étaient uniques (67,8%), situées au niveau des orteils (56,3%). La durée médiane de la plaie avant l'admission était de 38 jours (14-90). Au cours du suivi, en médiane de 26 mois (10-54), 94 sujets ont eu une récurrence de la plaie (65,7%) et 15 sont décédés (11,7%). Leurs HbA1c initiales ne différaient pas des autres. Quatre-vingt-dix patients étaient infectés, dont 54 présentaient une infection ostéo-articulaire (37,8%). Leur taux de C-réactive protéine (CRP) était plus élevé ( $p<0,001$ ) que les patients non infectés. Les patients infectés avaient une durée initiale d'hospitalisation, un temps de cicatrisation et un nombre de ré-hospitalisations, deux fois plus importants ( $p<0,01$ ), que ceux ne présentant pas d'infection. Il y avait également plus de revascularisations et d'amputations chez les patients infectés que chez ceux non infectés, respectivement 38,9% vs 13,2% et 36,7% vs 1,9% ( $p<0,001$ ). Les patients infectés avaient une hémoglobine glyquée (HbA1c) plus élevée : 8,8±1,9% vs 8,1±1,8% ( $p<0,05$ ), même après ajustement sur l'âge, le sexe et la présence d'une artériopathie (OR : 1,296, 95% IC : 1,045-1,608). **Conclusion :** L'infection est un élément clé du mauvais pronostic des plaies de pieds diabétiques, et elle semble liée au contrôle glycémique initial.

**Mots-clés :** Plaie de pieds diabétiques, Contrôle glycémique, Infection

---

## **Title: People hospitalized for diabetic foot ulcer: is a poor glycemic control associated with local infection?**

**Abstract: Introduction:** Poor glycemic control favors infections in diabetic subjects, but whether hyperglycaemia favors diabetic foot infections that critically complicate Diabetic Foot Ulcer (DFU) remains to be ascertained. Our study aimed to search whether baseline HbA1c differed according to the presence of infection in subjects hospitalized for DFU. **Methods:** We compared the characteristics and outcomes of patients who were admitted in our ward from 2011 to 2014 for a DFU, according to the presence of infection, based on their clinical characteristics: purulence, erythema, pain, tenderness, warmth and/or induration. **Results:** One hundred and forty-three subjects were admitted for a DFU. They were mainly men (72.9%), with a mean age of 64±11 years, mainly Type 2 (78.8%) with a mean duration of diabetes of 20±13 years. Most ulcers were unique (67.8%), located on the toes (56.3%) or metatarsal heads (25.9%), their duration before admission was 38 days (14-90). During follow-up (26 months (10-54)), 94 subjects had a recurrent DFU (65.7%) and 15 subjects died (11.7%), their initial HbA1c did not differ significantly from that of others. Ninety subjects (62.9%) had infected ulcers, including 54 osteomyelitis (37.8%). Their C-reactive protein levels were higher compared to that of subjects without infection ( $p<0.001$ ). As compared to non-infected DFUs, infected DFUs led to a doubled hospital stay (21 (11-34) vs 11 (6-14) days,  $p<0.001$ ), double-time to healing (17 (9-31) vs 9 (5-22) weeks,  $p<0.05$ ), twice the rates of readmissions (33.3 vs 17%,  $p<0.05$ ), and more lower-limb revascularization procedures (38.9% vs 13.2%,  $p<0.001$ ) and amputations (36.7% vs 1.9%,  $p<0.001$ ). HbA1c levels were significantly higher for patients with infected DFUs (8.8±1.9% vs 8.1±1.8%,  $p<0.05$ ), and remained as such after adjustment for age, gender, and peripheral arterial disease (OR: 1.296, 95%CI: 1.045-1.608). **Conclusion:** Infection is critical for the short-term prognosis of DFU and relates to glucose control.

**Key words:** Diabetic foot ulcer, Glycemic control, Infection

---

**Discipline : Endocrinologie- Diabétologie-Maladies Métaboliques**  
**UFR : Sciences Médicales, Université de Bordeaux**