

Association entre le diabète et l'infection : quelle preuve d'un rôle causal de l'hyperglycémie ?

Association between diabetes mellitus and infection : which evidence for a causal role of hyperglycemia ?

T. Richard, F. Buttafuoco, M. Vanhaeverbeek et S. Cherifi

Service de Médecine interne, Hôpital André Vésale, C.H.U. de Charleroi

RESUME

L'association statistique entre le diabète et l'infection est en accord avec les observations de la pratique clinique quotidienne et les notions anciennes de la physiopathologie. Dans cet article, nous cherchons à déterminer si, dans cette association, l'hyperglycémie en elle-même constitue un facteur causal. Pour ce faire, nous avons vérifié si cette hypothèse est en accord avec les neuf critères de Bradford-Hill. Nous avons procédé en analysant systématiquement la littérature, en partant d'une liste de tableaux cliniques infectieux définis. Nous avons donc vérifié successivement la force de cette association, sa stabilité, sa spécificité, sa temporalité, l'existence d'un effet dose-réponse, sa plausibilité biologique, la cohérence de l'hypothèse, les données expérimentales et l'existence possible d'analogies. Nous avons ainsi pu identifier les tableaux cliniques concernés, ainsi que les risques relatifs et rapports de cote associés. Nous avons également relevé certaines affections hautement spécifiques du diabète, comme la pyélonéphrite emphysemateuse ou l'otite maligne externe. Nous avons pu voir que l'hypothèse testée s'insère correctement dans les données de la biologie et de l'épidémiologie moderne. Huit des neuf critères de Bradford-Hill étant remplis, il existe effectivement une association causale entre l'hyperglycémie, la glycosurie et l'augmentation du risque d'infection dans le diabète.

*Rev Med Brux 2018 ; 39 : 495-504
Doi : 10.30637/2018.17-057*

ABSTRACT

The statistical association between diabetes mellitus and infectious diseases is consistent with the observations of daily clinical practice and ancillary notions of pathophysiology. In this issue, we aim to establish whether hyperglycemia itself plays a causal role in this association. To do so, we have verified whether this hypothesis fulfilled the Bradford Hill criteria. We have systematically reviewed the medical literature from a panel of infectious diseases. We have successively verified the strength of the association, its stability, specificity, and temporality, the existence of a dose-response effect, its coherence, the experimental data and available analogy. We could identify the clinical affections of interest and related relative risks and odds ratios. We also have identified several affections highly specific of diabetic patients, such as emphysematous pyelonephritis and malignant external otitis. We could conclude that the the hyperglycemia and glycosuria play a causal role in the relation between diabetes mellitus and the risk of infectious disease.

*Rev Med Brux 2018 ; 39 : 495-504
Doi : 10.30637/2018.17-057*

Key words : diabetes mellitus, infection

A la question de savoir s'il existe une relation entre la présence d'un diabète et le risque d'infection, la réponse semble évidente : de nombreuses maladies infectieuses comme les mycoses, les infections de plaies distales ou les infections urinaires affectent préférentiellement les sujets diabétiques. Les sujets diabétiques ont un risque doublé de décès lié à une cause infectieuse et plusieurs articles de revue narrative ont été publiés sur le sujet^{1,2}. Les traités de diabétologie décrivent de nombreuses maladies infectieuses affectant spécifiquement les patients diabétiques et la pratique quotidienne confronte régulièrement le clinicien à des infections dont la genèse semble avoir été favorisée par l'hyperglycémie ou la glycosurie chronique³.

Cependant, le rôle de l'hyperglycémie elle-même n'est pas formellement établi. Il existe en effet d'éventuels facteurs confondants, qui pourraient lier l'hyperglycémie et certaines infections de manière statistique, mais pas de manière causale : l'existence d'un diabète serait en fait associée à d'autres maladies favorisant les infections (dysfonction endothéliale, l'athéromatose, les carences nutritionnelles,...). Le diabète peut par ailleurs favoriser indirectement certaines infections, notamment des tissus mous, via la survenue de complications comme le mal perforant plantaire, sans qu'il y ait de lien entre le diabète lui-même et le risque infectieux.

En outre, la population des patients diabétiques s'est fortement modifiée au cours de la seconde moitié du XX^e siècle et le début du XXI^e siècle⁴ : épidémie de diabète de type 2, élévation de l'âge des patients, meilleur accès à des traitements plus actifs et à un meilleur contrôle de la maladie : cela peut avoir modifié les caractéristiques des patients rencontrés en pratique, depuis les débuts de la diabétologie. Il est donc possible que seuls les patients diabétiques d'autrefois aient été exposés à un risque plus élevé d'infection et que cela ne soit plus le cas aujourd'hui.

Enfin, la susceptibilité aux infections n'est pas une entité précise : elle peut varier en fonction du site de l'infection, de l'hôte et du type d'agent concerné (bactérie, virus, protozoaires, fungus). Elle peut aussi résulter d'un grand nombre de facteurs différents : rupture ou fragilité de barrières naturelles (cutanée ou muqueuse), angiopathie, trouble de l'immunité cellulaire ou humorale, défaut d'opsonisation, environnement métabolique, type de nutriments présents, présence de radicaux libres, activation de la réaction inflammatoire ou hypercoagulabilité⁵.

Afin d'argumenter le niveau de preuve dans ce domaine, nous proposons de confronter une revue systématique de la littérature au fil conducteur des critères de Bradford-Hill. Nous avons donc testé l'hypothèse que le diabète est lié de manière causale au risque de développer certaines infections et que l'hyperglycémie chronique elle-même constitue la variable explicative.

Sir Austin Bradford Hill, épidémiologiste britannique, a proposé dans un article de 1965 une liste de neuf critères destinés à argumenter la nature causale d'une association statistique observée⁶ : partant du principe qu'il est matériellement impossible de prouver de manière formelle un lien causal, il décrit une liste de neuf éléments de discussion. Il ne s'agit pas d'une liste de critères nécessaires et suffisants pour établir si une association est causale : c'est simplement une description de l'état de la connaissance sur le sujet à un moment précis.

MATERIEL ET METHODE

Nous avons interrogé la base de données Pubmed pour rechercher les données d'observation disponibles. Nous avons revu la littérature en nous limitant aux études cliniques prospectives ou rétrospectives chez l'adultes, publiées en langue française ou anglaise et rapportant au moins une valeur de risque relatif (RR) ou un rapport de cote (Odds ratio, OR).

Nous avons recherché les mots-clés (*Medical Subject Headings, MeSH*) suivants : " *diabetes mellitus* ", " *infection* ", " *pneumonia* ", " *soft tissue infection* ", " *upper respiratory tract infection* ", " *tuberculosis* ", " *focal infection, dental* ", " *urinary tract infection* ", " *infection, surgical wound* ". Nous avons exclu les infections liées au mal perforant plantaire ou aux ulcérations distales liées à l'artériopathie. Enfin, en se basant sur l'article de synthèse narrative du *New England Journal of Medicine* traitant du sujet, nous avons recherché le mot MeSH " *diabetes mellitus* " associé à certains termes spécifiques : " *zygomycosis* ", " *malignant external otitis* ", " *gangrenous cholecystitis* ", " *emphysematous pyelonephritis* ", " *liver abscess* ". A noter que seul le terme " *liver abscess* " constitue un mot MeSH.

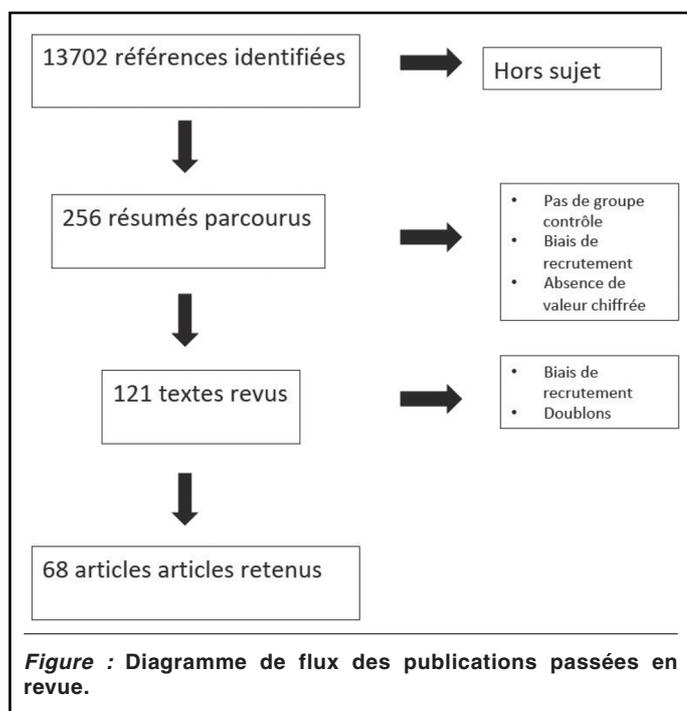
FORCE DE L'ASSOCIATION

Une association statistique peut être exprimée sous la forme d'un rapport de cote (odds ratio OR) ou d'un risque relatif (RR). En présence d'un risque relatif très élevé, il est peu probable que l'association observée soit attribuable à un biais ou au hasard. Nous allons donc reprendre l'état des connaissances en la matière, en y incluant les données chiffrées disponibles. La figure reprend le diagramme de flux des publications passées en revue.

Le tableau reprend l'ensemble des données identifiées dans les études retenues. Sauf mention contraire, il s'agit des risques relatifs après ajustement pour les facteurs confondants connus.

Les infections en général

Le diabète expose à un risque relatif de 1,21 d'infections toutes causes confondues⁷. Il expose également au risque de sepsis à cocci Gram positif et



négatif, ainsi que le sepsis d'origine extrahospitalière ou de risque de décès par cause infectieuse. Les risques relatifs sont assez variables, entre 1,1 et 4,4 selon les séries⁷⁻¹⁵.

Infections de la sphère oropharyngienne

Certains auteurs ont observé une augmentation du risque d'infection respiratoire haute associée au diabète^{7,12} et respiratoire haute compliquée.

Il est également fortement lié à la santé dentaire : dans une étude prospective d'une durée de cinq ans, le risque relatif de perte d'une ou plusieurs dents était de 1,4 pour les patients diabétiques de type 2 mal contrôlés et 1,9 pour les patients diabétiques de type 1 mal contrôlés^{16,17}.

En outre, certaines affections plus rares, sont, elles, hautement spécifiques du diabète : il s'agit de la mucormycose rhinocérébrale et de l'otite externe maligne.

Tableau : Résumé des différentes études d'observation concernant le risque de maladie infectieuse chez le patient diabétique, classées par site affecté. Sauf mention contraire, il s'agit des risques relatifs (ou rapports de cotes) après ajustement.

Événement	Proportion de patients diabétiques	Risque relatif ou rapport de cote (OR)	Intervalle de confiance	Référence
Infection		1,21	1,20-1,22	7
Décès par cause infectieuse (hors pneumonie)		2,39	1,95-2,93	9
Décès par pneumonie		1,67	1,45-1,92	9
Décès par infection		4,42	3,8-5,34	7
Septicémie		1,9	1,8-2,1	7
		1,82	1,57-2,12	9
		2,45	2,23-2,68	10
Bactériémie à staphylococcus aureus				8
Bactériémie à entérobactérie		2,9	2,4-3,4	11
Endocardite		1,9	1,8-2,1	14
Hospitalisation pour infection		1,5	1,37-1,64	15
Syndrome grippal		1,22	1,02-1,42	13
Tuberculose		1,30	1,01-1,67	7
		3,11	2,27-4,26	35
		3,59	2,25-5,73	36
		1,12	1,02-1,23	37
Perte dentaire(diabète type 1)		1,93	1,55-2,39	16
Perte dentaire(diabète type 2)		1,36	1,11-1,67	16
Infection dentaire		1,723	1,011-2,939	13
Infection respiratoire haute		1,18	1,17-1,19	13
		1,25	1,19-1,30	22

Bronchite		1,38	1,32-1,44	14
Pneumonie		1,46	1,42-1,49	13
		1,43	1,07-2,79	22
		Pas d'association		23
		1,92	1,84-1,99	24
		Pas d'association		25
		1,66	1,65-1,67	26
		1,3	1,0-1,9	27
Pneumonie acquise en maison de repos		Pas d'association		28
Empyème pleural		1,71	1,57-2,12	29
Empyème ou décès		2,14	1,09-4,19	30
Pneumonie sévère		3,26	1,27-7,34	31
Infection invasive à pneumocoque		3,5	3,2-3,9	32
Pneumonie nosocomiale		Pas d'association		33
Hospitalisation pour pneumonie		1,23 (4,43 pour type 1)	1,19-1,28	34
Infection de plaie chirurgicale		1,53	1,11-2,12	45
		1,69	1,33-2,13	33
Infection de plaie de cholécystectomie		1,44	1,21-1,71	48
		Pas d'association		49
Infection de plaie de laminectomie rachidienne		2,9	1,8-4,9	50
		4,2	1,1-16,3	51
		3,5	1,2-10	52
Infection de plaie de prothèse de hanche et genou		1,55	1,11-2,16	53
		6,87	2,42-19,5	54
Infection de plaie chirurgicale (pied et cheville)		Pas d'association		55
Sternite postopératoire		Pas d'association		56
		Pas d'association		57
Infection du site de prélèvement de pontage aorto-coronarien		2,445	1,56-3,84	58
Bactériémie post-pontage		2,09	1,20-3,63	59
		4,6	1,4-15,8	60
Infection de plaie de césarienne		Pas d'association		61
		1,4	1,1-1,7	62
Infection de plaie de chirurgie gynécologique		Pas d'association		63
Infection acquise à l'USI		1,65	1,04-2,64	64
Infection de plaie par brûlure		1,65	1,04-2,64	65
Infection de cathéter		1,26	1,02-1,55	66
		7,78	4,59-13,2	67

Infection urinaire		1,59	1,50-1,69	7
		3,03	2,04-4,49	22
		1,96	1,49-2,58	38
		1,8	1,2-2,7	39
		2,9	1,7-5,1	40
Cystite		1,39	1,36-1,42	39
Pyélonéphrite		1,95	1,78-2,13	39
Vaginite		1,91	1,46-2,48	7
Infection génitale		2,14	1,95-2,35	7
		1,16	1,04-1,30	22
Infection cutanée		2,43	1,49-3,95	7
		1,9	1,12-2,24	12
		1,78	1,69-1,86	22
Arthrite septique		1,72	1,42-2,08	7
Cholécystite gangréneuse		2,7 (OR)	1,02-7,16	59
Abcès hépatique		3,6 (OR)	2,9-4,5	43
Mucormycose	12 à 33 %	/	/	18
	64 %			19
	90 %			20
Abcès péri-néphrétique	40 %	/	/	38
Otite externe maligne	95 %	/	/	21
Pyélonéphrite emphysémateuse	+/- 100 %	/	/	41

La mucormycose (ou zygomycose) rhino-cérébrale est liée à une infection par des champignons de la famille des mucorales. Elle se présente sous la forme d'une infection aiguë nécrosante, affectant préférentiellement la région cervicofaciale. Selon les séries, entre 20 et 80 % des patients affectés par cette infection sont des patients diabétiques. Les autres patients souffrent d'immunodépression ou de traumatisme grave¹⁸⁻²⁰.

Dans le cas de l'otite externe maligne, les patients diabétiques représentent entre 65 et 95 % des cas dans les séries publiées²¹, les autres patients étant porteurs d'un désordre immunitaire. Il s'agit d'une atteinte infectieuse du conduit auditif externe par le *Pseudomonas aeruginosa*. Cette affection se présente sous la forme d'une douleur intense avec début brutal et éventuellement la présence d'une masse pseudotumorale visible au sein du conduit auditif externe.

Les infections respiratoires basses

Le diabète est associé à une modification de l'épidémiologie des pneumonies : on constate une

incidence plus élevée des infections par certains pathogènes (staphylocoques, mycobactéries) et un taux de complications plus élevé de certains autres (*streptococcus pneumoniae*, influenza)². L'association entre l'incidence de la pneumonie communautaire et le diabète est retrouvée dans la plupart des études (mais pas toutes). Il est également lié à une augmentation de complications de cette pneumonie (bactériémie, empyème, décès)²²⁻³⁴.

Dans le cas de la tuberculose, l'association entre le diabète et l'incidence de cette affection est retrouvée dans pratiquement toutes les études, avec un risque relatif de 3³⁵⁻³⁷. Après ajustement pour les facteurs de risque connus, l'association persiste, avec un risque relatif plus faible, de l'ordre de 1,3.

Les infections urinaires non-complicquées

Ce type d'infection est un peu plus fréquente au sein de la population diabétique que dans la population générale : selon deux études prospectives, le risque relatif variait entre 1,2 et 2,0 en fonction du type de diabète et du sexe^{7,12,22,38-40}.

Les infections urinaires compliquées

Une infection urinaire est dite compliquée si elle survient chez une personne porteuse d'un facteur de risque particulier : une anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire, sexe masculin, âge supérieur à 75 ans, ou supérieur à 65 ans avec au moins trois facteurs de comorbidités²³ et grave si elle s'accompagne de signes de sepsis ou de complications locales. Dans ces deux cas, elle nécessite la réalisation en urgence d'une imagerie médicale du tractus urinaire. Les patients diabétiques sont exposés au risque d'abcès périnéphrétique, 30 à 40 % de ces complications survenant chez les patients diabétiques³⁸. L'abcès peut survenir tardivement au cours de l'épisode infectieux. Les germes impliqués peuvent être des entérobactéries, le staphylocoque doré ou des germes anaérobies stricts.

Le diabète est également fortement associé à une maladie quasi spécifique, la pyélonéphrite emphysémateuse⁴¹ : il s'agit d'une infection des voies urinaires par des germes fermentant (le plus fréquemment un *Escherichia coli* ou un *Klebsiella*). Elle se caractérise par la présence de gaz dans les cavités excrétrices, les parois ou le parenchyme rénal.

Les infections gastro-intestinales

Dans une cohorte canadienne, le diabète était associé à une élévation du risque de l'ensemble des infections de la sphère digestive, que ce soit les infections des voies biliaires, l'abcès péri-rectal, la péritonite ou les hépatites virales. Les risques relatifs s'échelonnent dans ces cas entre 1,5 et 2¹².

Il existe en outre des affections plus rares et plus spécifiques du diabète, comme la cholécystite gangréneuse⁴² et l'abcès hépatique à *klebsiella*^{43,44}. Pour ces deux affections, le rapport de cotes est de 2,7 à 3.

La cholécystite gangréneuse est une cholécystite alithiasique associée à une nécrose de la paroi vésiculaire.

L'abcès hépatique est généralement pluriloculaire et peut être accompagné d'infections métastatiques dans d'autres organes. Le pathogène le plus fréquemment rencontré est le *klebsiella pneumoniae*⁴³.

Les infections des tissus mous

Outre les infections spécifiquement liées aux ulcères diabétiques (mal perforant plantaire ou artériopathie oblitérante des membres inférieurs), le diabète expose à un risque accru d'infections sévères des muscles et des tissus mous, en particulier les fasciites nécrosantes à streptocoque, la myonécrose à *clostridium perfringens* (gangrène gazeuse) et la pyomyosite aiguë bactérienne (le plus souvent due au staphylocoque doré)². Au sein de la cohorte

canadienne, le risque relatif d'arthrite infectieuse était de 1,7, celui de cellulite infectieuse de 1,8 et celui d'ostéomyélite était de 4,4¹³.

Infection de plaie opératoire

De nombreuses études ont été réalisées sur le sujet : le risque relatif est de l'ordre de 1,53, mais varie fortement en fonction du type d'intervention (de 2 à 4 pour les interventions orthopédiques et 1 pour les interventions gynécologiques et les sternotomies)⁴⁵⁻⁶³.

Infection de cathéter intraveineux

Une étude rétrospective de sujets diabétiques traités par nutrition parentérale a mis en évidence une incidence d'infection de 17 %. Bien qu'elle soit dépourvue de groupe contrôle, cela suggère un risque relatif de l'ordre de 5, par rapport aux sujets non diabétiques⁶⁴⁻⁶⁷.

Les infections transmises par voie sanguine via un cathéter intraveineux sont également nettement plus fréquentes, avec des risques relatifs allant de 1,26 à 7,8 selon la série.

En résumé, pour la force de l'association, les risques relatifs et les rapports de cotes varient entre 1 et 7,60, en fonction du site concerné. La présence d'un diabète augmente de manière modérée le risque de certaines infections courantes comme la pneumonie ou la bronchite et de manière plus marquée celles de la sphère génitale, ainsi que les surinfections de plaies chirurgicales d'origine orthopédique.

STABILITE DE L'ASSOCIATION

Le deuxième critère de Bradford-Hill est la constance de l'association : une association sera plus probablement causale si elle se retrouve dans un grand nombre d'observations, au sein de populations différentes.

Beaucoup d'associations décrites au sein du chapitre précédent reposent sur un nombre restreint d'études. Toutefois, l'ensemble des observations semble indiquer une augmentation du risque de certaines infections, sur de multiples observations effectuées à des époques différentes et dans des lieux géographiques parfois très éloignés (l'Europe, l'Amérique du Nord et dans une moindre mesure l'Asie).

Certaines études ont en outre comparé les patients diabétiques de type 1 et de type 2, deux groupes de patients très différents, n'ayant en commun qu'une seule chose : l'exposition à l'hyperglycémie prolongée^{9,13,16}. Dans ces cas, les investigateurs ont observé des résultats comparables dans ces deux groupes.

Enfin, dans le cas de la tuberculose, l'association est retrouvée dans tous les groupes d'âge³⁷.

SPECIFICITE

Le troisième critère de Bradford-Hill est la spécificité : une cause spécifique produit en général un effet particulier dans une population particulière en l'absence d'une autre explication.

La seule affection véritablement spécifique du diabète est la pyélonéphrite emphysémateuse. L'otite externe à *Pseudomonas* peut, elle, affecter d'autres groupes de patients comme les plongeurs, mais sa forme maligne n'affecte pratiquement que les patients diabétiques.

Ce critère est donc rempli.

TEMPORALITE

Le quatrième critère de Bradford-Hill est la temporalité : une cause doit précéder sa conséquence. Il s'agit du seul critère obligatoire.

Les études sur lesquelles repose l'association peuvent être des études prospectives ou rétrospectives. Pour chacune d'elles, le diagnostic de diabète précédait celui de l'infection et reposait sur l'anamnèse ou le dossier médical du patient. Toutefois, presque aucune ne renseignait l'ancienneté du diabète.

L'hypothèse d'infections précédant l'apparition d'un diabète de type 1⁶⁸ et de type 2⁶⁹ a été avancée, mais uniquement sur base d'arguments théoriques. L'hypothèse d'une causalité inverse n'est donc pas soutenue par les observations publiées.

EFFET DOSE-REPONSE

Une association a plus de chances d'être de type causal si l'on observe un effet dose-réponse : dans l'hypothèse qui nous intéresse, il serait logique d'observer, chez les sujets diabétiques, une relation statistique entre le niveau de contrôle glycémique obtenu et le risque d'infection.

Certaines études ont effectivement comparé les patients présentant un bon contrôle métabolique et ceux présentant un mauvais contrôle. Elles ont observé une plus grande incidence (environ deux fois plus) d'infections urogénitales dans le cas des patients mal contrôlés. Il n'y avait pas en revanche de différence entre ces deux groupes pour les autres infections courantes¹⁴. Dans le cas des infections parodontales, les auteurs ont également observé que seuls les patients diabétiques mal contrôlés présentaient un risque accru de perte dentaire¹⁶. Enfin, la diminution de l'incidence des complications comme la mucormycose ou l'otite externe à *pseudomonas* depuis l'amélioration des traitements antidiabétiques sont des arguments indirects en faveur d'un effet dose-réponse. Ce critère est donc rempli.

PLAUSIBILITE BIOLOGIQUE

Il existe de nombreux mécanismes par lesquels l'hyperglycémie et la glycosurie pourraient altérer la sensibilité aux infections : les cellules immunitaires en général et les polynucléaires neutrophiles en particulier subissent d'importantes modifications au niveau fonctionnel et structurel chez les patients diabétiques^{70,71}. L'oxygénation locale peut être altérée par la micro-angiopathie ainsi que les altérations rhéologiques (réduction de la déformabilité des érythrocytes, aggrégabilité accrue, surreprésentation des protéines de phase aigüe). Cette hypoxie locale pourrait ainsi favoriser une fragilité tissulaire, un retard de cicatrisation en cas d'agression locale, un défaut d'accès ou de recrutement de leucocytes ou de production de radicaux libres.

Enfin, l'hyperglycémie elle-même augmente la disponibilité d'un substrat métabolique, qui peut ainsi favoriser la prolifération de microorganismes pathogènes, ce qui est cohérent avec la susceptibilité particulière aux infections par les entérobactéries^{2,7,11,44} et aux mycoses^{7,22,23}.

COHERENCE

Une hypothèse de causalité est plus probable si elle est cohérente avec ce qui est connu en général de la maladie : ainsi, elle ne doit pas entrer en conflit avec les données historiques, les observations cliniques ou les données de l'épidémiologie.

Dans le cas que nous traitons, l'hypothèse d'une causalité s'inscrit de manière logique avec ce qui est connu du diabète en terme de données historiques^{2,3} et épidémiologiques¹.

PREUVE EXPERIMENTALE

Chez l'homme, on sait que la glycosurie joue un rôle causal dans les infections urogénitales, car les traitements antidiabétiques qui agissent en favorisant la glycosurie ont pour effet indésirable d'augmenter l'incidence de ce type d'infections⁷².

Chez l'animal, il existe un grand nombre de modèles expérimentaux ayant mis en évidence un effet du diabète sur le risque d'infection virale et bactérienne. Une partie de cet effet semble passer par différents mécanismes, comme la sécrétion de cytokines inhibitrices, une réduction des capacités de phagocytose et de cytotoxicité des polynucléaires neutrophiles^{73,74}.

ANALOGIE

Pour déterminer si l'exposition à un facteur de risque (l'hyperglycémie) favorise le risque d'infection, il est utile de procéder par analogie : déterminer si d'autres maladies ayant des caractéristiques semblables expose également au risque d'infection. Nous n'avons pas identifié de maladie apparentée au

diabète qui puisse donner lieu à une prédisposition aux infections : on pourrait toutefois citer l'hémochromatose. C'est une affection qui interfère avec l'immunité innée, via une dysfonction des polynucléaires neutrophiles et qui est caractérisée par l'abondance excessive d'un substrat métabolique (le fer) utilisable par d'éventuels microorganismes pathogènes. Ces deux caractéristiques sont communes au diabète. Or, l'hémochromatose est effectivement associée à la présence d'un risque infectieux accru⁷⁵. Mais, il est difficile d'aller plus loin en termes de comparaison hémochromatose-diabète. Le critère d'analogie est donc partiellement rempli.

CONCLUSION

Huit des neuf critères de Bradford-Hill étant remplis, l'état actuel des connaissances permet de conclure qu'il existe bien un risque accru de certaines maladies infectieuses chez la personne diabétique et que l'hyperglycémie joue un rôle causal au sein de cette association. Celle-ci revêt la forme d'une susceptibilité accrue aux infections bactériennes et fongiques, notamment au niveau dentaire, urogénital et des tissus mous. Certaines affections sont plus rares, mais plus spécifique de la personne diabétique : la pyélonéphrite emphysémateuse, l'otite externe maligne, la mucormycose rhinocérébrale, l'abcès hépatique et la cholécystite gangréneuse.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

- Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P *et al.* Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med.* 2011;364(9):829-41.
- Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1999;341(25):1906-12.
- Sentochnik DE, Eliopoulos GM. Infection and diabetes. In : Kahn CR, Weir GC, editors. *Joslin' Diabetes mellitus*, Philadelphia: Lea and Febiger;1994:867-88.
- Jaacks LM, Siegel KR, Gujral UP, Narayan KM. Type 2 diabetes: A 21st century epidemic. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30(3):331-43.
- Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S195-203.
- Hill, A. The environment and disease: Association or causation? *Proc R Soc Med.* 1965;58:295-300.
- Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(2):510-3.
- Smit J, Søgaard M, Schönheyder HC, Nielsen H, Frøslev T, Thomsen RW. Diabetes and risk of community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia: a population-based case-control study. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(5):631-9.
- Magliano DJ, Harding JL, Cohen K, Huxley RR, Davis WA, Shaw JE. Excess Risk of Dying From Infectious Causes in Those With Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(7):1274-80.
- Henriksen DP, Pottegård A, Laursen CB, Jensen TG, Hallas J, Pedersen C *et al.* Risk factors for hospitalization due to community-acquired sepsis -a population-based case-control study. *PLoS One.* 2015 Apr 21;10(4):e0124838.
- Thomsen RW, Hundborg HH, Lervang HH, Johnsen SP, Schönheyder HC, Sørensen HT. Diabetes mellitus as a risk and prognostic factor for community-acquired bacteremia due to enterobacteria: a 10-year, population-based study among adults. *Clin Infect Dis.* 2005;40(4):628-31.
- Benfield T, Jensen JS, Nordestgaard BG. Influence of diabetes and hyperglycaemia on infectious disease hospitalisation and outcome. *Diabetologia.* 2007;50(3):549-54.
- Muller LM, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AI *et al.* Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis.* 2005;41(3):281-8.
- Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. Increased prevalence of infectious endocarditis in patients with type II diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2007;21(6):403-6.
- Donnelly JP, Nair S, Griffin R, Baddley JW, Safford MM, Wang HE *et al.* Association of Diabetes and Insulin Therapy With Risk of Hospitalization for Infection and 28-Day Mortality Risk. *Clin Infect Dis.* 2017;64(4):435-42.
- Demmer RT, Holtfreter B, Desvarieux M, Jacobs DR Jr, Kerner W, Nauck M *et al.* The influence of type 1 and type 2 diabetes on periodontal disease progression: prospective results from the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Diabetes Care.* 2012;35(10):2036-42.
- Ko HH, Chien WC, Lin YH, Chung CH, Cheng SJ. Examining the correlation between diabetes and odontogenic infection: A nationwide, retrospective, matched-cohort study in Taiwan. *PLoS One.* 2017;12(6):e0178941.
- Petrikkos G, Skiada A, Drogari-Apiranthitou M. Epidemiology of mucormycosis in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(Suppl 6):67-73.
- Lanternier F, Dannaoui E, Morizot G, Elie C, Garcia-Hermoso D, Huerre M *et al.* A global analysis of mucormycosis in France: the RetroZygo Study (2005-2007). *Clin Infect Dis.* 2012;54 Suppl 1:S35-43.
- Bonifaz A, Macias B, Paredes-Farrera F, Arias P, Ponce RM, Araiza J. Palatal zygomycosis: experience of 21 cases. *Oral Dis.* 2008;14(6):569-74.
- Franco-Vidal V, Blanchet H, Bebear C, Dutronc H, Darrouzet V. Necrotizing external otitis: a report of 46 cases. *Otol Neurotol.* 2007;28(6):771-3.
- Hine JL, de Lusignan S, Burleigh D, Pathirannehelage S, McGovern A, Gatenby P *et al.* Association between glycaemic control and common infections in people with Type 2 diabetes: a cohort study. *Diabet Med.* 2017; 34(4):551-7
- Breitling LP. Evidence of non-linearity in the association of glycemic control with influenza/pneumonia mortality: a study of 19 000 adults from the US general population. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(1):111-20.
- Ehrlich SF, Quesenberry CP Jr, Van Den Eeden SK, Shan J, Ferrara A. Patients diagnosed with diabetes are at increased risk for asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, and pneumonia but not lung cancer. *Diabetes Care.* 2010;33(1):55-60.
- Almirall J, Serra-Prat M, Bolibar I, Balasso V. Risk Factors for Community-Acquired Pneumonia in Adults: A Systematic Review of Observational Studies. *Respiration.* 2017;94(3):299-311.

26. López-de-Andrés A, de Miguel-Díez J, Jiménez-Trujillo I, Hernández-Barrera V, de Miguel-Yanes JM, Méndez-Bailón M *et al.* Hospitalisation with community-acquired pneumonia among patients with type 2 diabetes: an observational population-based study in Spain from 2004 to 2013. *BMJ Open.* 2017;7(1):e013097.
27. Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax.* 2015;70(10):984-9.
28. Chen LK, Peng L, Lin MH, Lai HY, Lin HC, Hwang SJ. Diabetes mellitus, glycemic control, and pneumonia in long-term care facilities: a 2-year, prospective cohort study. *J Am Med Dir Assoc.* 2011;12(1):33-7.
29. Lai SW, Lin C, Liao K. Population-based cohort study investigating the correlation of diabetes mellitus with pleural empyema in adults in Taiwan. *Medicine (Baltimore).* 2017 Sep;96(36):e7763.
30. Falguera M, Pifarre R, Martin A, Sheikh A, Moreno A. Etiology and outcome of community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus. *Chest.* 2005;128(5):3233-329.
31. Ishiguro T, Kagiya N, Uozumi R, Odashima K, Kurashima K, Morita S *et al.* Risk factors for the severity and mortality of pneumococcal pneumonia: Importance of pre-morbid patients' performance status. *J Infect Chemother.* 2016;22(10):685-91.
32. Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Edelsberg J, Shea KM, Pelton SI. Rates and costs of invasive pneumococcal disease and pneumonia in persons with underlying medical conditions. *BMC Health Serv Res.* 2016;16:182.
33. Vardakas KZ, Siempos II, Falagas ME. Diabetes mellitus as a risk factor for nosocomial pneumonia and associated mortality. *Diabet Med.* 2007;24(10):1168-71.
34. Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, Lervang HH, Schønheyder HC, Sørensen HT. Diabetes, glycemic control, and risk of hospitalization with pneumonia: a population-based case-control study. *Diabetes Care.* 2008 ;31(8):1541-5.
35. Peeling L, Wing K, Mathur R, Prieto-Merino D, Smeeth L, Moore DA. Risk of tuberculosis in patients with diabetes: population based cohort study using the UK Clinical Practice Research Datalink. *BMC Med.* 2015;13:135.
36. Jeon C, Murray MB. Diabetes Mellitus Increases the Risk of Active Tuberculosis: A Systematic Review of 13 Observational Studies. *PLoS Med.* 2008;5(7):e152.
37. Al-Rifai RH, Pearson F, Critchley JA, Abu-Raddad LJ. Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(11):e0187967.
38. Geerlings S. Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus: epidemiology, pathogenesis and treatment. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;31(Suppl 1):S54-7.
39. Boyko EJ, Fihn SD, Scholes D, Abraham L, Monsey B. Risk of urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria among diabetic and nondiabetic postmenopausal women. *Am J Epidemiol.* 2005;161(6):557-64.
40. Boyko EJ, Fihn SD, Scholes D, Chen CL, Normand EH, Yarbro P. Diabetes and the risk of acute urinary tract infection among postmenopausal women. *Diabetes Care.* 2002;25(10):1778-83.
41. Huang J, Cheng C. Emphysematous pyelonephritis: clinicoradiological classification, management, prognosis, and pathogenesis. *Arch Intern Med.* 2000;160(6):797-805.
42. Fagan SP, Awad SS, Rahwan K, Hira K, Aoki N, Itani KM *et al.* Prognostic factors for the development of gangrenous cholecystitis. *Am J Surg.* 2003;186(5):481-5.
43. Thomson RW, Jepsen P, Sørensen. Diabetes mellitus and pyogenic liver abscess: risk and prognosis. *Clin Infect Dis.* 2007;44(9):194-201.
44. Hansen DS, Gottschau A, Kolmos HJ. Epidemiology of Klebsiella bacteraemia: a case control study using Escherichia coli bacteraemia as control. *J Hosp Infect.* 1998;38(2):119-32.
45. Martin ET, Kaye KS, Knott C, Nguyen H, Santarossa M, Evans R *et al.* Diabetes and Risk of Surgical Site Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016;37(1):88-99.
46. Zhang Y, Zheng QJ, Wang S, Zeng SX, Zhang YP, Bai XJ *et al.* Diabetes mellitus is associated with increased risk of surgical site infections: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Infect Control.* 2015;43(8):810-5.
47. Overett TK, Bistrrian BR, Lowry SF, Hopkins BS, Miller D, Blackburn GL. Total parenteral nutrition in patients with insulin-requiring diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr.* 1986;5(1):79-89.
48. Jaafar G, Hammarqvist F, Enochsson L, Sandblom G. Patient-Related Risk Factors for Postoperative Infection After Cholecystectomy. *World J Surg.* 2017;41(9):2240-4.
49. Ismat U, Khan A, Nawaz A, Mansoor R, Malik AA, Sher F. Surgical Site Infection in Diabetic and Non-Diabetic Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2016;26(2):100-2.
50. Cancienne JM, Werner BC, Chen DQ, Hassanzadeh H, Shimer AL. Perioperative hemoglobin A1c as a predictor of deep infection following single-level lumbar decompression in patients with diabetes. *Spine J.* 2017;17(8):1100-5.
51. Friedman ND, Sexton DJ, Connelly SM, Kaye KS. Risk factors for surgical site infection complicating laminectomy. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28(9):1060-5.
52. Olsen MA, Nepple JJ, Riew KD, Lenke LG, Bridwell KH, Mayfield J *et al.* Risk factors for surgical site infection following orthopaedic spinal operations. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90(1):62-9.
53. Maradit Kremers H, Lewallen LW, Mabry TM, Berry DJ, Berbari EF, Osmon DR. Diabetes mellitus, hyperglycemia, hemoglobin A1C and the risk of prosthetic joint infections in total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2015;30(3):439-43.
54. Dowsey MM, Choong PF. Obese diabetic patients are at substantial risk for deep infection after primary TKA. *Clin Orthop Relat Res.* 2009;467(6):1577-81.
55. Lowery NJ, Wukich D, McMillen R, Lowery N, Frykberg RG. Surgical Site Infections After Foot and Ankle Surgery. *Diabetes Care.* 2011;34(10):2211-3.
56. Salehi Omran A, Karimi A, Ahmadi SH, Davoodi S, Marzban M, Movahedi N *et al.* Superficial and deep sternal wound infection after more than 9000 coronary artery bypass graft (CABG): incidence, risk factors and mortality. *BMC Infect Dis.* 2007;23;7:112.
57. Momin AU, Deshpande R, Potts J, El-Gamel A, Marrinan MT, Omigie J *et al.* Incidence of sternal infection in diabetic patients undergoing bilateral internal thoracic artery grafting. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(5):1765-72.
58. Sharma M, Fakhri MG, Berriel-Cass D, Meisner S, Saravolatz L, Khatib R. Harvest surgical site infection following coronary artery bypass grafting: risk factors, microbiology, and outcomes. *Am J Infect Control.* 2009;37(8):653-7.
59. Spelman DW, Russo P, Harrington G, Davis BB, Rabinov M, Smith JA *et al.* Risk factors for surgical wound infection and bacteraemia following coronary artery bypass surgery. *Aust N Z J Surg.* 2000;70(1):47-51.

60. Ryan T, Mc Carthy JF, Rady MY, Serkey J, Gordon S, Starr NJ *et al.* Early bloodstream infection after cardiopulmonary bypass: frequency rate, risk factors, and implications. *Crit Care Med.* 1997 Dec;25(12):2009-14.
61. Leth RA, Uldbjerg N, Nørgaard M, Møller JK, Thomsen RW. Obesity, diabetes, and the risk of infections diagnosed in hospital and post-discharge infections after cesarean section: a prospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(5):501-9.
62. Schneid-Kofman N, Sheiner E, Levy A, Holcberg G. Risk factors for wound infection following cesarean deliveries. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;90(1):10-5.
63. Kamat AA, Brancazio L, Gibson M. Wound infection in gynecologic surgery. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2000;8(5-6):230-4.
64. Michalia M, Kompoti M, Koutsikou A, Paridou A, Giannopoulou P, Trika-Graphakos E *et al.* Diabetes mellitus is an independent risk factor for ICU-acquired bloodstream infections. *Intensive Care Med.* 2009;35(3):448-54.
65. Sayampanathan A. Systematic review of complications and outcomes of diabetic patients with burn trauma. *Burns.* 2016;42(8):1644-51.
66. Bomberg H, Kubulus C, List F, Albert N, Schmitt K, Gräber S *et al.* Diabetes: a risk factor for catheter-associated infections. *Reg Anesth Pain Med.* 2015;40(1):16-21.
67. Nassaji-Zavareh M, Ghorbani R. Peripheral intravenous catheter-related phlebitis and related risk factors. *Singapore Med J.* 2007;48(8):733-6.
68. Filippi CM, von Herrath MG. Viral Trigger for Type 1 Diabetes: Pros and Cons. 2008;57(11):2863-71.
69. Chakraborty s, Bhattacharyya R, Banerjee D. Infection: a possible risk factor for type 2 diabetes. *Adv Clin Chem.* 2017;80:227-51.
70. Szablewski L, Sulima A. The structural and functional changes of blood cells and molecular components in diabetes mellitus. *Biol Chem.* 2017;398(4):411-23.
71. Barrett EJ, Liu Z, Khamaisi M, King GL, Klein R, Klein BEK *et al.* Diabetic Microvascular Disease: An Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Dec 1;102(12):4343-410.
72. Liu J, Li L, Li S, Jia P, Deng K, Chen W *et al.* Effects of SGLT2 inhibitors on UTIs and genital infections in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7(1):2824.
73. Huo C, Zhang S, Zhang S, Wang M, Qi P, Xiao J *et al.* Mice with type 1 diabetes exhibit increased susceptibility to influenza A virus. *Microb Pathog.* 2017;113:233-241.
74. Alba-Loureiro TC1, Hirabara SM, Mendonça JR, Curi R, Pithon-Curi TC. Diabetes causes marked changes in function and metabolism of rat neutrophils. *J Endocrinol.* 2006;188(2):295-303.
75. Khan F, Fisher M, Khakoo R. Association of hemochromatosis with infectious diseases: expanding spectrum. *Int J Inf Dis.* 2007;11(6):482-7.

Correspondance :

T. RICHARD
C.H.U. de Charleroi – Hôpital Vésale
Route de Gozée, 706
6110 Montigny-Le-Tilleul

Travail reçu le 9 juin 2017 ; accepté dans sa version définitive le 20 avril 2018.