

BACTÉRIURIE ASYMPTOMATIQUE : QUELLE ATTITUDE CHEZ LA PERSONNE DIABÉTIQUE?

F. FRIPPIAT (1)

RÉSUMÉ : La bactériurie asymptomatique (BA) de la personne diabétique a surtout été étudiée chez la femme, avec une prévalence de l'ordre de 7 à 13 %, soit 3 à 4 fois plus que chez les patientes non diabétiques. Un mauvais contrôle du diabète, reflété par un taux élevé d'hémoglobine A1c ou une glycosurie, n'est pas corrélé à la présence de cette BA. Celle-ci est associée à une augmentation du risque d'infection de l'arbre urinaire pour les patientes avec un diabète de type 2, mais pas de type 1. Ces infections ont tendance à être plus souvent compliquées (abcès, pyélonéphrites emphysémateuses,...) et causées par des germes potentiellement plus résistants par rapport aux patients non diabétiques. Malgré cela, un screening et un traitement systématique de la BA n'ont pas montré de diminution de la survenue de complications au long cours, telles que hypertension artérielle ou insuffisance rénale, ni même de la survenue d'épisodes infectieux symptomatiques (incluant la pyélonéphrite), ni encore de la nécessité d'hospitalisation pour ce type d'infections. Par conséquent, l'état actuel des connaissances ne recommande pas le dépistage ni le traitement systématiques de la BA chez les patients diabétiques.

MOTS-CLÉS : Antibiotique - Bactérie asymptomatique - Diabète sucré - Infection urinaire

INTRODUCTION

Dans la pratique médicale quotidienne, nous assistons à une surconsommation antibiotique effrénée, menant à l'émergence croissante de résistance bactérienne, non seulement pour des agents pathogènes «hospitaliers», mais également pour des germes «communautaires» fréquents tels que l'*Escherichia coli* (1). Ce dernier est, de loin, le premier pathogène rencontré dans les infections urinaires, en général, ainsi que dans la bactériurie asymptomatique (BA), en particulier (1, 2). La nécessité de dépister et de traiter systématiquement une BA ou encore son interprétation chez certains patients tels que les personnes diabétiques restent un problème nébuleux pour beaucoup de cliniciens. Dans le doute, ceux-ci préféreront souvent traiter selon le principe du «on ne sait jamais» ou du «ça ne peut pas faire de tort». Diverses publications récentes se sont intéressées à la BA chez le sujet diabétique, et cet article en propose une revue détaillée afin de dégager une attitude pratique claire basée sur la médecine factuelle.

ASYMPTOMATIC BACTERIURIA : WHICH MANAGEMENT IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS ?

SUMMARY : Most of the research about asymptomatic bacteriuria (ASB) in patients with diabetes mellitus has been performed in female patients, with a prevalence of approximately 7-13 %, about 3 to 4 times higher than that reported for nondiabetic women. Poor metabolic control, as assessed by haemoglobin A1c or glucosuria, is not associated with increased ASB. The latter is associated with an increased risk of symptomatic urinary tract infection among patients with type 2 diabetes, but not type 1 diabetes. These infections tend to be more complicated and caused by more resistant organisms than reported for nondiabetic patients. Despite this, systematic screening for and treating ASB have not been shown to reduce long-term complications, such as accelerated progression to arterial hypertension or renal failure, or symptomatic urinary tract infections (including pyelonephritis) or hospitalization for these infections. Thus, available evidence does not support systematic screening and antimicrobial treatment of ASB among patients with diabetes mellitus.

KEYWORDS : Antimicrobial agents - Asymptomatic bacteriuria - Diabetes mellitus - Urinary tract infection

DÉFINITION DE LA BACTÉRIURIE ASYMPTOMATIQUE

Une BA est la présence de bactéries dans les urines en absence de tout symptôme urinaire bas (cystite) ou haut (pyélonéphrite), avec ou sans leucocyturie (présence de ≥ 10 globules blancs/champ) associée. Sur le plan microbiologique, cela implique d'isoler le même germe sur 2 cultures d'urines consécutives et en quantité suffisante ($\geq 10^5$ germes/ml). Les urines doivent être prélevées de manière adéquate, soit par voie naturelle et à mi-jet, soit par un sondage vésical transitoire (in/out), après nettoyage du méat urétral par un antiseptique local (2-4).

PRÉVALENCE DE LA BACTÉRIURIE ASYMPTOMATIQUE

Pour des raisons anatomiques évidentes, la prévalence de la BA est nettement plus grande chez les femmes que chez les hommes : en effet, le prérequis est une ascension via l'urètre de germes colonisant le périnée, en général, et le vagin, en particulier. Ainsi, cette prévalence chez des femmes non diabétiques pré-ménopausées et en bonne santé varie entre 2 et 5 %, et augmente avec l'âge pour atteindre des valeurs de 12-16 % chez des femmes de ≥ 70 ans; elle est proche de 0% chez les hommes non diabétiques de ≤ 50 ans, mais peut être de l'ordre de 6% chez les hommes de ≥ 70 ans (5). Chez les personnes âgées de plus de 70 ans et institutionnalisées, on atteint des taux

(1) Chef de Clinique Adjoint, Département de Médecine, Service de Médecine interne générale, Maladies Infectieuses, CHU Sart Tilman, Liège.

élevés de 25-50 % chez les femmes et 15-40 % chez les hommes (6).

En cas de diabète sucré, chez les enfants (filles ou garçons) et chez les hommes, il n'y a pas de différence de prévalence de BA par rapport aux personnes correspondantes non diabétiques (2, 6-8). Par contre, chez les femmes diabétiques, cette prévalence est 3-4 fois plus grande par comparaison à celle des femmes non diabétiques, et atteint une valeur de 7-13 % en moyenne (7, 8).

PHYSIOPATHOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUES

La personne diabétique, d'une façon générale et surtout en cas de déséquilibre glycémique chronique, présente un risque d'infection plus élevé et les mécanismes sous-jacents apparaissent multiples et complexes (9). Plusieurs éléments contribuent à rendre le tractus urinaire des personnes diabétiques plus susceptibles à la colonisation bactérienne. Premièrement, l'*agent pathogène* : comme déjà mentionné, le germe le plus fréquemment rencontré est *E. coli*; les souches isolées chez les patients diabétiques sont similaires à celles isolées chez les sujets non diabétiques, tant en terme de potentiel d'adhérence que de virulence (10, 11). Deuxièmement, l'*hôte* : on peut penser que des urines "sucrées" sont un milieu plus favorable à la pullulation bactérienne, comme cela a été observé dans des études *in vitro*; cependant *in vivo* une plus grande prévalence de BA n'est pas retrouvée chez les patients avec glycosurie par comparaison avec ceux sans glycosurie (7, 11). De même, à l'exception d'une étude récente portant sur un nombre limité de patients (12), on n'a pas démontré qu'un mauvais contrôle métabolique (refléte par un taux d'hémoglobine A_{1c} supérieur à la normale) est associé à une prévalence de BA plus importante (2, 11, 13). Par contre, il apparaît que les cellules uroépithéliales des patients diabétiques offrent une capacité accrue d'adhérence aux bactéries, ceci semblant plus lié à une composante cellulaire intrinsèque qu'à une diminution du pouvoir anti-adhérent de l'urine (11). De même, les concentrations urinaires de cytokines (interleukines 6 et 8) et de globules blancs sont diminuées chez les femmes diabétiques, ce qui pourrait contribuer à un manque de potentiel d'éradication des bactéries *in loco* (7,8). Enfin, en raison d'une association entre les complications au long cours du diabète (dont la neuropathie) et la BA, une neuropathie autonome menant à une mauvaise vidange vésicale peut aussi contribuer à la BA (7,8). En effet, une

enquête épidémiologique portant sur 636 femmes diabétiques a identifié comme facteurs de risques de BA la durée du diabète, la neuropathie périphérique et la macro-albuminurie dans le diabète de type 1, et l'âge avancé, la macro-albuminurie et un antécédent d'infection de l'arbre urinaire (dans l'année précédente) dans le diabète de type 2 (13).

MICROBIOLOGIE

Les bactéries isolées dans la BA ou dans les infections de l'arbre urinaire des personnes diabétiques sont les mêmes que chez les sujets non diabétiques. *E. coli* reste le premier germe isolé, même si les non *E. coli* sont plus souvent retrouvés (*Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Proteus spp*, *Streptocoques du groupe B* et *Enterococcus spp*). Plusieurs auteurs ont rapporté une prévalence accrue de germes résistants aux antibiotiques (7). Ainsi, deux études récentes ont retrouvé le diabète comme facteur de risque indépendant pour l'isolement de *E. coli* urinaire communautaire multi-résistant, sécréteur de β -lactamases à spectre élargi (14, 15). Même s'il n'apparaît pas clairement comment ce lien entre le diabète et la présence de ces germes résistants est possible, ces observations sont particulièrement inquiétantes.

CONSÉQUENCES DE LA BACTÉRIURIE ASYMPTOMATIQUE CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE

La présence de BA est associée à une incidence accrue d'infections de l'arbre urinaire chez la patiente diabétique de type 2, mais pas de type 1. Chez cette dernière, le facteur de risque le plus important reste la notion de rapports sexuels récents, comme chez les femmes non diabétiques (16). Bien que le diabète soit identifié comme facteur de risque indépendant dans la pyélonéphrite (17) et que des complications sérieuses, mais rares telles que abcès, nécroses papillaires et cystites ou pyélonéphrites emphysémateuses aient été rapportées plus fréquemment chez les personnes diabétiques, il n'a pas été démontré d'effet délétère au long cours lié à la seule présence de la BA : pas plus d'hypertension, de surmortalité, ni d'insuffisance rénale par rapport aux patients diabétiques sans BA (2, 7,8). Toutefois, un follow-up de 18 mois chez des patients diabétiques avec BA a objectivé une tendance (non significative, $p=0,2$) au déclin accéléré de la fonction rénale chez les sujets diabétiques de type 1 (mais pas de type 2) par rapport aux personnes diabétiques sans BA. Un follow-up de 5 ans est programmé, et actuel-

lement en cours, pour étudier le risque de complications graves à plus long terme (16).

INTÉRÊT DU TRAITEMENT DE LA BACTÉRIURIE ASYMPTOMATIQUE CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE

Puisque la présence de BA est associée à une incidence accrue d'infections de l'arbre urinaire chez la patiente diabétique de type 2, on peut légitimement se demander si son éradication ne diminuera pas la survenue d'épisodes cliniques symptomatiques et, par conséquent, la morbidité liée à ces infections. En réalité, peu d'études ont répondu à cette question. Une étude récente (18), prospective, étalée sur 3 ans et menée contre placebo, nous apporte les éléments suivants : 4 semaines après la fin du premier traitement, 78% des patients dans le groupe placebo ont toujours une BA contre 20% dans le groupe traité. Toutefois, après 27 mois de follow-up, il n'y a aucune différence entre ces 2 groupes concernant la survenue d'au moins un épisode symptomatique d'infection de l'arbre urinaire (incluant la pyélonéphrite aiguë) ou d'hospitalisation pour ce type de pathologie. De plus, les patientes dans le groupe «antibiotique» ont présenté plus d'épisodes de BA et elles ont été exposées ≥ 5 fois plus longtemps aux antibiotiques, avec un taux d'effets secondaires significativement supérieur à celui du groupe placebo. Les auteurs concluent à l'absence de bénéfice du traitement de la BA chez les patients diabétiques. Cette conclusion est unanimement reprise dans toutes les revues de la littérature ultérieures (2, 7, 8, 10, 18). Certains auteurs sont cependant plus nuancés, en considérant que la question peut rester ouverte pour certains sous-groupes de patients, comme les sujets diabétiques de type 1 ou les patients avec insuffisance rénale (7, 10). Le fait que l'on n'ait pas observé d'hospitalisations plus fréquentes est peut-être contrebalancé par certaines observations attestant d'une plus longue durée d'hospitalisation et, partant, de la notion d'infections plus graves et/ou plus difficiles à soigner (8). Il est cependant possible que cette différence soit uniquement le reflet de la nécessité de garder les patients plus longtemps à l'hôpital pour des raisons de contrôle métabolique et/ou bilan des facteurs de comorbidités, plutôt que pour le problème infectieux lui-même. Enfin, l'application locale d'œstrogènes chez les femmes post-ménopausées ainsi que l'ingestion quotidienne de jus de cranberry ont, toutes deux, démontré une diminution de récurrence des infections urinaires (7). Bien que ces observations aient été menées chez des femmes non diabétiques, que le

jus de cranberry soit relativement onéreux et contienne des calories en quantité non négligeable, ces mesures peuvent être prises assez facilement et devraient faire l'objet d'études prospectives.

CONCLUSIONS

Au vu de la littérature récente, il apparaît clairement que ni le screening, ni le traitement systématique de la BA n'ont de place chez le patient diabétique. En effet, le traitement antibiotique dans ce contexte : 1) ne réduit pas la survenue d'épisodes infectieux de l'appareil urinaire bas ou haut; 2) ne réduit pas la survenue au long cours de complications telles que l'hypertension artérielle ou l'insuffisance rénale (la question pouvant rester ouverte pour certains sous-groupes de patients tels que les diabétiques de type 1 ou les patients avec insuffisance rénale); 3) expose les patients à des effets secondaires inutiles liés à l'antibiothérapie; et 4) expose les sujets traités au risque réel de sélection de souches multi-résistantes. Enfin, la haute prévalence de BA dans cette population, surtout chez les femmes diabétiques post-ménopausées, souligne la difficulté de son interprétation en cas de survenue de fièvre, avec un risque majeur de diagnostic erroné d'infection de l'arbre urinaire en lieu et place d'autre(s) source(s) réelle(s) d'infection(s).

BIBLIOGRAPHIE

- Hooton TM, Besser R, Foxman B, et al.— Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance : a proposed approach to empirical therapy. *Clin Infect Dis*, 2004, **39**, 75-80.
- Nicolle LE.— Asymptomatic bacteriuria. When to screen and when to treat ? *Infect Dis Clin N Am*, 2003, **17**, 367-394.
- Stein G, Funfstuck R.— Asymptomatic bacteriuria— what to do? *Nephrol Dial Transplant*, 1999, **62**, 1859-1968.
- Wilson ML, Gaido L.— Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. *Clin Infect Dis*, 2004, **38**, 1150-1158.
- Nordenstam G, Sundh V, Lincoln K, et al.— Bacteriuria in representative population samples of person aged 71-79 years. *Am J Epidemiol*, 1989, **130**, 1176-1186.
- Nicolle LE.— Asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Infect Dis Clin N Am*, 1997, **11**, 647-662.
- Hoepelman AIM, Meiland R, Geerlings SE.— Pathogenesis and management of bacterial urinary tract infections in adult patients with diabetes mellitus. *Int J Antimicrob Agents*, 2003, **22**, S35-S43.
- Ooi ST, Frazee LA, Gardner WG.— Management of asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes mellitus. *Ann Pharmacother*, 2004, **38**, 490-493.

9. Moutschen M.— Anomalies des cellules de l'immunité naturelle et risque infectieux chez le patient diabétique. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 541-544.
10. Nicolle LE.— Urinary tract infections in diabetes. *Curr Opin Infect Dis*, 2005, **18**, 49-53.
11. Geerlings SE, Meiland R, Hoepelman AIM.— Pathogenesis of bacteriuria in women with diabetes mellitus. *Int J Antimicrob Agents*, 2002, **19**, 539-545.
12. Bonadio M, Boldrini E, Forotti G, et al.— Asymptomatic bacteriuria in women with diabetes : influence of metabolic control. *Clin Infect Dis*, 2004, **38**, e41-e45.
13. Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ, et al.— Asymptomatic bacteriuria may be considered a complication in women with diabetes. Diabetes mellitus women asymptomatic bacteriuria Utrecht study group. *Diabetes Care*, 2000, **23**, 744-749.
14. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, et al.— Epidemiology and clinical features of infections caused by extended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* in non-hospitalized patients. *J Clin Microbiol*, 2004, **42**, 1089-1094.
15. Colodner R, Rock W, Cazan B, et al.— Risk factors for development of extended spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2004, **23**, 163-167.
16. Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ, et al.— Consequences of asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*, 2001, **161**, 1421-1427.
17. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, et al.— Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. *Ann Intern Med*, 2005, **142**, 20-27.
18. Harding GKM, Zhanel GG, Nicolle LE, Gheang M.— Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. Manitoba Diabetes Urinary Tract Infection Study Group. *N Engl J Med*, 2002, **347**, 1576-1583

ADDENDUM

Depuis la rédaction de cet article, la Société américaine de Pathologies infectieuses a publié ses guidelines pour la prise en charge de la bactériurie asymptomatique. Il en ressort les éléments importants suivants :

1. si les urines sont prélevées par sondage vésical, un seul prélèvement suffit et est considéré comme relevant si un germe est isolé seul à raison de $\geq 10^2$ germes/ml;

2. pour tous les éléments rapportés dans notre article et discutés avec les mêmes argumentations «*le screening et le traitement de la BA chez les patientes diabétiques ne sont pas indiqués*», aucune donnée pour l'homme n'étant disponible dans la littérature (il est cependant bien précisé que la prévalence de la BA n'est pas accrue chez l'homme diabétique par rapport au non diabétique, chez qui la prévalence est rare en dessous de 60 ans).

RÉFÉRENCE

- Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al.— Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Inf Dis*, 2005, **40**, 643-54

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr F. Fripiat, Département de Médecine, Maladies infectieuses, CHU Sart Tilman, 4000 Liège1.