



HAL
open science

Prévalence et facteurs de risques d'infections urinaires chez les patients hospitalisés avec une maladie inflammatoire chronique intestinale : une expérience de 10 ans au CHU de Nancy

Claire Pillot-Loiseau

► To cite this version:

Claire Pillot-Loiseau. Prévalence et facteurs de risques d'infections urinaires chez les patients hospitalisés avec une maladie inflammatoire chronique intestinale : une expérience de 10 ans au CHU de Nancy. Sciences du Vivant [q-bio]. 2011. hal-01733957

HAL Id: hal-01733957

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733957v1>

Submitted on 14 Mar 2018

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Claire PILLOT

Le mardi 13/09/2011

**PREVALENCE ET FACTEURS DE RISQUE D'INFECTIONS URINAIRES
CHEZ LES PATIENTS HOSPITALISES AVEC UNE MALADIE
INFLAMMATOIRE CHRONIQUE INTESTINALE
UNE EXPERIENCE DE 10 ANS AU CHU DE NANCY**

Examineurs de la thèse :

Monsieur Laurent PEYRIN-BIROULET	Professeur	Président
Monsieur Marc-André BIGARD	Professeur	Juge
Monsieur Alain LOZNIEWSKI	Professeur	Juge
Monsieur Jean-Baptiste CHEVAUX	Docteur en Médecine	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- Pédagogie :	Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ
- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bernard FOLIGUET
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY – Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT – Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE Pierre LEDERLIN Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Denise MONERET-VAUTRIN – Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL Jean PREVOT - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET – Jean-François STOLTZ – - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX
4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)
Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-
BIROULET

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ère} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**
3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE
1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)
Docteur Anne-Christine RAT
3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)
Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**
3^{ème} sous-section :
Docteur Olivier MOREL
5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)
Docteur Jean-Louis CORDONNIER
=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCES DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)
Docteur Elisabeth STEYER
=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE

ISLA
Madame Nathalie MERCIER

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

=====

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE
Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY – Professeur Patrick BOISSEL

Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL – Professeur Jean-François STOLTZ Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Colette VIDAILHET Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

Professeur d'Hépatologie et gastro-entérologie

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et de juger mon travail.

*Je vous remercie pour la confiance accordée et pour le soutien quotidien dans l'élaboration
de cette thèse.*

*Je suis admirative de votre impressionnante capacité de travail et reconnaissante de votre
disponibilité à tout moment.*

*Je vous remercie également pour l'attention que vous portez à vos internes et pour votre
accompagnement toujours si chaleureux lors de nos journées DES.*

Puisse ce travail exprimer toute ma gratitude et mon profond respect.

A notre Maître et juge

Monsieur le Professeur Marc-André BIGARD

Professeur d'Hépatologie et gastro-entérologie

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Je vous remercie de m'avoir fait bénéficier de votre expérience au cours des stages réalisés dans votre service.

J'ai apprécié votre disponibilité et votre pédagogie lors des cours du vendredi qui manqueront à chacun d'entre nous.

Je vous remercie pour votre bonne humeur, votre humour et l'attention accordée envers chacun.

J'ai également admiré tant votre passion pour la grammaire française que votre intérêt pour le langage SMS que vous savez manier à merveille.

Je vous prie de bien vouloir accepter le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

1 Bi1 grand merci Mr Bigard ;-)

A notre Maître et juge

Mr le Professeur Alain LOZNIOWSKI

Professeur de Bactériologie-Virologie

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Etudiante à la faculté de Nancy, j'ai pu apprécier tout au long de ces années vos qualités d'enseignement dans cette discipline à vrai dire si difficile mais si passionnante qu'est la bactériologie.

Je vous remercie pour votre accueil chaleureux lors du recueil de données et pour votre aide dans l'élaboration de cette thèse.

Que ce travail soit l'occasion de vous témoigner mon plus profond respect.

A notre juge

Monsieur le Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

Docteur en Hépatologie et gastro-entérologie

Tu me fais l'honneur de juger cette thèse.

Apprendre et travailler à tes côtés a toujours été un réel plaisir.

Chaque fois que j'en ai eu besoin, tu as prêté une oreille attentive et tu as su me conseiller.

Tes qualités professionnelles et humaines suscitent le respect.

Sache garder ton sens de l'humour et de la dérision.

Puisse ce travail exprimer toute ma gratitude et mon profond respect.

Mes remerciements s'adressent aussi à :

Monsieur le Professeur J.P. Bronowicki

Merci pour votre écoute et votre soutien tout au long de notre internat. Je vous remercie également pour votre implication dans la suite des aventures que sera l'assistantat. Soyez-en remercié et recevez l'assurance de mon plus profond respect.

Madame le Docteur L. Choné

Vous avez suscité mon intérêt et mon choix pour l'hépatogastro-entérologie dès mes premiers pas d'externe dans votre secteur. Vous m'avez ensuite fait aimer l'oncologie digestive telle que vous la pratiquez.

J'ai pris exemple et m'inspirerai continuellement de la relation que vous savez nouer avec vos malades.

Pour tout ça, un grand Merci.

Madame le Dr L. Delique

J'ai eu la chance de pouvoir travailler avec toi. Merci Laurence pour ta patience et ta pédagogie. Tu es un exemple pour moi.

Madame le Dr H. Barraud

Merci pour ta disponibilité, ton aide et ton soutien.

Messieurs les Dr H. Hudziak et J. Watelet

Merci pour vos conseils et pour la formation de qualité que vous m'avez apportée.

Monsieur le Dr S. Ruck

Vous êtes un exemple pour moi. Vous m'avez fait découvrir et aimer l'oncologie médicale. Merci pour les nombreuses leçons de vie que j'ai pu voir et recevoir en travaillant 6 mois à vos côtés.

Monsieur le Dr J.L. Mougenel

Merci pour votre pédagogie en endoscopie digestive et pour votre bonne humeur. J'ai énormément appris à vos côtés, ce fut un réel plaisir.

Monsieur le Dr M. Réville

Je vous remercie pour toutes ces connaissances que vous savez transmettre. Votre encadrement fut nécessaire et utile.

Monsieur le Dr S. Zirabé

Cher « Maître » Zirabé, il est bien temps que « Petit scarabée » vous remercie. Votre sagesse, votre passion professionnelle mais également la façon dont vous voyez la vie ont suscité mon attention et mon admiration. Je vous en remercie.

Madame le Dr F. Beck

Nous avons partagé de bons moments ensemble. J'ai énormément appris de ta rigueur et de ton dévouement.

Monsieur le Dr A. Oussalah

Pour la réalisation des statistiques de ce travail, pour tes explications convaincantes et pour ta gentillesse, je te remercie chaleureusement. Je suis désolée de mon retard quasi constant à nos RDV de travail ! Encore merci et bravo pour ton impressionnant savoir.

Monsieur le Dr A. Babouri

Merci Abdenour pour ta gentillesse, ton aide quotidien et ton soutien. Travailler à tes côtés a été un plaisir.

Madame le Dr N. Aissa

Je te remercie pour ton accueil immédiatement si sympathique et pour ton implication si importante dans le recueil des données bactériologiques.

Monsieur le Pr P. Rey

Vous êtes celui qui m'a fait faire mes premiers pas en endoscopie digestive. Merci pour votre encadrement et pour la formation reçue à vos côtés.

Je remercie les médecins ayant contribué à ma formation :

A Madame le Dr C. Laclotte, pour ta disponibilité, toujours avec le sourire.

A Madame le Dr L. Stancu

A Monsieur le Dr C. Bredin

A Monsieur le Dr R. Delpy

A Monsieur le Dr M. Bemer, Madame le Dr L. Muller et à l'ensemble de l'équipe médicale du service de réanimation de Thionville, pour les gestes techniques et les réflexes que vous m'avez appris et pour votre aide.

A Madame le Dr A. Dietemann-Barabinot

A Messieurs les Dr C. Marchal, M. Levitchi et L. El Hajj, du service de radiothérapie d'Epinal, merci pour votre accueil chaleureux durant ces six derniers mois.

Remerciements

A Papa et Maman,

Je vous dédie cette thèse.

Un grand merci pour votre amour, votre soutien et votre confiance en moi qui m'ont permis d'en arriver là et de réaliser mes rêves. Je vous dois tout.

Nos liens inébranlables sont ma force.

Sachez trouver dans cette thèse toute mon admiration et mon amour.

A Matthieu,

Tu es celui que j'attendais. Je mesure chaque jour la chance que j'ai eu de te rencontrer.

Je sais maintenant que le mot Bonheur n'aura de sens qu'à tes côtés.

Je t'aime.

A ma sœur Aline,

On a grandi ensemble, toujours solidaires.

Sache que notre complicité restera gravée à jamais.

Je t'aime envers et contre tout.

A Baptiste et Victor, mes deux neveux

Vous êtes mes deux petites merveilles. Vous me remplissez de joie, d'amour et d'insouciance.

J'ai et j'aurai toujours besoin de vous à mes côtés. Je serai toujours là pour vous.

Je vous aime mes loulous.

A Jean-Philippe mon beau-frère,

Sache que j'admire l'homme et le père que tu es devenu. Merci pour ta gentillesse, ta sagesse et un grand merci pour les deux cadeaux magnifiques que sont Baptiste et Victor.

A mon pépère Maurice,

Je te remercie pour tes encouragements durant toutes ces années et pour ton affection.

Je suis si fière de présenter ce travail en ta présence.

A Mamie Lina,

Tu nous as quittés l'année dernière.

Je te remercie encore pour nos si bons souvenirs d'enfance et pour ta gentillesse sans faille.

Tu nous manques.

A mes grands-parents,

J'aurai voulu que vous soyez présents en ce jour si important dans ma vie.

Je pense à vous. J'espère que de là-haut, vous êtes fiers de moi.

A ma meilleure amie Aline,

Nous sommes unies par des liens si forts. Merci d'avoir été à mes côtés continuellement dans les bons moments comme dans les plus difficiles.

Tu es toujours là malgré la place si importante que ma formation a prise dans ma vie.

Sache que tu pourras toujours compter sur moi.

Jeanne, petite poupette, tu as une maman formidable.

A Ariane et Lidiana,

Que de chemin universitaire parcouru ensemble. En souvenir de nos colles et de nos révisions d'Internat, cette thèse est l'aboutissement d'un travail commencé toutes les trois.

Sachez trouver tout l'épanouissement que vous méritez tant dans votre vie personnelle que professionnelle.

Que nos petits repas de révisions « pâtes et glaces » puissent encore s'améliorer avec le temps.

Que notre amitié dure toujours.

Aux minettes, Anne, Audrey, Bertille et Camille,

Pour nos si bons souvenirs passés et pour tous les bons moments à venir.

A Claude et Odette,

Merci pour votre continuel soutien.

A mes amis Anne-Laure, Elodie et Guillaume V., Aurélie et Dorothée, Julien, Laetitia et Lionel, Tristan Béa et Hélène, Marie, Pit (ou Pitou !), Jérôme (p'tit pouf), Vincent et Manu, Philippe et Guillaume C., Yannick et Annabelle.

Vous occupez une place fondamentale dans mon équilibre.

Merci pour tout et pour le reste aussi.

A mes co-internes et amis, Vincent, Nicolas, Marie-Pauline, Arthur, Camille, Nafissa, Benjamin, Marie-Caroline, Anthony, Anne-Laure, Charlène, Virginie, Anne, Julie, Anne-Agathe, Matthieu, Julien et Damien.

J'ai apprécié travailler à vos côtés. J'espère que nos chemins se croiseront encore.

A **Nadia**, tu es partie bien trop vite. Les six mois d'internat passés à tes côtés ont été riches d'éclats de rire, de coups de gueule et d'émotion. Je pense à toi.

A tous ceux qui ont croisé ma route et qui m'ont aidée à avancer, merci.

SERMENT

"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 sont confiés. Recue 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".

Table des matières

I.	Introduction.....	22
II.	Traitements immunosuppresseurs et risque infectieux chez les patients MICI	24
A.	Les 5-ASA	24
B.	Les corticoïdes	25
1.	Pharmacologie.....	25
2.	Utilisation dans les MICI	26
3.	Risque infectieux	26
4.	Le Budésonide	27
C.	Le Méthotrexate.....	28
1.	Pharmacologie.....	28
2.	Utilisation dans les MICI	28
3.	Risque infectieux	29
D.	Les thiopurines	30
1.	Pharmacologie.....	30
2.	Utilisation dans les MICI	31
3.	Risque infectieux	32
E.	Les anti-TNF alpha	33
1.	Pharmacologie.....	33
2.	Utilisation dans les MICI	34
3.	Risque infectieux	36
III.	Les infections urinaires dans la population générale.....	39
A.	Définition.....	39
1.	Terminologie.....	39
2.	Colonisation urinaire	40
3.	Diagnostic	40
4.	Infection urinaire nosocomiale	42
B.	Physiopathologie	43
1.	Infection ascendante	43
2.	Moyens de défense de l'hôte	44
3.	Facteurs favorisant l'infection	44
4.	Pouvoir pathogène des bactéries.....	44

C.	Epidémiologie	45
D.	Bactériologie.....	45
IV.	Les infections urinaires chez les patients MICI.....	47
A.	Etudes disponibles dans la littérature	47
B.	Limites de ces études	48
C.	Infections urinaires et MC fistulisante	48
V.	Etude réalisée au CHU de Nancy	50
A.	Objectifs de l'étude	50
B.	Les patients.....	50
C.	Recueil de données	50
D.	Etude cas témoins	52
E.	Analyses statistiques	52
F.	Résultats	53
1.	Caractéristiques des cas et des témoins	53
2.	Prévalence des IU chez les patients MICI	56
3.	Facteurs de risque d'IU chez les patients avec une MC (Tableau 2)	56
4.	Facteurs de risque d'IU chez les patients avec une RCH (Tableau 3).....	59
5.	Facteurs de risque d'IU chez les patients MICI (MC et RCH).....	61
6.	Microbiologie.....	61
7.	IU nosocomiales et IU communautaires	62
G.	Discussion	62
1.	Prévalence des infections urinaires.....	62
2.	Facteurs de risque d'infection urinaire	63
3.	Limites de notre étude	65
VI.	Conclusion	67
VII.	Références.....	68
VIII.	Annexe.....	74

I. Introduction

La maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) sont des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) évoluant par poussées et entrecoupées de périodes de rémission. Les traitements immunosuppresseurs sont utilisés de plus en plus souvent et de plus en plus précocement au cours des MICI (1). Des années 1960 à 1990, les moyens thérapeutiques se limitaient pour l'essentiel aux dérivés salicylés, à la corticothérapie et aux interventions chirurgicales de nécessité (2). L'utilisation des thiopurines n'a été effective qu'à la fin des années 1990 (3). A la même période, l'efficacité du Méthotrexate a été démontrée (4) et les biothérapies sont apparues comme des armes thérapeutiques convaincantes (5). Ce sont dans ces conditions d'utilisation croissante des anti-TNF alpha associés ou non à d'autres immunosuppresseurs qu'ont émergées les notions de sécurité d'utilisation et d'effets secondaires (6). Il est actuellement nécessaire de s'intéresser aux infections opportunistes survenant sous traitement au cours des MICI (7). Les infections à mycobactéries sont connues et prévenues par le bilan pré-thérapeutique avant mise sous anti-TNF alpha. Les autres infections, et notamment les infections urinaires, sont moins bien évaluées.

Dans la population générale, les infections urinaires sont les infections bactériennes les plus fréquentes acquises en communauté ou à l'hôpital (8). Dans l'histoire naturelle des MICI, les complications urinaires ont surtout été étudiées dans la MC (9, 10). A la différence de la RCH (11), les complications génito-urinaires sont une cause non négligeable de mortalité dans la MC (12). Parmi les complications du tractus génito-urinaire, les infections urinaires basses sont les complications les plus fréquentes dans la MC décrites dans la littérature (13, 14). Ainsi, les patients souffrant d'une MC ont un risque accru d'infections urinaires, mais la comparaison de ce risque à celui de la population générale reste inconnue.

De plus, certains facteurs de risque d'infections urinaires dans la population générale sont bien connus, à savoir notamment le sexe féminin, l'âge et l'immunodépression (15). Les facteurs de risque de telles infections chez les patients MICI n'ont jamais été étudiés.

L'objectif de ce travail est tout d'abord de rappeler les risques infectieux sous immunosuppresseurs dans la population MICI. Nous nous intéresserons ensuite plus particulièrement aux infections urinaires dans cette population. Les objectifs de notre étude ont été d'évaluer la prévalence et les facteurs de risque d'infection urinaire chez les patients MICI hospitalisés au CHU de Nancy entre 2000 et 2009.

II. Traitements immunosuppresseurs et risque infectieux chez les patients MICI

A. Les 5-ASA

Les 5-aminosalicylates sont : la sulfasalazine, la mésalazine, l'olsalazine et le balsalazide. L'acide 5-aminosalicylique (5-ASA), le principe actif, est un acide carboxylique qui consiste en un dérivé aminé de l'acide salicylique, l'acide para-amino-salicylique. Cette molécule inhibe la production pro-inflammatoire de l'acide arachidonique comme les prostaglandines et leucotriènes.

La découverte de l'efficacité de l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) dans le traitement des MICI a fait suite à celle, empirique, de la salicylazosulfapyridine (SZP) qui associe une molécule de 5-ASA et une molécule de sulfamide. Des travaux successifs ont montré que la fraction 5-ASA de la SZP était seule responsable de l'effet thérapeutique, qu'elle agissait par voie topique et que le 5-ASA libre était absorbé dans l'intestin grêle et à un moindre degré dans le colon (16). Ainsi, de nouveaux médicaments ont été développés dans les années 80 pour libérer le 5-ASA au niveau des lésions intestinales tout en évitant les effets secondaires liés à la fraction sulfamide de la SZP (17).

Leur tolérance est généralement excellente. Les effets secondaires les plus fréquents sont diverses manifestations allergiques incluant des pancréatites, néphrites et hépatites (18). Les effets secondaires infectieux sont rares et quelques cas ont été décrits après toxicité hématologique et sepsis sévère chez des patients en neutropénie. Kotanagi *et al.* ont rapporté en 1998 un cas de pancytopénie chez une jeune patiente traitée par 5-ASA pour une maladie de Crohn (19), d'autres cas de toxicité médullaire ont été rapportés mais restent rares (20, 21). Les complications infectieuses secondaires sont dépendantes de cette toxicité et sont donc peu décrites et peu fréquentes sous 5-ASA.

B. Les corticoïdes

1. Pharmacologie

C'est en 1957 que fut décrite la première cytokine, l'interféron, bien que le terme cytokine lui-même ne fut introduit qu'en 1974. Les cytokines regroupent les interférons, les interleukines (1 à 15), les facteurs de nécrose tumorale (TNF), les facteurs de croissance hématopoïétique (CSF), les chémokines et quelques autres médiateurs protéiques (22).

De nombreuses cytokines peuvent être retrouvées au sein des foyers inflammatoires. Deux d'entre elles, l'interleukine 1 (Il-1) et le TNF alpha, jouent un rôle majeur dans le déroulement de l'inflammation. Sous leur action, les cellules produisent des médiateurs lipidiques de l'inflammation (prostaglandines, leucotriènes, etc.).

Les corticostéroïdes naturels synthétisés par les surrénales ont soit une activité glucocorticoïde prédominante, comme le cortisol, soit une activité minéralocorticoïde prédominante, comme l'aldostérone. A partir du cortisol ont été synthétisés des dérivés glucocorticoïdes (corticostéroïdes) de durée d'action plus longue, d'activité anti-inflammatoire plus importante et de propriétés minéralocorticoïdes moindres que la molécule mère. Les molécules de référence en thérapeutique sont la prednisone, la prednisolone et la méthylprednisolone.

Les glucocorticoïdes régulent la production des cytokines et inhibent la synthèse des médiateurs lipidiques de l'inflammation. Ils interviennent également sur les lignées blanches sanguines avec diminution de la différenciation et de l'activité anti-infectieuse des macrophages et diminution des lymphocytes T circulants. Les polynucléaires neutrophiles (PNN) sont peu altérés (23).

Les corticoïdes ont valu à P.S. Hench le prix Nobel de médecine en 1950 pour la découverte de l'efficacité anti-inflammatoire de l'acétate de cortisone (composé E) dans la

polyarthrite rhumatoïde (24). Malgré les progrès majeur de l'immunothérapie, il n'a toujours pas été découvert de molécule ayant une activité anti-inflammatoire aussi puissante.

2. Utilisation dans les MICI

Les corticoïdes sont utilisés dans les MICI pour le traitement des poussées modérées à sévères (25). Dans les poussées graves de colite, la corticothérapie intraveineuse reste la base du traitement (26). En revanche, la corticothérapie n'a pas d'efficacité démontrée dans la prévention de la rechute au cours de la MC quiescente et est associée, à long terme, à de nombreux effets secondaires notamment osseux, infectieux et métaboliques.

L'obtention d'un sevrage rapide est donc un objectif majeur de la prise en charge au long cours des MICI (27).

3. Risque infectieux

Le risque infectieux sous corticothérapie est connu de longue date. La corticothérapie augmente notamment le risque d'abcès intra-abdominal et de sepsis dans les MICI (28).

Agrawal *et al.* ont montré en 2005 dans une étude rétrospective sur 432 patients souffrant d'une MC que ceux traités par corticoïdes avaient près de 9 fois plus de risque de développer un abcès abdominal ou pelvien que ceux non traités (29).

Par ailleurs, dans le registre TREAT, un patient sous corticoïdes a, par rapport aux patients recevant ni corticoïdes ni immunosuppresseur, un risque multiplié par 2 d'infection sévère et de décès, alors que ce risque n'est pas accru pour les patients recevant un immunosuppresseur conventionnel ou un anti-TNF en monothérapie (30). Cependant les limites de cette étude sont importantes avec notamment une absence d'ajustement sur l'état clinique, nutritionnel et septique des patients. L'effet délétère des corticoïdes est sûrement surestimé par le fait que les patients recevant des corticoïdes sont généralement en poussée donc plus septiques et dénutris que les autres et donc plus sujets à des

infections opportunistes sévères par rapport aux patients bien contrôlés par un immunosuppresseur standard.

Le fait que les corticoïdes font courir par eux-mêmes un risque d'infection opportuniste et notamment d'infection fongique a été confirmé dans l'étude cas-témoin (100 cas, 2 témoins par cas) de la Mayo Clinic (31).

Par ailleurs, en Mai 2009, Schneeweiss *et al.* ont montré pour la première fois que la prescription d'une corticothérapie dans les MICI augmentait le risque de développer une infection à clostridium difficile (risque relatif (RR) = 3,38 ; intervalle de confiance (IC) = 1,53 à 4,57) (32).

Les corticoïdes ne doivent donc pas être banalisés. Ils doivent être considérés comme des immunosuppresseurs à part entière avec par exemple, comme pour les thiopurines, l'impossibilité d'utiliser les vaccins vivants atténués sous traitement (fièvre jaune et BCG, entre autres).

4. Le Budésonide

Le budésonide a un effet de premier passage hépatique important qui limite son passage systémique et donc ses effets secondaires. Il stimule la formation de lipocortine capable d'inhiber la phospholipase A2. Il possède une activité anti-inflammatoire locale puissante associée à une activité systémique peu marquée (probablement du fait du métabolisme hépatique rapide).

Aux posologies thérapeutiques, il n'entraînerait que peu ou pas de freinage surrénalien. Les caractéristiques de son relargage intestinal expliquent son efficacité dans les localisations iléales et coliques droites de la MC.

Son efficacité a été démontrée dans la MC grâce à l'essai randomisé multicentrique réalisé chez 258 patients, ayant permis de montrer qu'une rémission est obtenue dans la moitié des cas à la posologie de 9 mg/jour, per os (33).

Kane *et al.* ont montré en 2002 l'efficacité du budésonide pour la mise en rémission des formes actives de la maladie en comparaison au placebo ou au 5-ASA. Cependant, le taux de réponse était légèrement moindre (environ 13 %) que sous corticothérapie orale conventionnelle au bénéfice de moins d'effets secondaires, notamment infectieux (34).

C. Le Méthotrexate

1. Pharmacologie

Le méthotrexate (MTX) est un agent de la classe des anti-métabolites. Il inhibe la dihydrofolate réductase, une enzyme catalysant la conversion du dihydrofolate en tétrahydrofolate, la forme active du folate. Il inhibe donc la voie des folates dès sa première étape. Il en résulte une diminution de la synthèse des bases puriques et pyrimidiques, de la formation des polyamines et de la transméthylation des protéines.

Cet effet anti-métabolique et antiprolifératif, utilisé pour le traitement des affections malignes, nécessite de fortes doses. A faibles doses (5 à 30 mg/ semaine), les effets du MTX résultent d'une accumulation d'adénosine extracellulaire qui exerce des effets anti-inflammatoires sur les PNN (inhibition de l'adhésion aux cellules épithéliales, de la production de leucotriène B4 et de TNF-alpha) et sur les monocytes et macrophages (inhibition de l'expression de TNF, IL-6 et IL-8, et augmentation de l'IL-10) (35).

2. Utilisation dans les MICI

Le MTX a une efficacité prouvée dans les formes chroniques actives, notamment cortico-dépendantes de MC, et peut être efficace chez les malades non répondeurs ou intolérants à l'azathioprine (4). Son délai d'action est peut être un peu plus court que celui des analogues

des purines. Il est habituellement envisagé en cas d'échec ou d'intolérance aux thiopurines, qui sont généralement données en première intention du fait de leur prise orale et de leur absence d'effet tératogène (36).

Le niveau de preuve de l'efficacité du MTX est élevé avec en particulier une méta-analyse (37) et 2 essais publiés en 1995 et en 2000 montrant : pour le premier, la supériorité de 25 mg/semaine de MTX par rapport au placebo pour induire une rémission et obtenir un sevrage en corticoïdes (38) ; pour le second, l'effet significatif de 15mg/semaine par rapport au placebo pour maintenir la rémission induite (4).

Le MTX est tératogène de manière suspensive et réversible. Son usage est incompatible avec la conception, obligeant à une contraception stricte à maintenir 3 mois après l'arrêt du traitement chez la femme et 5 mois chez l'homme. Il ne doit pas être utilisé en cas d'hépatopathie fibrosante sous-jacente avérée, d'insuffisance rénale ou d'insuffisance respiratoire sévères.

Les vaccins vivants ne doivent pas être utilisés.

3. Risque infectieux

Le risque de cytopénie sous MTX, bien que plus rare qu'avec les thiopurines, justifie une surveillance car des accidents sévères et précoces ont été rapportés avec un risque infectieux important.

Boerbooms *et al.* ont déjà montré en 1995, que la majorité des infections opportunistes survenant chez des patients traités par faibles doses de MTX pour une polyarthrite rhumatoïdes (PR) survenait durant la première année de traitement (39).

Roux *et al.* ont rapporté 2 cas de pneumonies à *Pneumocystis carinii* chez des patients sous MTX pour une PR, s'ajoutant aux 18 cas retrouvés dans la littérature jusqu'en 1996 (39).

Toujours dans la PR, Greenberg *et al.* ont rapporté en 2010 dans une étude prospective d'octobre 2001 à septembre 2006 sur 7971 patients (dont 4206 sous MTX) que le risque d'infections opportunistes était plus important sous MTX seul ou associé à un anti TNF-alpha que sous autre immunosuppresseur (azathioprine, sulfasalazine, hydroxychloroquine, etc.) avec notamment des infections fréquentes à VZV et quelques infections à *Pneumocystis carinii* (40). Ces germes sont des germes intra-cellulaires. Le mécanisme invoqué est celui d'une altération des fonctions lymphocytaires en rapport avec le déficit en folates. Ce déficit est d'autant plus important que le MTX libre s'accumule dans l'organisme (en cas d'insuffisance rénale ou d'hypo-albuminémie par exemple).

Dans l'étude de Toruner *et al.* (étude cas témoins), il n'a pas été retrouvé de sur-risque significatif de développer une infection opportuniste chez les patients sous MTX pour une MICI (OR=4, p=0,26) (31).

D. Les thiopurines

1. Pharmacologie

Les anti-métabolites de la purine ont été découverts dans les années 1940-1950 et sont utilisés en clinique depuis plus de 40 ans, avec au départ une utilisation en chimiothérapie anticancéreuse. Le mécanisme d'action général est une réduction des concentrations de purine dans les cellules cancéreuses.

Ceci est obtenu par différentes voies :

- ✓ le ribonucléotide 6-mercaptopurine inhibe la synthèse de novo des purines. Le mécanisme d'action moléculaire est l'inhibition de la glutamine-5 phosphoribosyl pyrophosphate amino-transférase, la première étape de la synthèse de la purine, par un rétrocontrôle négatif en simulant un nucléoside purinergique ;

- ✓ l'azathioprine, un immunosuppresseur largement utilisé, est un promédicament de la 6-mercaptopurine ;
- ✓ la 6-thioguanine, après conversion en sa forme active, le thioGMP, inhibe la glutamine 5-phosphoribosyl-pyrophosphate-aminotransférase et l'acide inosinique-déhydrogénase.

L'azathioprine (6-(1-méthyl-4-nitro-5-imidazolyl)-mercaptopurine) est donc au départ un médicament chimiothérapeutique, ayant perdu de l'intérêt en chimiothérapie mais qui en a gagné comme immunosuppresseur en cas de transplantation d'organe et de maladie auto-immune. Dans le corps, elle est donc convertie en 6-mercaptopurine (41).

Le mycophénolate mofétil (Cellcept) est de plus en plus utilisé au lieu de l'azathioprine en cas de transplantation d'organe.

2. Utilisation dans les MICI

Un traitement immunosuppresseur est utilisé un jour ou l'autre chez près de 3/4 des patients atteints de MC.

Les analogues des purines ont une efficacité démontrée dans la MC notamment dans les poussées traitées par corticoïdes pour faciliter le sevrage, dans les formes chroniques actives et chez les malades en rémission pour éviter la rechute (42).

50 à 75% des patients traités par azathioprine ou 6-mercaptopurine ont une réponse clinique favorable. Le délai d'action médian est de 3 mois. Un effet bénéfique sur les lésions ano-périnéales est possible bien qu'assez faible.

La posologie efficace est de 2 à 2,5 mg/kg/jour pour l'azathioprine et de 1 à 1,5 mg/kg/jour pour la 6-MP. On peut l'administrer d'emblée et une prise unique journalière est possible.

Les réactions d'intolérance (5 à 10 % des cas) surviennent essentiellement dans le premier mois et peuvent comporter: fièvre, arthralgies, myalgies, éruption cutanée, nausées, hépatite aiguë et pancréatite aiguë (3 %) (42).

L'azathioprine et 6-MP diminuent progressivement les leucocytes. Il existe une baisse parallèle des diverses sous-populations lymphocytaires et des polynucléaires neutrophiles (PNN). Les autres lignées sanguines sont peu modifiées à l'exception d'une macrocytose bénigne. La toxicité hépatique est rare (1 %) et peut s'exprimer sous forme d'une hépatite aiguë cytolytique, d'une péliose ou une hyperplasie nodulaire régénérative.

Avant de conclure à l'échec du traitement, il faut s'assurer que le traitement a été pris régulièrement, à une posologie adaptée, pendant au moins 3 mois. L'absence de diminution franche du taux de leucocytes ou de macrocytose au terme de cette période peut témoigner d'une posologie insuffisante et incite, en cas d'échec, à augmenter la posologie à 2,5 à 3 mg/Kg. Le dosage des 6-TGN peut aider à l'évaluation de l'observance.

3. Risque infectieux

Gisbert *et al.* ont réalisé en 2008 une revue systématique de la littérature avec méta-analyse portant sur 66 études (8302 patients) avec comme objectif l'évaluation de la myélotoxicité sous azathioprine. L'incidence cumulée de myélotoxicité était de 7 % (dont 1,1 % de myélotoxicité sévère) avec une incidence annuelle par patient et par an de 3 % (IC 95 % : 3-4 %). Chez ces patients avec une myélotoxicité sous azathioprine, les incidences cumulées de décès et d'infections étaient respectivement de 6,5 % et 0,06 % (43). Ainsi le risque myélotoxique reste rare sous azathioprine.

Le risque d'infection opportuniste est très faible en cas de traitement isolé par azathioprine à la posologie usuelle. La survenue d'une fièvre, d'une cytopénie brutale, d'une

pneumopathie interstitielle ou une exacerbation brutale des signes digestifs doit faire rechercher une infection à CMV ou EBV.

La principale réticence est la crainte de favoriser l'apparition d'affections malignes. Ce risque semble réel chez les transplantés rénaux et dans la PR. Dans les MICI, Connell *et al.* l'ont étudié chez 755 malades traités par azathioprine : 31 cas de cancer, un seul cas de lymphome décrit (44).

Une augmentation des lymphomes associés à l'EBV est le mécanisme le plus fréquent probable. Une vaste étude de cohorte a été réalisée en France (CESAME) pour tenter de préciser ces données (45). 19'486 patients ont été inclus dans cette étude. Un cas de Maladie de Hodgkin et 22 cas de lymphomes malins non hodgkinien (LMNH) ont été décrits. Le Risque Relatif (RR) de développer un lymphome entre les patients recevant un traitement par azathioprine et ceux n'ayant jamais été traités est de 5,28 (2,01-13,9 p=0,0007).

L'avenir est probablement à la surveillance longitudinale de la charge virale EBV afin de dépister à temps les sujets à risque de prolifération lymphocytaire et d'arrêter ou diminuer l'immunosuppression.

E. Les anti-TNF alpha

1. Pharmacologie

Le tumour-necrosis factor (TNF) est une cytokine pro-inflammatoire jouant un rôle clé dans la pathogénie de la MC, qui est caractérisée par un phénotype Th1. Parmi les trois anti-TNF qui ont démontré leur efficacité dans la MC luminale, c'est l'infliximab qui a été le premier à être utilisé au cours de la MC.

L'infliximab est un anticorps monoclonal IgG1K chimérique produit selon la technologie des ADN recombinants, composé d'une chaîne constante humaine (75 % de la molécule) et de régions variables murines (25 % de la molécule). Il neutralise l'activité biologique du TNF-

alpha en le liant avec une haute affinité et en l'empêchant de se lier à ses récepteurs. Après une perfusion, la molécule reste présente dans l'organisme pendant 2 à 3 mois, avant d'être détruite ; c'est la raison pour laquelle des perfusions toutes les 8 semaines sont réalisées en traitement d'entretien. Il est administré par voie intraveineuse.

L'adalimumab est un anticorps monoclonal 100 % humain recombinant de type IgG1. La demi-vie terminale moyenne est de 2 semaines et varie de 10 à 20 jours selon les études. Ces données permettent d'expliquer le schéma d'administration avec des injections sous-cutanées toutes les 2 semaines.

Le certolizumab pegol (CDP 870) est quant à lui un fragment Fab' d'Ac humanisé (mais non humain), chimiquement conjugué au polyéthylène glycol (PEG, c'est-à-dire PEGylé). Il est administré par voie sous-cutanée comme l'adalimumab.

La propriété qu'a l'infliximab d'entraîner une apoptose des lymphocytes et des monocytes a été proposée initialement pour expliquer son efficacité clinique dans la MC. Toutefois, ce mécanisme d'action n'est probablement pas indispensable pour observer une efficacité clinique puisque le certolizumab qui n'induit pas d'apoptose est également efficace chez ces malades. L'autre grand mécanisme d'action est la neutralisation du TNF alpha soluble. Globalement, les mécanismes d'action des anti-TNF restent mal connus et ce sont les résultats issus des essais cliniques plus que la connaissance même de ces molécules qui ont débouché sur leur utilisation au cours des MICI (46).

2. Utilisation dans les MICI

Huit larges essais cliniques randomisés contre placebo ont débouché sur une AMM au cours des MICI.

a) MC luminale

Chronologiquement, c'est l'infliximab qui a été le premier à obtenir une AMM dans la MC réfractaire en traitement d'induction (47).

A partir de 2008, l'infliximab et l'adalimumab sont « indiqués dans la MC luminale active sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré » (5, 47).

Pour l'adalimumab, dans l'essai CLASSIC-1, les résultats étaient meilleurs chez les patients traités de façon concomitante par corticoïdes (48). Il est donc mentionné dans le libellé d'AMM que pour le traitement d'induction, HUMIRA doit être administré en association avec des corticoïdes. Il peut être toutefois administré en monothérapie en cas d'intolérance aux corticoïdes ou lorsque la poursuite du traitement corticoïde n'est pas appropriée.

Les essais PRECISE 1 et 2 ont permis d'établir l'efficacité du certolizumab en injections mensuelles de 400 mg en traitement d'entretien dans la MC active (49, 50). Le certolizumab n'est pour l'instant disponible qu'en ATU nominative dans cette indication. La demande d'AMM dans la MC luminale réfractaire est encore en cours de réévaluation par l'agence européenne du médicament.

b) MC fistulisante

Seul l'infliximab a une AMM dans la « MC active fistulisée n'ayant pas répondu à un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage, immunosuppresseurs)». Pour accorder cette AMM, les experts se sont tout d'abord basés sur les résultats de l'essai d'induction de Present *et al.* (51).

Pour l'adalimumab, une analyse de sous-groupe de l'essai CHARM a suggéré son efficacité dans la MC fistulante réfractaire (52). Des essais similaires à ceux réalisés avec l'infliximab sont toutefois nécessaires avant d'envisager une AMM pour l'adalimumab dans cette indication.

Pour le certolizumab, les analyses de sous-groupe des essais PRECISE 1 et 2 n'ont pas retrouvé d'efficacité de cette molécule dans la MC fistulante.

c) RCH

Comme dans la MC fistulisée, seul l'infliximab a une AMM dans la « RCH active modérée à sévère chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou le 6-MP, ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ».

3. Risque infectieux

De par son action immunodépressive, il semble évident qu'un traitement par anti-TNF alpha puisse augmenter la survenue de pathologies infectieuses opportunistes.

Lors des études de phase III évaluant l'efficacité et la tolérance des anti-TNF alpha au cours des rhumatismes inflammatoires et de la MC, la prévalence des infections n'excédait pas celles relevées dans les groupes placebo. Une méta-analyse réalisée en 2008 a confirmé ces données. Les données de 21 essais randomisés contrôlés contre placebo (incluant au total 5'356 malades) ont été analysées. Il n'existait pas de sur-risque de cancer solide, de lymphome, d'infection sévère ni de décès chez les patients sous anti-TNF par rapport à ceux ayant reçu un placebo (46).

Après 15 ans d'utilisation clinique et la confirmation de leur intérêt, les effets indésirables de ces molécules sont mieux connus. Outre les réactions d'hypersensibilité et les manifestations auto-immunes, la fréquence des infections est augmentée, liée au rôle clé

du TNF alpha dans la réponse anti-infectieuse. Parmi les infections les plus fréquemment décrites, la tuberculose fut la première rapportée quelque soit l'anti TNF alpha utilisé (53). Les premières études estimaient l'incidence à 179/100'000 chez les patients traités par anti-TNF alpha avec un délai moyen après le début du traitement de 5 à 6 mois pour l'infliximab et de 12 mois pour l'etanercept (en rhumatologie). Chez ces patients, la tuberculose était pulmonaire, mais aussi volontiers extra-pulmonaire (12 à 30 % des cas). L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a actualisé en 2006 les recommandations nationales sur la prévention et la prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF alpha, initialement émises en 2002.

Un groupe multidisciplinaire a été créé en France en 2001 sous le nom de groupe RATIO (Recherche sur les anti-TNF alpha et Infections Opportunistes) sous l'égide des sociétés savantes de rhumatologie, de gastro-entérologie, de pathologie infectieuse et de médecine interne. Il recense l'ensemble des complications survenant sous anti-TNF alpha. Le risque relatif d'infections graves chez les patients traités par anti-TNF alpha a pu être estimé à 2 (54). Cependant, l'analyse du risque d'infection sous anti-TNF alpha est rendue difficile par la rareté de ces événements graves, l'hétérogénéité des patients inclus dans les études (comorbidités, autres traitements immunosuppresseurs) et enfin la variation de la définition de la sévérité des infections selon les séries. Les infections à pyogènes, principalement pulmonaires, cutanées et urinaires, sont les complications les plus fréquentes chez les patients traités par anti-TNF alpha. Une grande variété de pyogènes peut être responsable d'infections au cours des traitements anti-TNF alpha (55). Les bactéries les plus souvent rencontrées sont les streptocoques, les staphylocoques dorés mais aussi les entérobactéries.

Les données disponibles dans la littérature sont en faveur d'une augmentation du risque d'infection à *Legionella pneumophila* chez ces patients, comparé à la population générale.

Grâce aux données de l'observatoire RATIO, l'incidence de la légionellose a pu être estimée à 33-42/100'000 avec un risque relatif estimé à 16,5-21. Les auteurs ont souligné la gravité de cette infection qui était grevée d'un taux de mortalité de 30 % (56, 57).

Après avoir rappelé le risque infectieux sous immunosuppresseurs chez les patients MICI, nous allons tout d'abord nous intéresser aux infections urinaires dans la population générale puis particulièrement dans la population MICI avant de décrire et développer l'étude réalisée au CHU de Nancy.

III. Les infections urinaires dans la population générale

A. Définition

1. Terminologie

Les dernières recommandations de bonne pratique (RBP) actualisées par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) en juin 2008 ont modifié les terminologies anciennes (58). Les termes d'infections urinaires (IU) hautes et basses sont abandonnés. La terminologie actuelle prend en compte les facteurs de risques de complication qui sont :

- ✓ une pathologie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte récent, etc.) ;
- ✓ une situation pathologique particulière (diabète, immunodépression, insuffisance rénale, etc.) ;
- ✓ un terrain physiologique particulier (sujet âgé avec une comorbidité, grossesse, homme).

Ainsi, il convient de distinguer :

- ✓ les IU dites simples qui sont les IU sans facteur de risque de complication (accord professionnel). Elles ne concernent que la femme jeune sans facteur de risque particulier et la femme de plus de 65 ans sans comorbidité. Elles regroupent :
 - les cystites aiguës simples,
 - les pyélonéphrites aiguës simples ;

Il est à noter que certaines pyélonéphrites « simples » peuvent être d'évolution sévère, par exemple avec sepsis grave ;

- ✓ les IU dites compliquées qui sont les IU avec un ou plusieurs facteur(s) de risque de complication (Accord professionnel). Elles regroupent :

- les cystites compliquées,
- les pyélonéphrites compliquées,
- les prostatites ;

Ainsi, une IU compliquée est synonyme d'IU à risque de complication et non de complication nécessairement établie.

Par définition, les hommes ne peuvent pas avoir une IU simple. Toute cystite survenant chez un homme doit être considérée et traitée comme une prostatite aiguë (sauf cas exceptionnel).

Les espèces bactériennes n'interviennent pas dans cette classification.

Le sujet âgé est arbitrairement défini par un âge supérieur à 65 ans. Cependant il convient de prendre en compte l'âge physiologique bien plus que l'âge civil.

2. Colonisation urinaire

Les colonisations urinaires (ou bactériuries asymptomatiques) correspondent aux situations de portage, c'est-à-dire de présence de bactéries sans que celles-ci ne génèrent de signes cliniques.

L'abstention thérapeutique est la règle sauf en cas de contexte clinique à risque : grossesse, neutropénie, immunodépression, manœuvres urologiques.

3. Diagnostic

a) Signes cliniques

Les signes liés à une atteinte vésicale sont :

- ✓ la pollakiurie ;
- ✓ les brûlures mictionnelles ;
- ✓ l'émission d'urines troubles, parfois hématuriques.

La dysurie, souvent associée, n'est pas un signe de cystite mais témoigne d'un obstacle à l'écoulement de l'urine.

La cystite isolée est toujours apyrétique et sans douleurs abdomino-lombaires. La fièvre, les douleurs abdominales et/ou lombaires témoignent de l'infection parenchymateuse. Les douleurs hypogastriques, à type de pesanteur pelvienne, sont, chez l'homme, en faveur d'une prostatite.

b) Diagnostic de l'IU par les bandelettes réactives

La bandelette urinaire (BU) permet d'éviter un grand nombre d'ECBU avec un niveau de sécurité important. Elle détecte :

- ✓ la leucocyte-estérase produite par les polynucléaires neutrophiles. Le seuil de sensibilité est de 10^4 leucocytes par ml ;
- ✓ les nitrites qui témoignent de la présence de bactéries, essentiellement les entérobactéries, ayant une nitrate-réductase capable de transformer les nitrates en nitrites. Si les germes sont dépourvus de nitrate réductase (cocci à Gram positif et BGN aérobies comme *Pseudomonas* sp.), la réaction de dépistage des nitrites est négative.

Une BU est considérée comme positive si on détecte une leucocyturie et/ou des nitrites. Une BU est considérée comme négative si on ne détecte ni leucocyturie ni nitrites. Correctement réalisée, elle permet d'exclure une IU avec une excellente probabilité : la sensibilité est de 90 % et la spécificité de 70 %.

c) Diagnostic de l'IU par l'examen cyto bactériologique des urines (ECBU)

Cet examen comprend :

- ✓ la cytologie : compte des leucocytes et des hématies par ml ou mm^3 ;

- ✓ la bactériologie : identification et compte des germes, exprimés en unités formant colonies (ufc) par ml. Cette identification est couplée à un antibiogramme.

Si le seuil de leucocyturie significative, consensuel depuis des années, est resté inchangé ($> 10^4$ éléments/mL, soit 10 éléments /mm³), le seuil de bactériurie a été davantage précisé et fixé à :

- ✓ 10^3 unités formant colonies (ufc)/mL pour les cystites aiguës à *Escherichia coli*, à autres entérobactéries, ou à *Staphylococcus saprophyticus* ;
- ✓ 10^5 ufc/mL pour les cystites aiguës à autre germe (notamment entérocoque) ;
- ✓ 10^4 ufc/mL pour les pyélonéphrites et prostatites.

4. Infection urinaire nosocomiale

Une IU est dite nosocomiale lorsqu'elle est acquise dans une structure de soins ou d'une manière plus générale reliée à la prise en charge du patient.

Selon la dernière enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales réalisée en 2006, les IU sont encore les infections nosocomiales les plus fréquentes (30,3 % des infections nosocomiales, prévalence de 1,63 %) (59).

L'incidence est variable selon la spécialité :

- ✓ réanimation : 5,6 % ;
- ✓ chirurgie : 2,3 % ;
- ✓ médecine : 1,2 %.

Le recours au sondage vésical est fréquent à l'hôpital (9,4 % des patients inclus dans l'enquête nationale de prévalence de 2006). L'incidence journalière chez les porteurs de sonde est estimée à 5 à 10 %.

Le risque infectieux est lié à la méthode de sondage utilisée, à la durée du sondage, au type de sonde et au terrain du patient. Le risque est plus important en cas de sonde à demeure (SAD).

L'origine des bactéries nosocomiales est endogène (flore du patient) dans les deux tiers des cas.

Les infections urinaires nosocomiales sont habituellement dues aux mêmes micro-organismes que celles de ville, c'est-à-dire aux germes du tube digestif le plus souvent. Les germes retrouvés évoluent néanmoins en fonction de la durée préalable d'hospitalisation et des pathologies associées. On peut ainsi avoir une prédominance (80 % environ) d'E. Coli dans des spécialités telles que la maternité ou les courts séjours de médecine. Par contre, dans certaines réanimations on observe davantage de *Klebsiella*, *Serratia*, *Staphylococcus aureus* et *Candida*.

B. Physiopathologie

1. Infection ascendante

Il existe 2 voies de pénétration des germes dans l'appareil urinaire :

- ✓ voie rétrograde dans 90 % des cas : le réservoir de germes est digestif. Après avoir migré au niveau du périnée, la bactérie gagne le méat urinaire, remonte le long de l'urètre avant de coloniser la vessie. Il y a alors apparition des signes de cystite. L'infection peut se développer vers l'uretère et le parenchyme rénal, réalisant une pyélonéphrite aigue ;
- ✓ voie hématogène dans 10 % des cas : les germes présents dans le sang au cours d'une bactériémie sont filtrés par le glomérule et colonisent le parenchyme rénal. Le staphylocoque et les salmonelles en sont plus fréquemment responsables.

2. Moyens de défense de l'hôte

- ✓ Flux permanent de l'urine urétérale ;
- ✓ longueur de l'urètre ;
- ✓ fréquence des mictions ;
- ✓ intégrité de la muqueuse vésicale avec une couche de mucopolysaccharides acides et la présence d'uromucoïde ou protéine de Tamm-Horsfall (sécrétée par le rein, elle améliore la clairance bactérienne lors des mictions) ;
- ✓ constantes biochimiques de l'urine : pH acide, osmolarité faible.

3. Facteurs favorisant l'infection

- ✓ Anomalies de l'appareil excréteur : lithiase, sténose urétérale ou urétrale, gêne à l'écoulement de l'urine (hypertrophie prostatique), reflux vésico-urétéral, vidange incomplète de la vessie ;
- ✓ ménopause par modification de la trophicité de la muqueuse vésicale ;
- ✓ constipation et infections génitales chez la femme ;
- ✓ certains états pathologiques peuvent favoriser les infections urinaires : diabète, immunosuppression, vessie neurologique.

4. Pouvoir pathogène des bactéries

Il répond à deux mécanismes :

- ✓ la virulence propre des bactéries, liée à leur pouvoir de multiplication ;
- ✓ la capacité de contamination de l'appareil urinaire et de dissémination de l'infection, dépendant des facteurs d'uropathogénicité :
 - les antigènes somatiques (Ag O) ou capsulaire (Ag K) des BGN,
 - les adhésines fimbriales. On distingue les adhésines de type 1 mannose sensibles, présentes sur 85 % des E. Coli uropathogènes et fixées par

l'uromucoïde, et les adhésines mannose résistantes ou *P. fimbriae* plus souvent responsables de pyélonéphrites (90 %) que de cystites (20 %),

- La production d'hémolysine et d'aérobactine.

C. Epidémiologie

En France, l'incidence annuelle des infections urinaires est estimée entre 4 et 6 millions (60). Elles sont un motif fréquent de consultation et de prescription en médecine générale. Les voies urinaires représentent le second site d'infection bactérienne communautaire après l'appareil respiratoire. La prévalence est bien plus élevée chez la femme que chez l'homme.

Les infections des voies urinaires sont une pathologie très fréquente notamment chez la femme puisque l'on estime que près de 50 % des femmes auront au moins une infection urinaire dans leur vie. La fréquence augmente avec l'âge avec 2 pics, l'un au début de l'activité sexuelle et l'autre à la période post-ménopausique. La grossesse est un facteur favorisant.

Chez l'enfant, l'infection urinaire est souvent le témoin d'une malformation de l'appareil excréteur (en particulier chez le garçon, 20 à 30 % des cas). Chez l'homme, la fréquence augmente après 50 ans en relation avec la pathologie prostatique.

C'est l'infection nosocomiale la plus fréquente.

D. Bactériologie

L'arbre urinaire est normalement stérile, à l'exception de la flore des derniers centimètres de l'urètre distal qui est diverse et reflète à la fois la flore digestive (entérobactéries, streptocoques, anaérobies), la flore cutanée (staphylocoques à coagulase négative, corynébactéries) et la flore génitale (lactobacilles chez la femme).

La fréquence de résistance des entérobactéries augmente vis-à-vis de l'ampicilline (40 à 50 %), du cotrimoxazole (15 à 40 %) et des associations aminopénicilline-inhibiteurs de bêtalactamase (5 à 20 %).

Les entérocoques et les streptocoques du groupe B sont rarement responsables d'infections urinaires. *Staphylococcus saprophyticus* est responsable de 2 à 3 % des cystites aiguës de la femme jeune.

Les germes responsables d'infections urinaires lors d'un premier épisode d'infection urinaire communautaire : *E. Coli* (85 à 90 %), *Proteus sp* (3 à 4 %), *Staphylococcus sp* (2 à 3 %), *Klebsiella sp* (< 2 %), *Streptococcus sp* (1 %) et autres BGN (1,5 %).

IV. Les infections urinaires chez les patients MICI

A. Etudes disponibles dans la littérature

Très peu de données sont disponibles dans la littérature concernant l'épidémiologie des IU chez les patients MICI.

Kyle a étudié en 1980 la fréquence et le type de complications urinaires survenant chez 70 des 328 patients suivis pour une MC sur une période de 22 ans (14). Sur les 70 patients présentant des signes fonctionnels urinaires, 44 patients présentaient une cystite. L'infection urinaire était récidivante chez la majorité des patients avec 3 à 4 IU par an. Les autres complications urinaires rapportées étaient la survenue de lithiases urinaires, surtout chez les patients ayant eu une résection intestinale (5 patients opérés chez les 6 ayant présenté une colique néphrétique). 8 patients avaient une fistule iléo-vésicale (7 étaient des hommes). Les complications urinaires les plus sévères survenaient chez des hommes.

De même, Ben-Ami *et al.* ont montré en 2002 que la cystite aigüe était la complication urologique la plus fréquente chez les 312 patients suivis pour une MC entre 1984 et 1999 (13). Le but de cette étude était d'établir l'incidence des complications du tractus urinaire dans la MC chez des patients suivis sur une période de 15 ans. La cystite aigüe simple était le trouble le plus courant. Elle s'observait chez 51 patients. 6 patients présentaient une fistule iléo-vésicale. Chez l'un d'eux le colon était également touché. Les 6 patients ont été opérés. 12 patients ont développé un calcul du rein droit. Tous étaient atteints d'une MC de longue date et avaient subi une résection intestinale. Curieusement, la plupart des complications graves survenaient chez les hommes bien que 70 % des patients étaient des femmes.

Dans la RCH, les données disponibles sur les infections urinaires sont limitées. Une étude japonaise de 2009 s'est intéressée à la fréquence, au diagnostic et au traitement des complications urinaires et génitales chez les hommes suivis pour une MC ou une RCH (61).

Dans cette étude rétrospective, réalisée entre février 1998 et juillet 2007, 93 patients suivis pour une MC et 75 patients suivis pour une RCH ont consulté pour une complication urinaire ou génitale. Chez les 75 patients avec une RCH, 15 patients avaient une lithiase urinaire et 14 patients présentaient une infection urinaire. Il n'y avait pas de groupe témoin.

B. Limites de ces études

Les infections urinaires semblent surtout étudiées car plus fréquentes dans la MC. Cependant, la prévalence des infections urinaires, communautaires et nosocomiales, ne peut être ni évaluée ni comparée dans la MC, la RCH et la population générale avec les données disponibles dans la littérature.

De plus, dans ces différentes études, nous n'avons pas retrouvé de population MICI contrôle sans infection urinaire pour pouvoir évaluer les patients à risque de telles infections. Parmi les études disponibles dans la littérature, aucune ne s'est intéressée à évaluer les facteurs de risque d'infections urinaires chez les patients MICI.

C. Infections urinaires et MC fistulisante

L'incidence cumulée des fistules au cours de la MC a été évaluée en 2002 dans une étude de cohorte portant sur 169 patients : elle était de 35 % après 20 ans d'évolution. 46 % des fistules étaient présentes au moment du diagnostic ou dans les 6 mois précédents (62). Les fistules étaient ano-périnéales dans 54 % des cas, entéro-entériques dans 24 % des cas, recto-vaginales dans 9 % des cas, entéro-cutanées dans 6 % des cas, entéro-vésicales dans 3 % des cas et autres dans 3 % des cas.

Une fistule entéro-vésicale peut être observée chez environ 3 à 5 % des patients atteints de MC. Son diagnostic est clinique (pneumaturie et/ou fécalurie dans 70 % des cas, infections urinaires récidivantes). La cystoscopie préconisée par certains est en pratique inutile car généralement prise en défaut pour visualiser le siège de la fistule (63).

Dans la série de Solem *et al.* publiée portant sur 78 patients avec fistule entre l'intestin et l'appareil uro-génital, les signes cliniques étaient une pneumaturie (68 %), une dysurie (64 %), une infection urinaire récidivante (34 %) et une fécalurie (28 %) (10). Le siège de la fistule était vésicale dans 88 % des cas, urétrale dans 6 % des cas, avec l'ouraque dans 3 % des cas et urétérale dans 1 % des cas. Sur l'intestin, la fistule était le plus souvent iléale (64 %) et plus rarement colique (21 %), rectale (8 %) ou multiple (7 %).

Pour la plupart des équipes, l'indication opératoire est posée du fait du risque infectieux, du retentissement rénal possible et de l'inefficacité fréquente du seul traitement médical (10). L'intervention chirurgicale, menée habituellement par laparoscopie, n'est guère plus compliquée qu'en l'absence de fistule. En effet, le plus souvent, il suffit de décoller le grêle de la vessie, puis de faire une résection iléo-caecale avec anastomose immédiate si possible. Le repérage exact de la fistule et sa fermeture sur la vessie n'est pas obligatoire, car la mise en place d'une sonde urinaire pendant 10 jours en postopératoire suffit à fermer la fistule.

V. Etude réalisée au CHU de Nancy

A. Objectifs de l'étude

Notre étude avait deux objectifs principaux :

- ✓ évaluer la prévalence des infections urinaires chez les patients MICI hospitalisés puis la comparer à celle des patients non MICI hospitalisés ;
- ✓ évaluer les facteurs de risque d'IU chez les patients MICI hospitalisés (conduction d'une étude cas-témoins).

B. Les patients

Comme précédemment décrite (64), la « Nancy IBD cohorte » est une cohorte de patients appartenant à un centre MICI de référence suivis entre 2000 et 2010 dans le service d'hépatogastro-entérologie (HGE) du CHU de Nancy, incluant 1'173 patients (857 patients suivis pour une maladie de Crohn et 316 suivis pour une RCH). Cette cohorte est déclarée à la CNIL. Les données démographiques de chaque patient (date de naissance, date du diagnostic, classification du phénotype et de l'étendue de la maladie grâce à la classification de Montréal (65), date et type de chirurgies reçues) ont été collectées grâce aux données électroniques du dossier du patient (lettres de consultation et d'hospitalisation) entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2009. Les différents traitements reçus par chaque patient ainsi que la durée de ces traitements (corticothérapie orale et/ou intra-veineuse, thiopurines, méthotrexate, anti-TNF alpha) ont également été collectés. Nous avons aussi notifié la date et la durée de chaque hospitalisation.

C. Recueil de données

Tous les ECBU positifs réalisés (chez patients MICI et non MICI) entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2009 dans les services d'HGE du Pr Bronowicki et de chirurgie C du Pr

Bresler ont été collectés grâce aux données électroniques du service de bactériologie du CHU de Nancy du Pr Lozniewski.

Afin de déterminer la prévalence des infections urinaires chez les patients MICI hospitalisés et chez les patients non MICI hospitalisés et grâce au Département d'Information Médicale (DIM) du CHU de Nancy, nous avons collecté le nombre de patients hospitalisés dans ces 2 services entre le 1er janvier 2000 et le 31 décembre 2009.

Pour chaque patient MICI ayant eu un ECBU positif durant cette période nous avons collecté dans le dossier médical les informations suivantes :

- ✓ savoir si chaque ECBU était associé à des signes fonctionnels urinaires et/ou à une fièvre permettant de définir l'infection urinaire (cystite ou pyélonéphrite aiguës) ;
- ✓ le caractère nosocomial ou communautaire de l'infection si tel était le cas ;
- ✓ les comorbidités de chaque patient MICI ayant eu une IU ont été collectées de manière rétrospective et ont été classées selon l'index de Charlson (66).

L'analyse des comorbidités est indispensable pour évaluer les facteurs de risque d'IU. La seule présence ou absence d'une comorbidité ne permet pas une stratification correcte du risque. L'index de Charlson a été créé en 1987. Il prend en compte l'âge et les différentes comorbidités.

Score (points)	Co-morbidités
1	<p>Infarctus du myocarde</p> <p>Insuffisance cardiaque congestive</p> <p>Artériopathie périphérique (y compris les anévrysmes > 60mm)</p> <p>AIT/AVC sans déficit ou déficit léger</p> <p>Démence</p> <p>Maladie pulmonaire chronique</p> <p>Connectivites</p> <p>Maladie ulcéreuse gastroduodénale</p> <p>Hépatopathies légères sans hypertension portale, incluant les hépatites chroniques</p> <p>Diabète non compliqué</p>
2	<p>AVC avec hémiparésie séquellaire</p> <p>Insuffisance rénale modérée et sévère</p> <p>Diabète compliqué</p> <p>Tumeur sans métastases avec recul < 5ans</p> <p>Leucémie aigue ou chronique</p> <p>Lymphome, myélome</p>
3	Hépatopathies modérées et sévères
6	<p>Cancers métastasés</p> <p>SIDA déclaré</p>

Pour chaque décade > 40ans, ajouter 1 point
Le patient hémodialysé est d'emblée coté 2

Figure 1. L'index de Charlson

D. Etude cas témoins

Un cas était défini comme un patient MICI hospitalisé dans les services d'HGE ou de chirurgie C du CHU de Nancy entre 2000 et 2009 et ayant présenté une IU.

Un témoin était défini comme un patient MICI hospitalisé dans les 2 mêmes services, durant la même période, sans IU.

Environ 3 témoins étaient appariés pour un cas. L'appariement était réalisé sur le type de MICI, le sexe, l'âge et la durée de la maladie.

E. Analyses statistiques

Toutes les variables quantitatives sont décrites par une médiane et l'intervalle interquartile (IIQ, 25^{ème} – 75^{ème} percentiles). Toutes les proportions sont exprimées sous forme de pourcentages avec un intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %). La comparaison des

proportions a été réalisée par le test du khi-deux ou le test exact de Fisher. La comparaison des variables continues a été réalisée par le test U de Mann-Whitney. L'analyse ROC (Receiver Operating Characteristic) a été effectuée afin de définir le seuil optimal pour les variables continues selon la méthode de DeLong *et al.* (67), en utilisant la présence d'infection urinaire comme variable classante. En analyse multi-variée, tous les items significatifs en analyse uni-variée ont été intégrés dans un modèle de régression logistique binaire selon la méthode stepwise. Toutes les variables avec une valeur $P < 0,1$ ont été incluses dans le modèle et toutes les variables avec une valeur $P < 0,05$ ont été retenues dans le modèle de régression. Les résultats sont rapportés sous forme de risque relatif avec un intervalle de confiance à 95 %. Toutes les valeurs rapportées de P sont bilatérales et les valeurs de $P < 0,05$ sont considérées comme statistiquement significatives. L'analyse statistique a été effectuée en utilisant le logiciel MedCalc, version 11.4.4. (MedCalc Software).

F. Résultats

1. Caractéristiques des cas et des témoins

Un total de 4'336 ECBU positifs a été collecté chez 2'865 patients (MICI et non MICI) hospitalisés dans le service HGE ou chirurgie C du CHU de Nancy entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2009.

Nous avons recueillis 106 ECBU positifs chez 80 patients suivis pour une MC ou une RCH. Sur les 106 ECBU, 16 ont été exclus car réalisés sur sonde urinaire, 4 ECBU ont été exclus car réalisés en consultation (patients non hospitalisés), 8 ECBU ont été exclus car réalisés en hospitalisation ambulatoire (les témoins étant les patients MICI hospitalisés en hospitalisation traditionnelle et non en hospitalisation ambulatoire) et 1 ECBU a été exclu car

réalisé chez un patient ayant développé une fistule recto-vésicale sur un adénocarcinome du rectum compliquant une MC.

Ainsi, nous avons pu analyser 76 ECBU positifs réalisés chez 56 patients MICI hospitalisés. Après recueil de données dans leur dossier médical, les 76 ECBU positifs correspondaient à 76 infections urinaires. Un total de 175 patients MICI hospitalisés dans un des deux services durant la même période ont été choisis pour témoins.

L'intégralité des caractéristiques des cas et des témoins est présentée dans le tableau 1.

Parmi les 56 patients MICI ayant présenté au moins une IU, 12 patients étaient des hommes (21,4 %) et 40 patients (72,7 %) présentaient une MC. Parmi les patients présentant une MC, 16 patients (41 %) présentaient une maladie périnéale. 7 patients (63 %) sur les 16 patients RCH avaient une pan-colite (phénotype E3 dans la classification de Montréal). L'âge médian au diagnostic de MICI était 28 ans (IQR, 19,5-37,5) et la durée médiane d'évolution de la maladie était de 82 mois (IQR, 12-150). Sur les 56 patients MICI, 40 ont présenté une seule IU, 11 patients ont eu 2 IU en 10 ans, 3 patients ont eu 3 IU et 2 patients ont présenté 4 IU sur la période de 10 ans. 2 IU chez 2 patients différents ont permis de révéler le diagnostic de fistule entéro-vésicale compliquant une MC. Parmi les 76 IU, 19 étaient des pyélonéphrites aiguës (8 patients RCH et 11 patients MC) et 57 étaient des cystites aiguës.

Tableau 1. Caractéristiques des 56 cas et des 175 témoins

	Témoins (n=175)			Cas (n=56)			P- value ^a
	n	Médiane	IQR, 25 ^{ème} -75 ^{ème} centiles	n	Médiane	IQR, 25 ^{ème} -75 ^{ème} centiles	
Age au diagnostic (années)	164	25	19 à 34	52	28	20 à 38	
Durée d'évolution de la MICI (en mois)	165	18	2 à 75	52	82	12 à 150	
	N	%	95%, IC	n	%	95%, IC	P- value ^b
MC	107	61,1	53,8 à 68,4	40	72,7	60,6 à 84,9	0,15
Sexe masculin	87	49,7	42,2 à 57,2	12	21,4	10,3 à 32,5	0,0002
Classification de Montréal							
B1 (non sténosant, non pénétrant)	48	45,3	35,7 à 54,9	12	30	15,2 à 44,8	0,13
B2 (sténosant)	37	34,9	25,7 à 44,1	18	45	28,9 à 61,1	0,34
B3 (pénétrant)	21	19,8	12,1 à 27,5	10	25	11,0 à 39,0	0,50
L1 (iléale)	18	17,0	9,72 à 24,2	6	15,4	3,54 à 27,2	1,00
L2 (colique)	23	21,7	13,7 à 29,7	13	33,3	17,9 à 48,8	0,19
L3 (iléocolique)	65	61,3	51,9 à 70,7	20	51,3	34,9 à 67,7	0,34
L4 (Tractus gastrointestinal supérieur)	4	3,8	0,1 à 7,5	0		—	0,57
P (atteinte anopérinéale)	28	26,4	17,9 à 34,9	16	41	24,9 à 57,2	0,11
E1 (rectite)	2	3,0	0 à 7,2	1	9,09	0 à 29,3	0,37
E2 (colite gauche)	17	25,4	14,7 à 36,1	3	27,3	0 à 58,7	1,00
E3 (pancolite)	48	71,6	60,6 à 82,7	7	63,6	29,7 à 97,5	0,72

MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin ; MC : Maladie de Crohn ; IC : Intervalle de confiance.

^a Mann- Whitney U-test.

^b Chi-square ou Fischer's exact test.

2. Prévalence des IU chez les patients MICI

Entre le 1^{er} Janvier 2000 et le 31 Décembre 2009, 75'659 hospitalisations ont été recensées dans les services de chirurgie digestive et d'HGE du CHU. Durant la même période, 2'513 infections urinaires ont été rapportées chez les patients non MICI hospitalisés. Ainsi, la prévalence des infections urinaires chez ces patients non MICI hospitalisés était de 3,3 %.

Un total de 210 hospitalisations (hospitalisations ambulatoires exclues) a été dénombré parmi les patients MICI entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2009. Ainsi, le nombre d'hospitalisations chez ces patients a été estimé à 1'900 entre 2000 et 2009. Entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2009, 76 infections urinaires ont été diagnostiquées. Ainsi, la prévalence des infections urinaires chez les patients MICI hospitalisés était de 4 %, ce qui est similaire à celle des patients non MICI, dans les mêmes services d'hospitalisation et durant la même période (P=0,1).

Entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2009, 67 patients avec une RCH ont été hospitalisés. Parmi eux, 3 patients ont eu une infection urinaire. Ainsi la prévalence des infections urinaires chez les patients RCH était de 4,48 %. En comparaison, 142 patients avec MC ont été hospitalisés durant la même période et seulement 3 d'entre eux ont eu une infection urinaire. La prévalence des infections urinaires chez les patients avec une MC hospitalisés était de 2,11 % ce qui est semblable à celle des patients RCH hospitalisés (P=0,6).

Ainsi, la prévalence des infections urinaires chez les patients hospitalisés avec une MC ou une RCH est similaire à celle chez les patients non MICI hospitalisés (P=0,4 et P=0,9 respectivement)

3. Facteurs de risque d'IU chez les patients avec une MC (Tableau 2)

a) Analyse uni-variée

Chez les patients suivis pour une MC et développant une infection urinaire, 5 variables étaient statistiquement significatives parmi toutes les variables étudiées : une maladie non

compliquée (phénotype B1 dans la classification de Montreal) ($P=0,009$), une maladie colique (phénotype L2) ($P=0,03$), une maladie ano-périnéale ($P=0,0006$), un traitement par méthotrexate de plus de 4 semaines ($P=0,04$) et le sexe masculin ($P=0,01$).

b) Analyse multi-variée

Dans la MC, la présence d'une maladie ano-périnéale était indépendamment associée au risque de développer une IU (OR=2,28 ; IC 95 %, 1,05-5,58 ; $P=0,04$). Une maladie colique (phénotype L2) était également un facteur prédictif indépendant d'IU (OR=2,42 ; IC 95%, 1,05-5,58 ; $P=0,04$). Le sexe masculin (OR=0,26 ; IC 95%, 0,17-0,85 ; $P=0,02$) et une maladie non compliquée (B1) (OR= 0,26 ; IC 95 %, 0,11-0,60 ; $P=0,002$) étaient 2 facteurs protecteurs d'IU.

Tableau 2. Facteurs prédictifs d'IU chez les patients avec une MC en analyses uni et multi-variées.

	P^a Uni-variée	ROC (cut-off)	P^b Uni-variée	P^c Multi-variée	Odds Ratio	IC 95%, OR
Age au diagnostic (années)	0,89	—	—	—	—	—
Age lors de l'IU (cas) ou lors de l'hospitalisation (Témoins)	0,22	—	—	—	—	—
Durée d'évolution de la maladie	0,06	—	—	—	—	—
Index de Charlson	0,18	—	—	—	—	—
Classification de Montréal		—				
B1	NA	—	0,009	0,002	0,26	0,11 à 0,60
B2	NA	—	0,26	—	—	—
B3	NA	—	0,14	—	—	—
L1	NA	—	1,00	—	—	—
L2	NA	—	0,03	0,04	2,42	1,05 à 5,58
L3	NA	—	0,06	—	—	—
L4	NA	—	0,29	—	—	—
P	NA	—	0,0006	0,04	2,28	1,06 à 4,89
Sexe masculin	NA	—	0,01	0,02179	0,38	1,06 à 4,89
Azathioprine > 4 semaines	NA	—	1,00	—	—	—
Corticoïdes > 4 semaines	NA	—	0,44	—	—	—
Méthotrexate > 4 semaines	NA	—	0,04	Non retenu	—	—
Anti TNF alpha >4 semaines	NA	—	0,18	—	—	—

ROC : Receiver operating characteristics ; IU : Infections urinaires ; MC: Maladie de Crohn; TNF : Tumor necrosis factor; NA: Non applicable.

^a Analyse ROC selon De Long *et al.* (67)

^b Chi-square ou test exact de Fischer. ^c Analyse par régression logistique binaire.

4. Facteurs de risque d'IU chez les patients avec une RCH (Tableau 3)

a) Analyse uni-variée

Chez les patients avec une RCH développant une IU, 4 variables, parmi toutes les variables étudiées, étaient statistiquement significatives : un âge de plus de 40 ans au moment de l'IU ($P < 0,0001$), une durée de la maladie de plus de 11 mois ($P < 0,0001$), le sexe masculin ($P < 0,00006$) et un traitement par azathioprine de plus de 4 semaines ($P=0,04$).

b) Analyse multi-variée

Dans la RCH, un âge de plus de 40 ans (OR= 9,59 ; IC 95 %, 1,93-47,74 ; $P=0,006$) et une durée d'évolution de la maladie de plus de 11 mois (OR=10,77 ; IC 95 %, 1,68-68,89 ; $P=0,01$) étaient indépendamment associés au risque d'IU. Comme dans la MC, le sexe masculin était également un facteur protecteur d'IU (OR=0,04 ; IC 95 %, 0,01-0,36 ; $P=0,005$).

Tableau 3. Facteurs prédictifs d'IU chez les patients avec une RCH en analyse uni et multi-variées

	<i>p</i> ^a Uni-variée	ROC (cut-off)	<i>p</i> ^b Uni-variée	<i>p</i> ^c Multi-variée	Odds Ratio	IC 95%, OR
Age au diagnostic (années)	0,39	—	—	—	—	—
Age lors de l'IU (cas) ou lors de l'hospitalisation (Témoins)	<0,0001	>40	0,0003	0,006	9,59	1,93 à 47,74
Durée d'évolution de la maladie	<0,0001	>11	0,0006	0,01	10,77	1,68 à 68,89
Index de Charlson	0,24	—	—	—	—	—
Classification de Montréal						
E1	NA	—	0,50	—	—	—
E2	NA	—	0,54	—	—	—
E3	NA	—	0,38	—	—	—
Sexe masculin	NA	—	0,00006	0,005	0,04	0,01 à 0,36
Azathioprine > 4 semaines	NA	—	0,04	Non retenu	—	—
Cyclosporine > 4 semaines	NA	—	—	—	—	—
Corticoïdes > 4 semaines	NA	—	0,26	—	—	—
Méthotrexate > 4 semaines	NA	—	—	—	—	—
Anti TNF alpha >4 semaines	NA	—	0,24	—	—	—

ROC : Receiver operating characteristics ; IU : Infections urinaires ; RCH: Rectocolite hémorragique; TNF : Tumor necrosis factor; NA: Non applicable.

^a Analyse ROC selon De Long *et al.* (67)

^b Chi-square ou test exact de Fischer.

^c Analyse par régression logistique binaire.

5. Facteurs de risque d'IU chez les patients MICI (MC et RCH)

En faisant l'analyse sur les patients MC + RCH, en analyse multi-variée, un âge supérieur à 30 ans (OR=2,12 ; IC 95 %, 1,07-4,20 ; P=0,03) et une durée d'évolution de la maladie de plus de 90 mois (OR=3,40 ; IC 95%, 1,73-6,71 ; P=0,0004) sont 2 facteurs indépendamment associés à la présence d'IU dans cette population MICI. Le sexe masculin est de nouveau un facteur protecteur (OR=0,24 ; IC 95 %, 0,12-0,48 ; P=0,0001).

Sur les 56 patients MICI hospitalisés ayant développé une IU, 16 patients ont présenté plus d'une IU sur les 10 ans. En analyse multi-variée, seule la présence d'une maladie ano-périnéale était indépendamment associée au risque de développer plusieurs IU (OR=6,23 ; IC 95 %, 1,80-21,54 ; P=0,004).

6. Microbiologie

Sur les 76 infections urinaires développées sur les 10 années dans les 2 services, l'analyse bactériologique a retrouvé :

- ✓ 32 infections urinaires à Escherichia Coli ;
- ✓ 16 IU à Enterococcus faecalis ;
- ✓ 9 IU à Streptococcus agalactiae ;
- ✓ 6 IU à Klebsiella pneumoniae ;
- ✓ 4 IU à Staphylococcus à coagulase négative ;
- ✓ 2 IU à Klebsiella oxytoca ;
- ✓ 3 IU à Proteus Mirabilis ;
- ✓ 1 IU à Providencia ;
- ✓ 1 IU à Morganella morgagnii ;
- ✓ 1 IU à Citrobacter koserii ;
- ✓ 1 IU à Citrobacter brakii.

Sur les 19 pyélonéphrites aiguës, la répartition des germes était la suivante : 10 infections à E. Coli, 5 IU à enterococcus faecalis, 2 infections à streptococcus agalactiae, 1 IU à klebsiella oxytoca et 1 IU à staphylococcus à coagulase négative.

7. IU nosocomiales et IU communautaires

Sur les 76 infections urinaires, 48 étaient des infections nosocomiales c'est-à-dire diagnostiquées chez des patients hospitalisés depuis au moins 48 heures. 27 infections sont survenues en post opératoire (jusqu'à 1 mois après une chirurgie digestive).

G. Discussion

1. Prévalence des infections urinaires

Il s'agit de la première étude évaluant la prévalence et les facteurs de risque d'infections urinaires chez les patients MICI hospitalisés. Comme présentées ci-dessus, 2 études rétrospectives se sont intéressées aux taux d'infections urinaires parmi les patients suivis pour une MC.

Parmi les 312 patients avec une MC suivis entre 1984 et 1999, 77 patients avaient des signes fonctionnels urinaires (13). Parmi eux, 51 patients avaient une cystite qui a été montrée comme la complication urologique la plus fréquente dans la MC (16,3 %) (13).

De manière similaire, l'étude de Kyle réalisée sur 22 ans, a étudié 328 patients ayant une MC, révélant que 70 d'entre eux avaient eu des signes fonctionnels urinaires (14). La cystite était également le problème le plus courant, survenant chez 44 patients.

Dans la RCH, une seule étude rétrospective s'est intéressée aux complications génitales et urinaires chez 75 patients suivis pour une RCH (61). Parmi eux, 14 patients avaient une infection urinaire.

Cependant, en raison notamment du manque d'un groupe témoin dans ces études, nous ne disposons pas de la prévalence de ce types d'infections dans la population MICI ni de

comparaison avec la population générale. Dans notre étude, nous avons mis en évidence que la prévalence des infections urinaires était similaire chez les patients avec une MC ou une RCH et chez les patients non MICI hospitalisés durant la même période et dans les mêmes services.

Jusqu'à présent, aucune étude n'avait comparé les infections urinaires chez les patients MC et chez les patients RCH. De façon intéressante, nous avons pu démontrer que les patients avec une MC ne sont pas plus à risque de développer une infection urinaire que les patients avec une RCH. De plus, nos résultats sont concordants avec les taux de prévalence d'infections urinaires dans la population générale. En 2006, dans une étude nationale française, la prévalence des infections urinaires nosocomiales était évaluée à 3 % (59). Chez les patients avec une MC, les infections urinaires sont souvent décrites comme une complication de leur maladie fistulisante, conséquence d'une fistule iléo-vésicale ou colo-vésicale (13). Dans notre étude, 2 des 76 infections urinaires décrites ont permis de faire le diagnostic de fistule iléo-vésicale.

2. Facteurs de risque d'infection urinaire

Dans la population générale, les facteurs de risque d'infections urinaires tels qu'un âge avancé, le sexe féminin, la présence d'anomalies du tractus urinaire, une vessie neurologique, la grossesse et l'immunosuppression (diabète, traitements immunosuppresseurs, etc.) sont des facteurs de risque reconnus d'infection urinaire ainsi que d'infection urinaire compliquée (15, 68, 69). La présence d'une sonde urinaire est depuis longtemps reconnue comme un facteur de risque d'infection urinaire nosocomiale chez les patients non MICI (70). C'est pour cette raison que les patients porteurs d'une sonde urinaire lors de l'hospitalisation durant laquelle un ECBU positif a été collecté, ont été exclus

de notre étude, afin de ne pas inclure à tort une contamination urinaire qui est comme décrit ci-dessus bien différente d'une infection urinaire.

Les traitements immunosuppresseurs sont associés au risque de développer des infections opportunistes chez les patients MICI (7). Dans notre population MICI hospitalisée, les traitements immunosuppresseurs (corticoïdes, thiopurines et anti-TNF alpha) n'augmentaient pas le risque d'infection urinaire.

D'autres facteurs tels que la malnutrition n'ont pas pu être analysés étant donné le design rétrospectif de l'étude.

Dans notre étude, comme dans la population générale, les hommes étaient moins à risque de développer une infection urinaire que les femmes (RR=0,38 dans la MC et RR=0,036 dans la RCH). Il est bien établi que la colonisation bactérienne de la muqueuse du bas urètre par la flore digestive est inévitable chez la femme en raison des particularités anatomiques et physiologiques (71).

De façon très intéressante, une maladie périnéale était associée à un risque accru d'infection urinaire et d'infections urinaires à répétition. Ceci peut notamment s'expliquer par le fait qu'une MC périnéale est associée à un périnée souvent plus infecté, avec comme conséquence des infections urinaires plus fréquentes en raison d'une ascension facile des bactéries vers les voies urinaires. Dans notre étude, une MC colique était également associée à un risque accru d'infections urinaires. Ceci peut s'expliquer par l'augmentation du risque de translocation bactérienne (72). Une MC non sténosante et non fistulisante (phénotype B1) était retrouvée dans notre étude comme un facteur protecteur d'infection urinaire. Inversement, fistules et sténoses peuvent être considérées comme des facteurs de risque d'infection urinaire. Bien que la majorité des fistules dans la MC sont des fistules périnéales ou entéro-cutanées, une faible proportion se développe entre les intestins et la

vessie ou le système urinaire avec comme conséquences une pneumaturie, une fécalurie ou des infections urinaires à répétition (9). De plus, une récente étude réalisée chez le rat a montré que les translocations bactériennes vers le système urinaire augmentaient avec la présence d'une sténose intestinale, ce qui prédispose aux infections urinaires (73).

Dans la RCH, nous avons mis en évidence qu'un âge supérieur à 40 ans et une durée d'évolution de la maladie de plus de 11 mois étaient 2 facteurs de risque indépendants d'infections urinaires dans notre étude. Le risque accru de développer une infection urinaire après 40 ans dans cette population peut s'expliquer par un certain degré d'immunosuppression chez ces patients plus âgés (31). L'impact négatif de l'évolution de la maladie sur ce type d'infections pourrait être du, au moins en partie, à l'augmentation cumulée des doses de traitements immunosuppresseurs reçus par ces patients durant toute l'évolution de leur maladie.

3. Limites de notre étude

Il existe plusieurs limites à notre étude.

Tout d'abord, seules les infections urinaires documentées ont pu être analysées. Une évaluation systématique de toutes les infections urinaires, dans une étude prospective, est nécessaire pour mieux évaluer la prévalence de ces infections chez les patients MICI.

Ensuite, seuls les patients MICI hospitalisés ont pu être étudiés dans notre étude. Pour que nos résultats puissent être extrapolés aux patients ambulatoires, de futures investigations sont nécessaires.

Enfin, certains facteurs de risque reconnu d'infections, telle que la malnutrition, n'ont pas pu être évalués en raison du caractère rétrospectif de l'étude.

Les points forts de notre étude sont néanmoins sa durée (10 ans), l'utilisation d'une cohorte bien définie de patients MICI suivis dans un centre référence, l'évaluation possible

de l'impact des différents traitements immunosuppresseurs reçus et l'étude de l'ensemble des ECU positifs sur une durée de 10 ans.

VI. Conclusion

Il convient d'être de plus en plus vigilant vis-à-vis des risques d'infections sévères pouvant survenir chez les patients MICI de plus en plus précocement immunosupprimés. Notre étude a permis de déterminer que la prévalence des infections urinaires chez les patients MICI hospitalisés était similaire à celle retrouvée chez les patients non MICI hospitalisés durant la même période et dans les mêmes services. Les patients avec une MC n'étaient pas plus à risque que les patients avec une RCH de développer une infection urinaire. L'identification des différents facteurs de risque d'infection urinaire dans cette population doit faire accroître notre vigilance et la prévention de telles infections dans cette population MICI de plus en plus souvent traitée par immunosuppresseurs.

VII. Références

1. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol* 2009;105:289-97.
2. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP, Rene E. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1990;98:811-8.
3. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Afchain P, Tiret E, Gendre JP. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005;54:237-41.
4. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, Greenberg GR, Koval J, Wong CJ, Hopkins M, Hanauer SB, McDonald JW. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:1627-32.
5. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
6. Colombel JF, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004;126:19-31.
7. Viget N, Vernier-Massouille G, Salmon-Ceron D, Yazdanpanah Y, Colombel JF. Opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease: prevention and diagnosis. *Gut* 2008;57:549-58.
8. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol* 2010;7:653-60.
9. Ruffolo C, Angriman I, Scarpa M, Polese L, Pagano D, Barollo M, Bertin M, D'Amico DF. Urologic complications in Crohn's disease: suspicion criteria. *Hepatogastroenterology* 2006;53:357-60.
10. Solem CA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Pemberton JH, Wolff BG, Sandborn WJ. Fistulas to the urinary system in Crohn's disease: clinical features and outcomes. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2300-5.
11. Jess T, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton LJ, 3rd, Munkholm P, Sandborn WJ. Survival and cause specific mortality in patients with inflammatory bowel disease: a long term outcome study in Olmsted County, Minnesota, 1940-2004. *Gut* 2006;55:1248-54.
12. Duricova D, Pedersen N, Elkjaer M, Gomborg M, Munkholm P, Jess T. Overall and cause-specific mortality in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based studies. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:347-53.

13. Ben-Ami H, Ginesin Y, Behar DM, Fischer D, Edoute Y, Lavy A. Diagnosis and treatment of urinary tract complications in Crohn's disease: an experience over 15 years. *Can J Gastroenterol* 2002;16:225-9.
14. Kyle J. Urinary complications of Crohn's disease. *World J Surg* 1980;4:153-60.
15. Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk MM, Hummers-Pradier E. The diagnosis of urinary tract infection: a systematic review. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107:361-7.
16. Azad Khan AK, Piris J, Truelove SC. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Lancet* 1977;2:892-5.
17. Wadworth AN, Fitton A. Olsalazine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in inflammatory bowel disease. *Drugs* 1991;41:647-64.
18. Marteau P, Cellier C. [Side effects of 5-aminosalicylic acid]. *Gastroenterol Clin Biol* 1997;21:377-86.
19. Kotanagi H, Ito M, Koyama K, Chiba M. Pancytopenia associated with 5-aminosalicylic acid use in a patient with Crohn's disease. *J Gastroenterol* 1998;33:571-4.
20. Abboudi ZH, Marsh JC, Smith-Laing G, Gordon-Smith EC. Fatal aplastic anaemia after mesalazine. *Lancet* 1994;343:542.
21. Casellas F, Vallano A, Malagelada JR. Leukopenia and thrombocytopenia as adverse effects of treatment with 5-aminosalicylic suppositories. *J Clin Gastroenterol* 1996;22:160-1.
22. Cavaillon J. *Les cytokines*: Editions Masson; 1996.
23. Adcock IM. Molecular mechanisms of glucocorticosteroid actions. *Pulm Pharmacol Ther* 2000;13:115-26.
24. Hench PS, Kendall EC, et al. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Mayo Clin Proc* 1949;24:181-97.
25. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, Jesdinsky H. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984;86:249-66.
26. Hyde GM, Jewell DP. Review article: the management of severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:419-24.
27. Plevy SE. Corticosteroid-sparing treatments in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1607-17.
28. Marehbian J, Arrighi HM, Hass S, Tian H, Sandborn WJ. Adverse events associated with common therapy regimens for moderate-to-severe Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2524-33.

29. Agrawal A, Durrani S, Leiper K, Ellis A, Morris AI, Rhodes JM. Effect of systemic corticosteroid therapy on risk for intra-abdominal or pelvic abscess in non-operated Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1215-20.
30. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, Pritchard ML, Sandborn WJ. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:621-30.
31. Toruner M, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, Colombel JF, Egan LJ. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;134:929-36.
32. Schneeweiss S, Korzenik J, Solomon DH, Canning C, Lee J, Bressler B. Infliximab and other immunomodulating drugs in patients with inflammatory bowel disease and the risk of serious bacterial infections. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:253-64.
33. Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, Lamers C, Olaison G, Jewell D, Danielsson A, Goebell H, Thomsen OO, Lorenz-Meyer H, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994;331:842-5.
34. Kane SV, Schoenfeld P, Sandborn WJ, Tremaine W, Hofer T, Feagan BG. The effectiveness of budesonide therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1509-17.
35. Smolenska Z, Kaznowska Z, Zarowny D, Simmonds HA, Smolenski RT. Effect of methotrexate on blood purine and pyrimidine levels in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:997-1002.
36. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004;53 Suppl 5:V1-16.
37. Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;25:CD003459.
38. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, Greenberg GR, Gillies R, Hopkins M, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995;332:292-7.
39. Boerbooms AM, Kerstens PJ, van Loenhout JW, Mulder J, van de Putte LB. Infections during low-dose methotrexate treatment in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995;24:411-21.
40. Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, Tindall E, Kavanaugh A, Zheng C, Bishai W, Hochberg MC. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis* 2009;69:380-6.
41. Sahasranaman S, Howard D, Roy S. Clinical pharmacology and pharmacogenetics of thiopurines. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:753-67.
42. Dubinsky MC. Azathioprine, 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease: pharmacology, efficacy, and safety. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:731-43.

43. Gisbert JP, Gomollon F. Thiopurine-induced myelotoxicity in patients with inflammatory bowel disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1783-800.
44. Connell WR, Kamm MA, Dickson M, Balkwill AM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994;343:1249-52.
45. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lemann M, Cosnes J, Hebuterne X, Cortot A, Bouhnik Y, Gendre JP, Simon T, Maynadie M, Hermine O, Faivre J, Carrat F. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009;374:1617-25.
46. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:644-53.
47. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts PJ. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1029-35.
48. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, Panaccione R, Wolf D, Pollack P. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-33; quiz 591.
49. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, Bloomfield R, Schreiber S. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:228-38.
50. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OO, Hanauer SB, McColm J, Bloomfield R, Sandborn WJ. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:239-50.
51. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, van Deventer SJ. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-405.
52. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
53. Rampton DS. Preventing TB in patients with Crohn's disease needing infliximab or other anti-TNF therapy. *Gut* 2005;54:1360-2.
54. Tubach F, Salmon-Ceron D, Ravaud P, Mariette X. The RATIO observatory: French registry of opportunistic infections, severe bacterial infections, and lymphomas complicating anti-TnAlpha therapy. *Joint Bone Spine* 2005;72:456-60.
55. Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, Allison JJ, Saag M, Shatin D, Saag KG. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum* 2007;56:1125-33.

56. Tubach F, Ravaud P, Salmon-Ceron D, Petitpain N, Brocq O, Grados F, Guillaume JC, Leport J, Roudaut A, Solau-Gervais E, Lemann M, Mariette X, Lortholary O. Emergence of Legionella pneumophila pneumonia in patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Clin Infect Dis* 2006;43:e95-100.
57. Hofmann A, Beaulieu Y, Bernard F, Rico P. Fulminant legionellosis in two patients treated with infliximab for Crohn's disease: case series and literature review. *Can J Gastroenterol* 2009;23:829-33.
58. AFSSAPS. Recommandation de bonne pratique, Diagnostic et Antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte In; 2008.
59. Réseau d'alerte, d'Investigation et de surveillance des Infections Nosocomiales. Enquête nationale de prévalence 2006 des infections nosocomiales, mai-juin 2006. Protocole national. 2006 [cited; Available from: http://www.invs.sante.fr/publications/2006/enp2006_protocole/index.html]
60. Elkharrat D, Arrouy L, Benhamou F, Dray A, Grenet J, Le Corre A. Epidémiologie des infections urinaires communautaires de l'adulte en France. In: *Les infections urinaires*: Springer; 2007. p. 1.
61. Yumura Y, Oota J, Fujikawa A, Yokomizo Y, Moriyama M. [The relationship between inflammatory bowel disease (IBD) and complications of urinary and male genital tracts]. *Hinyokika Kiyo* 2009;55:677-83.
62. Schwartz DA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;122:875-80.
63. Present DH. Urinary tract fistulas in Crohn's disease: surgery versus medical therapy. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2165-7.
64. Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Williet N, Pillot C, Bresler L, Bigard MA. Impact of azathioprine and tumour necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn's disease. *Gut* 2011;60:930-6.
65. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749-53.
66. Hall WH, Ramachandran R, Narayan S, Jani AB, Vijayakumar S. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. *BMC Cancer* 2004;4:94.
67. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988;44:837-45.
68. 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;161:557-64.

69. Caron F. [Diagnosis and treatment of community-acquired urinary tract infections in adults: what has changed. Comments on the 2008 guidelines of the French Health Products Safety Agency (AFSSAPS)]. *Presse Med* 2009;39:42-8.
70. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med* 2010;362:1804-13.
71. Schofield PF. Colovesical fistulas. *Br J Hosp Med* 1988;39:483-7.
72. Sedman PC, Macfie J, Sagar P, Mitchell CJ, May J, Mancey-Jones B, Johnstone D. The prevalence of gut translocation in humans. *Gastroenterology* 1994;107:643-9.
73. Ozbek E, Ilbey YO, Cekmen M, Simsek A, Tekerekoglu M, Sahin M, Balbay MD. Bacterial translocation to kidney in rats with intestinal obstruction and the role of nitric oxide. *Arch Ital Urol Androl* 2009;81:56-8.

VIII. Annexe

Urinary Tract Infections in Hospitalized Inflammatory Bowel Disease Patients: A 10-Year Experience

Laurent Peyrin-Biroulet, MD, PhD,* Claire Pillot, MD,* Abderrahim Oussalah, MD,* Vincent Billioud, MD,* Nejla Aissa, MD,[†] Mamadou Balde, MD,[‡] Nicolas Williet, MD,* Adeline Germain, MD,[§] Alain Lozniewski, MD, PhD,[†] Laurent Bresler, MD, PhD,[§] Jean-Louis Guéant, MD, PhD,* and Marc André Bigard, MD*

Background: Cystitis is the most common genitourinary complication in Crohn's disease (CD). We assessed the prevalence of and risk factors for urinary tract infections (UTI) in inflammatory bowel diseases (IBD).

Methods: Among the 1173 IBD patients of the "Nancy IBD cohort" seen between January 1, 2000 and December 31, 2009, 56 hospitalized patients had 76 documented UTI. Prevalence of UTI in IBD was calculated using rates of UTI among non-IBD patients hospitalized during the same period. The cases were compared to 175 matched IBD patients without UTI hospitalized during the same period to identify risk factors for UTI.

Results: Prevalence of UTI was 4% in IBD patients versus 3.3% in non-IBD patients ($P = 0.1$). Prevalence of UTI was 4.5% and 2.1% in ulcerative colitis (UC) and CD patients, respectively ($P = 0.6$). Risk factors for UTI in CD patients were perianal disease (odds ratio [OR] = 2.28, 95% confidence interval [CI], 1.06–4.89; $P = 0.04$) and colonic disease (OR = 2.42, 95% CI, 1.05–5.58; $P = 0.04$). Male gender (OR = 0.38, 95% CI, 0.17–0.85, $P = 0.02$) and noncomplicated behavior (OR = 0.26, 95% CI, 0.11–0.60, $P = 0.002$) were protective factors against UTI in CD. In UC patients, age over 40 years (OR = 9.59, 95% CI, 1.93–47.74; $P = 0.006$) and disease duration over 11 months (OR = 10.77, 95% CI, 1.68–68.89, $P = 0.01$) were risk factors for UTI. Male gender was negatively associated with UTI (OR = 0.04, 95% CI, 0.01–0.36, $P = 0.00006$).

Conclusions: Hospitalized IBD patients are not at increased risk of UTI. Risk factors for UTI include perianal disease and colonic disease in CD and age and longer disease duration in UC.

(*Inflamm Bowel Dis* 2011;000:000–000)

Key Words: urinary tract infections, inflammatory bowel disease

Inflammatory bowel disease (IBD), including Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), are chronic, inflammatory disorders of the gastrointestinal tract.¹ Urinary tract infections (UTIs) are the most common bacterial infections acquired in the community and in hospitals.² In the field of IBD, urinary complications have been mostly studied in CD.^{3,4} In contrast to UC,⁵ genitourinary complications are a significant cause of mortality in CD patients.⁶ Among urinary tract complications, cystitis was the most

common problem in CD.^{7,8} However, no control group was included in these two retrospective studies.^{7,8} In addition, the authors did not systematically assess all microbiologically documented UTI. Hence, whether CD patients have an increased risk of UTI compared to the general population remains uncertain. Data on UTI in UC patients are scarce.^{9,10} In the general population, risk factors for developing UTI include female gender, advanced age, and immunosuppression.¹¹ By contrast, risk factors for UTI in IBD patients are unknown.

Using a well-defined cohort of 1173 IBD patients, namely, the "Nancy IBD cohort," we assessed the prevalence of and risk factors for UTI in patients with IBD who were hospitalized at Nancy University Hospital between 2000 and 2009.

PATIENTS AND METHODS

Study Population

As previously described,¹² the "Nancy IBD cohort" is a referral center-based cohort including 1173 patients (857

Received for publication April 19, 2011; Accepted April 20, 2011.

From the *Inserm, U954 and Department of Hepato-Gastroenterology, [†]Department of Bacteriology, [‡]Department of Medical Information, [§]Department of Digestive Surgery, University Hospital of Nancy, Vandoeuvre-Lès-Nancy, France.

Reprints: Prof. Laurent Peyrin-Biroulet, MD, PhD, Inserm U954 and Department of Hepato-Gastroenterology, University Hospital of Nancy-Brabois, Université Henri Poincaré 1, Allée du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France (e-mail: peyrin-biroulet@gmail.com).

Copyright © 2011 Crohn's & Colitis Foundation of America, Inc.
DOI 10.1002/ibd.21777

Published online 00 Month 2011 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

CD, 316 UC). In the "Nancy IBD cohort," all demographic information—including date of birth, date of diagnosis, disease type and extent, and dates and type of surgeries—and information regarding treatment, oral and/or intravenous steroids, thiopurines, methotrexate, and antitumor necrosis factor (TNF) antagonists are recorded. The start and end dates for each maintenance treatment and the date of each hospitalization are also collected using patient electronic charts review.

All positive cytobacteriological examination of urines (CBEU) among IBD and non-IBD patients that were available in the Bacteriologic Department and performed between 1 January 2000 and 31 December 2009 in two care units of the Nancy University Hospital (Digestive Surgery and Gastroenterology departments) were reviewed. Using the database of the Department of Medical Information, the number of hospitalizations in IBD and non-IBD patients seen in these two units between 1 January 2000 and 31 December 2009 was collected.

For each patient all comorbidities were retrospectively collected, as this information is not systematically recorded in the "Nancy IBD cohort," and were classified using the Charlson index.¹³ Information about the "Nancy IBD cohort" is reported to the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (no. 1404720), which supervises the implementation of the act regarding data processing, data files, and individual liberties that came into effect on 6 January 1978, and was amended on 6 August 2004 to protect the personal data of individuals. For the case-control study aimed at identifying risk factors for UTI, about three hospitalized IBD patients without any positive CBEU were used as controls. Controls were hospitalized during the same period in the same units and were matched to cases for subtype of IBD, sex, age, and disease duration.

Statistical Analysis

All quantitative variables are described as medians and percentiles (interquartile range [IQR], 25–75th percentile). All proportions are expressed as percentages with 95% confidence intervals (95% CI). Proportions were compared using the chi-square test or Fisher's exact test. Comparison of continuous variables was performed using the Mann-Whitney *U*-test. Receiver operating characteristic (ROC) analysis was carried out to define the optimal cutoff for continuous variables as described by DeLong et al,¹⁴ using the presence of UTI as a classification variable. All significant items obtained in univariate analyses were integrated into binary logistic regression model for multivariate analysis using a stepwise method. All variables with $P < 0.1$ were included in the model, and the variables with $P < 0.05$ were retained in the model. Results were shown as odds ratios (OR) and 95% CI. All the reported *P*-values were two-sided, and $P < 0.05$ were considered statistically significant. Statistical analyses were performed using MedCalc software, v. 11.4.4 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium).

RESULTS

Baseline Characteristics of the IBD Patients with UTIs and Controls (Table 1)

A total of 4336 CBEU were performed in 2865 individuals (IBD and non-IBD patients) who were hospitalized between 1 January 2000 and 31 December 2009 in the two care units (Digestive Surgery and Gastroenterology departments) at Nancy University Hospital. There were 106 positive CBEU in 80 hospitalized IBD patients. Of these 106 CBEUs, 16 were excluded because they were collected on a urinary catheter, four because they were collected after a clinical visit, eight because they were collected in ambulatory hospitalization, and one because the patient had developed a rectal adenocarcinoma complicated by a fistula from the rectum to the bladder. Hence, 76 CBEU in 56 hospitalized IBD patients were analyzed. A total of 175 hospitalized IBD patients without UTI were used as controls. The baseline characteristics of the 56 IBD patients with UTI and 175 IBD patients without UTI (controls) are shown in Table 1.

Among 56 IBD patients with UTI, 12 patients were men (21.4%) and 40 patients (72.7%) had CD. Among CD patients, 16 patients (41%) had perianal disease. Seven patients (63%) had extensive colitis (E3 according to the Montreal Classification) over the 16 UC patients. The median age at diagnosis of IBD patients was 28 years (IQR, 19.5–37.5) and the median duration of the disease was 82 months (IQR, 12–150). Of note, two positive CBEU revealed a urinary tract complication in two CD patients who had a fistula from the small intestine to the bladder. Of the 56 patients, 40 had only one UTI, 11 had two UTI, three had three UTI, and two patients had four UTI. Among the 76 urinary tract infections, 19 were pyelonephritis (eight in UC patients and 11 in CD patients) and 57 were cystitis. All 56 patients had symptomatic UTI and were treated with antibiotics.

Prevalence of UTIs in IBD Patients

Between 1 January 2000 and 31 December 2009, 75,659 hospitalizations were recorded in the Digestive Surgery and Gastroenterology departments in non-IBD patients. During the same period, 2513 UTIs were reported in non-IBD patients. Hence, the prevalence of UTI in hospitalized non-IBD population was 3.3%.

A total of 210 hospitalizations (ambulatory hospitalizations excluded) were reported among IBD patients who were hospitalized between 1 January 2000 and 31 December 2009. Therefore, the number of hospitalizations among IBD patients between 2000 and 2009 was estimated to be 1900. Between 1 January 2009 and 31 December 2009, 76 UTI were diagnosed. Thus, the prevalence of UTI among IBD hospitalized patients was 4%, similar to non-IBD patients ($P = 0.1$).

TABLE 1. Baseline Characteristics of Hospitalized Inflammatory Bowel Diseases Patients With and Without Urinary Tract Infection

	Controls (<i>n</i> = 175)			Cases (<i>n</i> = 56)			<i>P</i> -value ^a
	<i>n</i>	Median	IQR, 25 th – 75 th	<i>n</i>	Median	IQR, 25 th – 75 th	
Age at diagnosis IBD (years)	164	25	19 to 34	52	28	20 to 38	0.19
Disease duration (months)	165	18	2 to 75	52	82	12 to 150	0.001
	<i>n</i>	%	95%, CI	<i>n</i>	%	95%, CI	<i>P</i> -value ^b
CD	107	61.1	53.8 to 68.4	40	72.7	60.6 to 84.9	0.15
Male gender	87	49.7	42.2 to 57.2	12	21.4	10.3 to 32.5	0.0002
Montreal Classification							
B1 (nonstricturing, nonpenetrating)	48	45.3	35.7 to 54.9	12	30	15.2 to 44.8	0.13
B2 (stricturing)	37	34.9	25.7 to 44.1	18	45	28.9 to 61.1	0.34
B3 (penetrating)	21	19.8	12.1 to 27.5	10	25	11.0 to 39.0	0.50
L1 (isolated ileal disease)	18	17.0	9.72 to 24.2	6	15.4	3.54 to 27.2	1.00
L2 (isolated colonic disease)	23	21.7	13.7 to 29.7	13	33.3	17.9 to 48.8	0.19
L3 (ileocolonic disease)	65	61.3	51.9 to 70.7	20	51.3	34.9 to 67.7	0.34
L4 (isolated upper disease)	4	3.8	0.1 to 7.5	0	—	—	0.57
P (perianal disease modifier)	28	26.4	17.9 to 34.9	16	41	24.9 to 57.2	0.11
E1	2	3.0	0 to 7.2	1	9.09	0 to 29.3	0.37
E2	17	25.4	14.7 to 36.1	3	27.3	0 to 58.7	1.00
E3	48	71.6	60.6 to 82.7	7	63.6	29.7 to 97.5	0.72

IBD: inflammatory bowel disease; CD: Crohn's disease; CI: confidence interval.

^aMann-Whitney *U*-test.

^bChi-square or Fisher's exact test.

Between 1 January 2009 and 31 December 2009, 67 UC patients were hospitalized and, among them, three patients had UTI. Thus, the prevalence of UTI in UC patients was 4.48%. In comparison, 142 CD patients were hospitalized during the same period and three patients had UTI. Thus, the prevalence of UTI in CD hospitalized patients was 2.11%, similar to UC hospitalized patients ($P = 0.6$). Of note, the prevalence of UTI in CD or UC hospitalized patients was similar to that reported in non-IBD patients ($P = 0.4$ and 0.9 , respectively).

Risk Factors for UTIs in CD and UC Patients (Tables 2, 3)

Univariate Analysis

In CD patients, among all variables studied, five were statistically significant in univariate analysis: noncomplicated behavior (B1 phenotype according to the Montreal Classification) ($P = 0.009$), pure colonic disease (L2 phenotype) ($P = 0.03$), perianal disease ($P = 0.0006$), treatment duration with methotrexate over 4 weeks ($P = 0.04$), and male gender ($P = 0.01$).

In UC patients, among all variables studied, four were statistically significant in univariate analysis: age over 40 years at time of UTI ($P < 0.0001$), disease duration over 11

months ($P < 0.0001$), male gender ($P = 0.00006$), and treatment duration with azathioprine over 4 weeks ($P = 0.04$).

Multivariate Analysis

In CD, the presence of perianal disease was independently associated with UTI (OR = 2.28, 95% CI, 1.06–4.89; $P = 0.04$). Pure colonic disease (L2) was also an independent predictor for UTI (OR = 2.42, 95% CI, 1.05–5.58; $P = 0.04$). Male gender (OR = 0.38, 95% CI, 0.17–0.85, $P = 0.02$) and noncomplicated behavior (B1) (OR = 0.26, 95% CI, 0.11–0.60; $P = 0.002$) were protective factors for UTI.

In UC, an age over 40 years (OR = 9.59, 95% CI, 1.93–47.74; $P = 0.006$) and a disease duration over 11 months were independently associated with UTI (OR = 10.77, 95% CI, 1.68–68.89, $P = 0.01$). Similar to CD, male gender was negatively associated with UTI (OR = 0.04, 95% CI, 0.01–0.36, $P = 0.005$).

Risk Factors for UTIs in the Whole IBD Population

In multivariate analysis, an age over 30 years (OR = 2.12, 95% CI, 1.07–4.20; $P = 0.03$) and a disease duration over 90 months were independent predictors for UTI (OR = 3.40, 95% CI, 1.73–6.71; $P = 0.0004$). Male gender was negatively associated with UTI (OR = 0.24, 95% CI, 0.12–

TABLE 2. Predictors of the Presence of a Urinary Tract Infection in Patients with Crohn's Disease on Univariate and Multivariate Analyses

	<i>P</i> -value ^a Univariate	ROC-defined Cutoff ^a	<i>P</i> -value ^b Univariate	<i>P</i> -value ^c Multivariate	Odds Ratio	95% CI, OR
Age at diagnosis (years)	0.89	—	—	—	—	—
Age at UTI (cases) or age at hospitalization (controls)	0.22	—	—	—	—	—
Disease duration	0.06	—	—	—	—	—
Charlson index	0.18	—	—	—	—	—
Montreal Classification						
B1	NA	—	0.009	0.002	0.26	0.11 to 0.60
B2	NA	—	0.26	—	—	—
B3	NA	—	0.14	—	—	—
L1	NA	—	1.00	—	—	—
L2	NA	—	0.03	0.04	2.42	1.05 to 5.58
L3	NA	—	0.06	—	—	—
L4	NA	—	0.29	—	—	—
P	NA	—	0.0006	0.04	2.28	1.06 to 4.89
Male gender	NA	—	0.01	0.02179	0.38	0.17 to 0.85
Azathioprine >4 weeks	NA	—	1.00	—	—	—
Corticosteroids >4 weeks	NA	—	0.44	—	—	—
Methotrexate >4 weeks	NA	—	0.04	Not retained	—	—
TNF antagonists >4 weeks	NA	—	0.18	—	—	—

ROC: receiver operating characteristics; UTI: urinary tract infection; TNF: tumor necrosis factor; NA: not applicable.

^aReceiver operating characteristic analysis according to De Long et al.¹⁴

^bChi-square test or Fisher's exact test.

^cBinary logistic regression.

0.48; $P = 0.0001$). Of the 56 patients IBD hospitalized patients with UTI, 16 developed more than one UTI. On multivariate analysis, only perianal disease was independently associated with repetitive UTI (OR = 6.23, 95% CI, 1.80–21.54; $P = 0.004$).

DISCUSSION

This is the first study assessing the prevalence of and risk factors for UTI in IBD patients. Two retrospective studies evaluated the rate of UTI among CD patients. Among 312 patients with CD followed during the period 1984–1999, 77 patients had urinary symptoms.⁷ Among them, 51 patients had cystitis, which was the most common urological complication of CD (16.3%).⁷ Similarly, a 22-year review of 328 patients with CD revealed that 70 patients had urinary tract symptoms.⁸ Cystitis was also the most common problem, occurring in 44 patients.⁸ In UC, only one study retrospectively investigated complications of urinary and male genital tracts in 75 UC patients.¹⁰ Among them, 14 UC patients had UTI.¹⁰ However, because of the lack of control group, whether the prevalence of UTIs is greater in IBD patients than in the general population remained unknown. We found that the risk of UTI

was similar in CD and UC patients than in non-IBD patients who were hospitalized during the same study period. No study had compared CD versus UC patients so far. Interestingly, we were able to demonstrate that CD patients are not at increased risk of developing UTI when compared to UC patients. Overall, our results are in line with prevalence rates of hospital-acquired UTIs reported in the general population. In a French national study, the prevalence of hospital-acquired UTI was 3% in 2001.¹⁵ In CD patients, UTIs have often been described as a complication of fistulizing disease, such as ileovesical or colovesical fistulas.⁷ In our study, 2 out of 76 UTI occurred in patients with ileovesical fistulas.

For community-acquired infections, advanced age, female gender, presence of urinary tract abnormalities, neurogenic bladder, pregnancy, and immunosuppression (immunosuppressive therapy, diabetes mellitus, etc.) are well-known risk factors for UTI and complicated UTI.^{11,16,17} The presence of a urinary catheter has been identified as a risk factor for hospital-acquired UTIs in non-IBD patients.¹⁸ Patients having urinary catheter at the time of UTI were excluded from our study, as contamination remains a pitfall in the diagnosis of UTI in these

TABLE 3. Predictors of the Presence of a Urinary Tract Infection in Patients with Ulcerative Colitis on Univariate and Multivariate Analyses

	<i>P</i> -value Univariate ^a	ROC-defined Cutoff ^d	<i>P</i> -value Univariate ^b	<i>P</i> -value Multivariate ^c	OR	95%, CI OR
Age at diagnosis (years)	0.39	—	—	—	—	—
Age at UTI (cases) or age at hospitalization (controls)	<0.0001	>40	0.0003	0.006	9.59	1.93 to 47.74
Disease duration	<0.0001	>11	0.0006	0.01	10.77	1.68 to 68.89
Charlson index	0.24	—	—	—	—	—
Montreal Classification						
E1	NA	—	0.50	—	—	—
E2	NA	—	0.54	—	—	—
E3	NA	—	0.38	—	—	—
Male gender	NA	—	0.00006	0.005	0.04	0.01 to 0.36
Azathioprine >4 weeks	NA	—	0.04	Not retained	—	—
Cyclosporine >4 weeks	NA	—	—	—	—	—
Corticosteroids >4 weeks	NA	—	0.26	—	—	—
Methotrexate >4 weeks	NA	—	—	—	—	—
TNF antagonists >4 weeks	NA	—	0.24	—	—	—

ROC: receiver operating characteristics; UTI: urinary tract infection; TNF: tumor necrosis factor; NA: not applicable.

^aReceiver operating characteristic analysis according to De Long et al.¹⁴

^bChi-square or Fisher's exact test.

^cBinary logistic regression analysis.

patients. Immunosuppressive therapy was associated with the development of opportunistic infections in IBD patients.¹⁹ In our IBD population of hospitalized patients, IBD-related medications, including steroids, thiopurines, and biologics, did not increase the risk of UTI. Other factors, such as malnutrition, could not be analyzed due the retrospective study design. It is noteworthy that none of the IBD patients with UTI had urinary tract anomalies, while comorbidities as evaluated with the Charlson index were not predictors for UTI.¹⁰ Similar to the general population, males were less likely to develop UTI than women (OR = 0.38 in CD and OR = 0.036 in UC). It is well established that colonization of the periurethral mucosa with bacterial species from the bowel flora is inevitable in females due to basic anatomic and physiologic factors.²⁰

More interestingly, perianal CD was associated with an increased risk for UTI and repetitive UTI. Perianal disease could increase the risk of UTI by promoting bacterial translocation from the perineum to the bladder. In our study, pure colonic disease was also associated with UTI in CD patients. This could be explained by increased bacterial translocation.²¹ A nonstricturing nonpenetrating behavior was identified as a protective factor against UTI. Conversely, fistulas and strictures should be considered risk factors for UTI. Although most fistulas in CD are perianal or enterocutaneous, a small portion involves the bladder

and urinary system, leading to pneumaturia, fecaluria, or recurrent and persistent UTI.³ Furthermore, a recent animal study showed that bacterial translocation to rat kidneys increased during bowel obstruction, thus predisposing to UTI.²²

In UC, age over 40 years and disease duration over 11 months were both independent predictors for UTI. The increased risk of UTI after the fourth decade could be explained by a certain degree of immunosuppression in elderly people.²³ The negative impact of longer disease duration may be due, at least in part, to the higher cumulative dose of immunosuppressive therapy received by the patients during the disease course.

There were several limitations to our study. First, only documented UTI could be analyzed. A systematic assessment of UTI in a prospective study is required to better evaluate the prevalence of these infections among IBD patients. Second, only hospitalized IBD patients were included in the study. Hence, our results need to be confirmed in an outpatient setting. Third, some risk factors, such as malnutrition, could not be assessed due to the retrospective study design. The strengths of our study were the long study period (10 years), the use of a large and well-defined IBD cohort, the evaluation of the impact of immunosuppressive drugs, and the inclusion of all microbiologically documented UTI.

In conclusion, the prevalence of UTI among hospitalized IBD patients is similar to that reported in non-IBD patients. CD patients are not at increased risk of developing UTI when compared to UC patients. The identification of risk factors for UTI in IBD patients may help us to improve prevention and management of UTI in this patient population.

REFERENCES

1. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, et al. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol*. 2009;105:289–297.
2. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol*. 2010;7:653–660.
3. Ruffolo C, Angriman I, Scarpa M, et al. Urologic complications in Crohn's disease: suspicion criteria. *Hepatogastroenterology*. 2006;53:357–360.
4. Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. Fistulas to the urinary system in Crohn's disease: clinical features and outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2300–2305.
5. Jess T, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. Survival and cause specific mortality in patients with inflammatory bowel disease: a long term outcome study in Olmsted County, Minnesota, 1940–2004. *Gut*. 2006;55:1248–1254.
6. Duricova D, Pedersen N, Elkjaer M, et al. Overall and cause-specific mortality in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:347–353.
7. Ben-Ami H, Ginesin Y, Behar DM, et al. Diagnosis and treatment of urinary tract complications in Crohn's disease: an experience over 15 years. *Can J Gastroenterol*. 2002;16:225–229.
8. Kyle J. Urinary complications of Crohn's disease. *World J Surg*. 1980;4:153–160.
9. Epple HJ. Therapy- and non-therapy-dependent infectious complications in inflammatory bowel disease. *Dig Dis*. 2009;27:555–559.
10. Yumura Y, Oota J, Fujikawa A, et al. [The relationship between inflammatory bowel disease (IBD) and complications of urinary and male genital tracts.] *Hinyokika Kyo*. 2009;55:677–683.
11. Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, et al. The diagnosis of urinary tract infection: a systematic review. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107:361–367.
12. Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Williet N, et al. Impact of azathioprine and tumour necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn's disease. *Gut*. 2011;12.
13. Hall WH, Ramachandran R, Narayan S, et al. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. *BMC Cancer*. 2004;4:94.
14. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44:837–845.
15. Réseau d'Alerte, d'Investigation et de surveillance des Infections Nosocomiales. Enquête nationale de prévalence 2006 des infections nosocomiales, mai-juin 2006. Protocole national. Institut de Veille Sanitaire. 2006. Available at: http://www.invs.sante.fr/publications/2006/enp2006_protocole/index.html.
16. Boyko EJ, Fihn SD, Scholes D, et al. Risk of urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria among diabetic and nondiabetic postmenopausal women. *Am J Epidemiol*. 2005;161:557–564.
17. Caron F. [Diagnosis and treatment of community-acquired urinary tract infections in adults: what has changed. Comments on the 2008 guidelines of the French Health Products Safety Agency (AFSSAPS).] *Presse Med*. 2009;39:42–48.
18. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med*. 2010;362:1804–1813.
19. Viget N, Vernier-Massouille G, Salmon-Ceron D, et al. Opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease: prevention and diagnosis. *Gut*. 2008;57:549–558.
20. Schofield PF. Colovesical fistulas. *Br J Hosp Med*. 1988;39:483–487.
21. Sedman PC, Macfie J, Sagar P, et al. The prevalence of gut translocation in humans. *Gastroenterology*. 1994;107:643–649.
22. Ozbek E, Ilbey YO, Cekmen M, et al. Bacterial translocation to kidney in rats with intestinal obstruction and the role of nitric oxide. *Arch Ital Urol Androl*. 2009;81:56–58.
23. Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;134:929–936.

VU

NANCY, le 28 juin 2011
Le Président de Thèse

NANCY, le 12 juillet 2011
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur L. PEYRIN-BIROULET

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/3661

NANCY, le 15 juillet 2011

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RESUME DE LA THESE

BUTS DE L'ETUDE : L'infection urinaire basse est une des complications génito-urinaires les plus fréquentes chez les patients atteints de maladie de Crohn (MC). Le but de cette étude était d'évaluer la prévalence et les facteurs de risque des infections urinaires chez les patients suivis pour une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI).

PATIENTS ET METHODE : 1173 patients ont été suivis pour une MICI entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2009 au CHU de Nancy. Durant cette période, 56 patients MICI hospitalisés dans les services de Chirurgie Digestive et d'Hépatogastroentérologie ont présenté 76 infections urinaires documentées. La prévalence des infections urinaires chez ces patients a été comparée à celle des patients hospitalisés dans les mêmes services et durant la même période. Afin d'identifier les facteurs de risque des infections urinaires chez les patients MICI, nous avons conduit une étude cas-témoins avec appariement de 175 patients MICI hospitalisés durant la même période mais sans infection.

RESULTATS : La prévalence des infections urinaires était de 4 % chez les patients MICI hospitalisés. Il n'y avait pas de différence significative avec la prévalence observée chez les patients non MICI qui était de 3,3 % ($P=0,1$). Chez les patients présentant une rectocolite hémorragique (RCH) et chez ceux présentant une MC, les prévalences étaient respectivement de 4,5 % et 2,1 %, sans différence significative ($p=0,6$). En analyse multivariée, une atteinte ano-périnéale (OR=2,28 ; 95 % IC, 1,06-4,89 ; $P=0,04$) et une atteinte colique (OR=2,42 ; 95% IC, 1,05-5,58 ; $P=0,04$) étaient significativement et indépendamment associées à la présence d'une infection urinaire chez les patients présentant une MC. Le sexe masculin (OR=0,38 ; 95 % IC, 0,17-0,85 ; $P=0,02$) et une maladie inflammatoire, non compliquée (phénotype B1 dans la classification de Montréal ; OR=0,26 ; 95 % IC, 0,11-0,60 ; $P=0,002$) étaient des facteurs protecteurs d'infection urinaire dans la MC. Dans la RCH, en analyse multi-variée, un âge supérieur à 40 ans (OR=9,59 ; 95 % IC, 1,93-47,74 ; $P=0,006$) et une maladie évoluant depuis plus de 11 mois (OR=10,77 ; 95 % CI, 1,68-68,89 ; $P=0,01$) étaient 2 facteurs de risque d'infection urinaire. Le sexe masculin était, comme dans la MC, associé à un moindre risque d'infection urinaire (OR=0.04 ; 95% CI, 0.01-0.36 ; $P=0.00006$).

CONCLUSION : Les patients hospitalisés avec une MICI ont un risque d'avoir une infection urinaire similaire à celui rapporté chez les patients hospitalisés sans MICI. Les facteurs de risque d'infection urinaire sont une atteinte ano-périnéale et une atteinte colique dans la MC, l'âge et la durée de la maladie dans la RCH.

TITRE EN ANGLAIS

Urinary tract infections in hospitalized inflammatory bowel disease patients: a 10-year experience

MOTS CLEFS

Infections urinaires, maladie inflammatoire chronique intestinale

THESE : MEDECINE SPECIALISEE-ANNEE 2011

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY-1

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex