

# ANOMALIES DES CELLULES DE L'IMMUNITÉ NATURELLE ET RISQUE INFECTIEUX CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE

M. MOUTSCHEN (1)

**RÉSUMÉ :** Cette revue analyse la littérature récente concernant le risque d'infections sévères chez le patient diabétique et l'impact possible du diabète sur le fonctionnement des cellules de l'immunité naturelle. Bien qu'il subsiste de nombreuses controverses quant à l'incidence réelle des infections chez le patient diabétique, de nombreux travaux confirment que le diabète est un facteur de mauvais pronostic dans les pneumonies communautaires et que les bactériémies, notamment à pneumocoque, sont plus fréquentes chez les diabétiques. Les polynucléaires neutrophiles sont clairement affectés par l'état diabétique : d'une part, leur activité antimicrobienne est altérée par l'hyperglycémie, via l'inhibition de la glucose-6-phosphate deshydrogénase (G6PD) ou la consommation du NADPH dans le cycle des polyols; d'autre part, la voie AGE/RAGE/NF- $\kappa$ B, impliquée dans les complications chroniques du diabète, pourrait aussi amplifier les phénomènes inflammatoires systémiques associés aux infections et générer une mortalité plus grande chez le patient diabétique infecté. Ceci plaide pour la vaccination systématique de tous les personnes diabétiques contre le pneumocoque et contre l'influenza, pour la prise en compte du diabète parmi les facteurs pronostiques péjoratifs de la pneumonie communautaire et pour une insulinothérapie intensive des patients diabétiques développant une infection sévère.

**MOTS-CLÉS :** Diabète – Infections – Neutrophiles

Contrairement aux idées reçues, l'existence d'une susceptibilité accrue des patients diabétiques aux infections reste controversée. A l'époque où l'insulinothérapie était largement suboptimale, les infections étaient une des principales causes de décès chez le patient diabétique. Toutefois, ces infections graves touchaient avant tout des patients dénutris, urémiques, voire en acidocétose, ce qui rend leur description difficilement transposable à la majorité des patients diabétiques suivis de nos jours et qui bénéficient d'un meilleur contrôle métabolique.

Une autre source de controverse est l'abondante littérature consacrée à l'impact des différentes perturbations biochimiques associées au diabète sur la fonction des éléments de l'immunité naturelle et adaptative. La grande diversité des modèles utilisés et le recours à des conditions souvent extrêmes de concentration de glucose, de pH ou d'osmolarité pour objectiver l'anomalie rendent cette littérature, souvent ancienne, difficile à interpréter et à intégrer dans un contexte clinique.

Le but de cette revue est d'analyser la littérature récente consacrée aux infections sévères sur-

ALTERATIONS IN NATURAL IMMUNITY AND RISK OF INFECTION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

**SUMMARY :** This review addresses the recent literature devoted to the risk of severe infections in patients with diabetes and to the potential influence of diabetes on the function of natural immunity. Although much controversy still exists regarding the incidence of infections in diabetic patients, several studies confirm that diabetes mellitus is associated with an increased severity and mortality in community acquired pneumonia. Furthermore, the risk of severe bacteremia (especially associated with *Streptococcus pneumoniae*) is higher in diabetic patients. Polynuclear neutrophils are clearly influenced by the diabetic state. On the one hand, their antimicrobial function is inhibited by hyperglycaemia, due to inhibition of G6PD or diversion of NADPH in the polyol pathway; on the other hand, the AGE/RAGE/NF- $\kappa$ B pathway involved in the pathogenesis of chronic complications of diabetes could also amplify inflammatory systemic manifestations associated with infections and play a role in the higher mortality rate observed in diabetic subjects with severe infections. These observations argue for the systematic vaccination of all diabetic patients against influenza and *Streptococcus pneumoniae*, for the reappraisal of diabetes as a significant pejorative risk factor in community acquired pneumonia and for intensive insulin therapy in all diabetic patients with severe infection.

**KEYWORDS :** Diabetes - Infections - Neutrophil

venant chez le patient diabétique. Les infections urinaires et le pied diabétique, traités ailleurs dans ce numéro, ne seront pas abordés dans notre revue. Nous ne reprendrons pas non plus les affections telles que la mucormycose rhinocérébrale et l'otite externe invasive qui sont très spécifiques au patient diabétique, mais restent heureusement rares et signent un déséquilibre métabolique profond. Ces infections ont été revues en détail dans plusieurs revues récentes (1). Trois cas de mucormycose sont décrits dans ce numéro.

Nous discuterons donc principalement ici du problème de la susceptibilité des patients diabétiques face aux infections respiratoires et aux bactériémies. Nous reviendrons aux mécanismes moléculaires et cellulaires potentiellement responsables de cette susceptibilité et tâcherons de donner à ces notions anciennes et parfois désuètes un éclairage nouveau, grâce aux progrès majeurs accomplis ces dernières années dans la connaissance des mécanismes moléculaires de régulation de l'immunité naturelle.

## 1. RISQUE INFECTIEUX CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE

Bien que la pneumonie communautaire reste une cause majeure de morbidité et de mortalité

(1) Chargé de Cours à l'ULg, Chef de Clinique, Service de Médecine Interne – Maladies Infectieuses, CHU Sart-Tilman, Université de Liège

infectieuse, il existe peu de données récentes analysant l'incidence de ces pneumonies chez les patients diabétiques. Dans une étude portant sur plus de 45.000 sujets âgés de plus de 65 ans suivis pendant trois ans, le risque de développer une pneumonie communautaire était légèrement plus grand chez les diabétiques (risque relatif de 1,13 en analyse multivariée) (2). Ces pneumonies semblaient toutefois plus sévères chez les patients diabétiques puisque le risque relatif d'une hospitalisation était de 1,52 (intervalle de confiance de 1,29 à 1,78) chez les diabétiques par rapport aux non-diabétiques (2). Même si un biais lié à des critères d'hospitalisation plus stricts ne peut être exclu, ces résultats confirment ceux d'études plus anciennes. Ainsi, dans une étude rétrospective portant sur 167.000 décès par pneumonie survenus aux Etats-Unis en 1986, plus de 10 % de ceux-ci auraient été favorisés par un diabète. On retrouvait quatre fois plus fréquemment la pneumonie comme cause de décès chez des patients diabétiques entre 25 et 64 ans que chez des individus non diabétiques du même âge (rapport de cote ou Odds Ratio – O.R. : 4,0 avec un intervalle de confiance de 2,2 à 7,7) (3). De même, une autre étude rétrospective réalisée sur les certificats établis lors de tous les décès survenus dans le Dakota du Nord suggérait que le risque de mourir de pneumonie est de 70 à 80 % plus élevé chez les personnes diabétiques que chez des sujets non diabétiques de la même tranche d'âge (4). Dans la grande méta-analyse classique de Fine et al. sur les pneumonies communautaires (analyse portant sur 33.148 patients répartis en 127 études), le diabète figure parmi les facteurs pronostiques du décès avec un O.R. faible, mais significatif de 1,3 (intervalle de confiance de 1,1 à 1,5) (5).

L'impact du diabète est nettement plus marqué si on analyse le risque de bactériémie sévère, en particulier liée au pneumocoque. Ainsi, dans une étude de population publiée en 2004 et portant sur 342 épisodes de bactériémie ayant nécessité une hospitalisation en soins intensifs, Laupland et al. relevaient un risque relatif de 5,9 associé au diabète (6). Une étude cas-contrôles, d'une grande qualité méthodologique, menée au Danemark entre 1992 et 2001 et spécifiquement consacrée aux bactériémies communautaires à pneumocoque confirme ces données (7). Dans cette étude, le risque de développer une bactériémie à pneumocoque était près de deux fois supérieur chez les patients diabétiques. Cet accroissement de risque lié au diabète était même plus marqué chez des individus de moins de 40 ans (O.R. = 4,2) et ne présentant pas de comorbidité (O.R. = 2,3). Les auteurs concluaient que sur 1.000 admissions pour bactériémie à pneumocoque, 24 pouvaient être directement liées à un diabète (7). En utilisant

une méthodologie semblable, les mêmes auteurs ont également montré que le diabète est associé à un risque plus grand de bactériémies communautaires à entérobactéries avec un O.R. de 2,9 (8). Par ailleurs, la mortalité liée à ces septicémies était également plus élevée chez les personnes diabétiques (8). D'autres études récentes confirment la susceptibilité particulière du patient diabétique aux bactériémies à *Staphylococcus aureus* (9). En conclusion, il est impossible d'affirmer que les infections respiratoires, notamment dues au virus influenza sont plus fréquentes chez les patients diabétiques. Toutefois, la majorité des études confirment une sévérité plus importante des pneumonies bactériennes et une incidence accrue de bactériémies, notamment à pneumocoques, chez ces derniers.

## 2. FONCTION DES CELLULES PHAGOCYTAIRES CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE

On explique classiquement la susceptibilité du patient diabétique à développer des infections sévères par un déficit des fonctions antimicrobiennes des polynucléaires neutrophiles et des macrophages (10). Tant la phagocytose que la microbicidie oxydative requièrent une quantité importante d'énergie dérivée essentiellement de la glycolyse anaérobie. Une étude historique démontre, en effet, dans le polynucléaire neutrophile du patient diabétique une diminution de 50 % de la consommation de glucose et de la glycolyse (11). Une controverse s'engage généralement sur le rôle respectif de l'insulinopénie absolue ou relative et de l'hyperglycémie dans la genèse de ces anomalies. Récemment, Perner et al. ont incubé des neutrophiles de sujets non diabétiques pendant une heure en présence de glucose en concentration croissante et démontré que la génération de superoxyde en réponse à la N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine était réduite de moitié pour une glycémie de 25 mM (12). Cet effet du glucose s'explique vraisemblablement par l'inhibition de la glucose-6-phosphate deshydrogenase (G6PD) dont l'activité est indispensable à la production de NADPH et, donc, d'espèces réactives de l'oxygène dans le leucocyte (13). Des glycémies très élevées peuvent ainsi interférer directement avec la fonction microbicide des polynucléaires. Il faut toutefois noter qu'il s'agit là de concentrations très importantes de glucose telles qu'on en rencontre seulement chez des patients en condition critique. Une consommation du NADPH dans le cycle des polyols pourrait aussi intervenir comme le suggèrent des données *in vitro* (14) et des données cliniques plus anciennes concernant des patients

traités par tolrestat, un inhibiteur de l'aldose réductase (15).

Paradoxalement, la littérature récente comprend aussi plusieurs études illustrant une activité accrue des neutrophiles chez le patient diabétique. Ainsi, Shurtz-Swirski et al. ont incubé des neutrophiles de patients atteints de diabète de type 2 en présence de phorbol myristate acetate (PMA) et observé une production accrue et plus rapide d'ion superoxyde chez les sujets diabétiques par rapport aux contrôles (16). A l'inverse, les mêmes cellules incubées en présence de zymosan, habituellement utilisé pour tester la compétence de la phagocytose des bactéries, présentent une explosion respiratoire moindre que des neutrophiles de sujets non diabétiques. Dans cette étude, il n'y a pas de corrélation entre cette réponse à la PMA et la glycémie au moment du prélèvement, mais bien avec le pourcentage d'hémoglobine glyquée, témoin de la qualité du contrôle de la glycémie des dernières semaines (16). Une telle relation évoque donc la participation des récepteurs aux produits terminaux de glycation (glycation end products : AGE) dans l'activation «basale» des polynucléaires chez le patient diabétique.

Les récepteurs aux AGE (RAGE) sont exprimés sur les cellules endothéliales, mais aussi sur les polynucléaires neutrophiles et leur expression membranaire augmente en cas d'interaction prolongée avec des ligands tels que les AGE. Dans le polynucléaire neutrophile, la stimulation de ces récepteurs déclenche l'explosion respiratoire via l'activation de la phospholipase A2 cytosolique et la génération d'acide arachidonique (17). On peut donc concevoir que, chez le patient diabétique, l'interaction chronique du polynucléaire neutrophile avec les AGE entraîne une activation continue qui contribue à la progression des complications diabétiques, mais interfère aussi avec une activation optimale lors de la phagocytose d'un agent infectieux. Cette hypothèse est confirmée par les travaux de Collison et al. qui montrent que la stimulation des récepteurs aux AGE inhibe la bactéricidie oxydative de *Staphylococcus aureus* (18).

Il faut aussi rappeler le rôle crucial des récepteurs aux AGE dans l'inflammation et dans le choc septique. Ainsi, des souris génétiquement déficientes en récepteur aux AGE sont résistantes au choc septique induit par ligature caecale (19). On peut dès lors postuler l'hypothèse selon laquelle les mécanismes impliquant la voie AGE/RAGE/NF- $\kappa$ B dans la genèse des complications vasculaires ou neuropathiques du diabète amplifient aussi les phénomènes inflammatoires systémiques lors du passage d'une bactérie dans

la circulation. Le patient diabétique aurait, ainsi, un risque plus grand de développer une bactériémie (à cause du déficit fonctionnel des cellules phagocytaires), mais déclencherait aussi, via la voie RAGE/NF- $\kappa$ B, des phénomènes septiques plus graves que les autres patients en réponse à cette bactériémie. Ce double mécanisme pourrait rendre compte de la mortalité plus grande observée chez les patients diabétiques en cas de pneumonie ou de bactériémie.

### 3. CONCLUSIONS

Par des mécanismes multiples dont le rôle respectif reste à élucider, le diabète sucré constitue indiscutablement un facteur favorisant les infections sévères, les bactériémies et le décès par maladie infectieuse. Les notions anciennes de déficit énergétique des fonctions microbicides des cellules de l'immunité naturelle restent pertinentes. Cependant, on peut aussi postuler que les mécanismes moléculaires responsables des complications chroniques du diabète et impliquant l'axe AGE/RAGE/NF- $\kappa$ B interviennent aussi pour amplifier les phénomènes septiques et accroître la morbidité et la mortalité infectieuses chez le patient diabétique.

#### QUELLES SONT LES IMPLICATIONS PRATIQUES DE CES OBSERVATIONS ?

a. Il faut vacciner les patients diabétiques contre l'influenza et contre le pneumocoque. L'immunité adaptative des patients diabétiques est globalement normale, sauf quand des comorbidités sont présentes telles que l'insuffisance rénale. La plupart des études récentes suggèrent que l'immunogénicité des vaccins anti-influenza et anti-pneumocoques est globalement la même chez les personnes diabétiques que dans la population générale (20). Pour ce qui est du virus influenza, on ne dispose pas d'études démontrant une efficacité clinique plus grande chez les patients diabétiques que dans la population générale. Quant à la vaccination anti-pneumococcique, de nombreuses études ont confirmé son efficacité à prévenir les bactériémies associées au pneumocoque. Au vu de la susceptibilité particulière des patients diabétiques à développer ces bactériémies, l'intérêt de la vaccination ne fait aucun doute. Rappelons donc les recommandations de l'American Diabetes Association de vacciner tous les diabétiques, quel que soit leur âge, contre l'influenza et contre le pneumocoque.

b. Bien que dans la méta-analyse de Fine et al. sur les pneumonies communautaires (5), le diabète soit un moindre facteur pronostique de sévé-

rité que d'autres affections chroniques telles que l'insuffisance rénale ou l'insuffisance ventriculaire gauche, nous considérons que les articles récents concernant le risque de bactériémie à pneumocoque chez le diabétique doivent faire réévaluer cette position. Nous plaidons pour que l'existence d'un diabète, même bien équilibré, soit largement prise en compte dans la prise en charge d'une pneumonie communautaire.

c. Tous les patients diabétiques en état infectieux sévère doivent être équilibrés de façon optimale. C'est également le cas des patients non connus comme diabétiques qui développent une hyperglycémie à l'occasion d'un épisode aigu ou d'une hospitalisation aux soins intensifs. Plusieurs études ont montré que l'insuline pouvait corriger les anomalies des polynucléaires neutrophiles du patient diabétique (21). On connaît, par ailleurs, les travaux récents de l'équipe de G. Van den Berghe sur les effets protecteurs de l'insuline chez les patients en état critique (22). Peut-on postuler que l'insuline possède des propriétés anti-inflammatoires, indépendamment de son action sur la glycémie et de son rôle dans la restauration des fonctions microbicides ? Une action directe de l'insuline sur la voie AGE/RAGE/NF- $\kappa$ B est-elle concevable ? Ces hypothèses méritent certainement d'être testées.

## BIBLIOGRAPHIE

- Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, et al.— Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1999, **341**, 1906-1912.
- Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW, et al.— The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. *Clin Infect Dis*, 2004, **39**, 1642-1650.
- Valdez R, Narayan KM, Geiss LS, et al.— Impact of diabetes mellitus on mortality associated with pneumonia and influenza among non-Hispanic black and white US adults. *Am J Public Health*, 1999, **89**, 1715-1721.
- Tierney EF, Geiss LS, Engalgau MM, et al.— Population-based estimates of mortality associated with diabetes: use of a death certificate check box in North Dakota. *Am J Public Health*, 2001, **91**, 84-92.
- Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al.— Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA*, 1996, **275**, 134-141.
- Laupland KB, Gregson DB, Zygun DA, et al.— Severe bloodstream infections: a population-based assessment. *Crit Care Med*, 2004, **32**, 992-997.
- Thomsen RW, Hundborg HH, Lervang HH, et al.— Risk of community-acquired pneumococcal bacteremia in patients with diabetes: a population-based case-control study. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 1143-1147.
- Thomsen RW, Hundborg HH, Lervang HH, et al.— 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**, 628-631.
- Chi CY, Wong WW, Fung CP, et al.— Epidemiology of community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect*, 2004, **37**, 16-23.
- Moutschen MP, Scheen AJ, Lefebvre PJ.— Impaired immune responses in diabetes mellitus: analysis of the factors and mechanisms involved. Relevance to the increased susceptibility of diabetic patients to specific infections. *Diabete Metab*, 1992, **18**, 187-201.
- Munroe JF, Shipp JC.— Glucose metabolism in leukocytes from patients with diabetes mellitus, with and without hypercholesterolemia. *Diabetes*, 1965, **14**, 584-590.
- Perner A, Nielsen SE, Rask-Madsen J.— High glucose impairs superoxide production from isolated blood neutrophils. *Intensive Care Med*, 2003, **29**, 642-645.
- Zhang Z, Apse K, Pang J, et al.— High glucose inhibits glucose-6-phosphate dehydrogenase via cAMP in aortic endothelial cells. *J Biol Chem*, 2000, **275**, 40042-40047.
- Mazade MA, Edwards MS.— Impairment of type III group B *Streptococcus*-stimulated superoxide production and opsonophagocytosis by neutrophils in diabetes. *Mol Genet Metab*, 2001, **73**, 259-267.
- Ihm SH, Yoo HJ, Park SW, et al.— Effect of tolrestat, an aldose reductase inhibitor, on neutrophil respiratory burst activity in diabetic patients. *Metabolism*, 1997, **46**, 634-638.
- Shurtz-Swirski R, Sela S, Herskovits AT, et al.— Involvement of peripheral polymorphonuclear leukocytes in oxidative stress and inflammation in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2001, **24**, 104-110.
- Wong RK, Pettit AI, Davies JE, et al.— Augmentation of the neutrophil respiratory burst through the action of advanced glycation end products: a potential contributor to vascular oxidant stress. *Diabetes*, 2002, **51**, 2846-2853.
- Collison KS, Parhar RS, Saleh SS, et al.— RAGE-mediated neutrophil dysfunction is evoked by advanced glycation end products (AGEs). *J Leukoc Biol*, 2002, **71**, 433-444.
- Liliensiek B, Weigand MA, Bierhaus A, et al.— Receptor for advanced glycation end products (RAGE) regulates sepsis but not the adaptive immune response. *J Clin Invest*, 2004, **113**, 1641-1650.
- Smith SA, Poland GA.— Use of influenza and pneumococcal vaccines in people with diabetes. *Diabetes Care*, 2000, **23**, 95-108.
- Walrand S, Guillet C, Boirie Y, et al.— In vivo evidences that insulin regulates human polymorphonuclear neutrophil functions. *J Leukoc Biol*, 2004, **76**, 1104-1110.
- Van den Berghe G.— How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest*, 2004, **114**, 1187-1195.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. M. Moutschen, Service de Médecine Interne - Maladies Infectieuses CHU Sart-Tilman, 4000 Liège, michel.moutschen@ulg.ac.be