

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N° 2021-160

THÈSE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE GERIATRIE

Par

Céline VIAL

Présentée et soutenue publiquement le 4 octobre 2021

**Déséquilibre glycémique chez les patients âgés diabétiques et risque de
bactériémie sans fièvre**

Président du Jury : Madame le Professeur Laure DE DECKER

Directeur de thèse : Madame le Docteur Alice BREINING

Membres du Jury : Madame le Professeur Claire ROUBAUD BAUDRON

Monsieur le Professeur David BOUTOILLE

Remerciements

A l'attention des membres du Jury

A Madame le Professeur Laure de Decker, vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci de m'avoir permis de me former à la gériatrie.

A Madame le Docteur Alice BREINING, d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour votre implication et votre réactivité dans ce travail.

A Madame le Professeur Claire ROUBAUD BAUDRON, merci pour ce sujet de thèse original et passionnant. Vous me faites l'honneur de votre présence dans mon jury malgré la distance.

A Monsieur le Professeur David BOUTOILLE, merci d'avoir accepté de juger ce travail. Vos compétences en maladie infectieuse apporteront un autre regard sur ce travail.

Je tiens également à remercier :

L'ensemble des équipes médicales de Bellier en médecine aiguë comme en SSR. Mes différents stages chez vous ont confirmé ma vocation pour la gériatrie.

Merci à Pascale Chevalet, pour ta bienveillance, tes enseignements et notre conjugopathie médicale passagère. Merci à Charlotte et Marine (déjà tout d'une chef) pour votre gentillesse et votre soutien en toute circonstance. Merci aussi à Typhaine et Marie-Helene. La première vague du COVID n'a pourtant pas été simple mais l'ambiance positive et la solidarité m'auront laissé un excellent souvenir.

Un ENORME MERCI à la plus belle, la plus cool, la plus Vendéenne, la génialissime Elise Martin sans qui ce semestre n'aurait pas été le même. On savait que ça ne serait pas simple, mais malgré le chemin semé d'embûches on y est arrivée. J'espère un jour découvrir la danse de la brioche à tes côtés.

A mes Co-internes de Bellier, Linh Lane toujours motivée, Victor dans le cœur, et Alanette, merci pour ta passion pour le Jet-ski. Aux co-internes de gériatrie, de cardio la roche et à tous les autres que je ne peux citer.

Mille merci aux zouettes Nantaise, Nono, Sasa, Dreydrey, Glagla, Clairou, Morgane et Soso. La vie Nantaise ne serait pas la même sans vous. Vous êtes des petits rayons de soleil lors des journées de crachins (mais aussi lors des journées ensoleillées) !

A la team scout toujours de Grenoble. On a grandi ensemble, quel bonheur de vous avoir à mes côtés. Vivement nos prochaines retrouvailles.

A Oriane et Julie, mes amies de lycée. Votre amitié est un trésor pour moi, grâce à vous j'ai l'impression de garder les pieds sur terre. J'attends notre prochain bivouac avec impatience.

A Margot, Flavie, Hoa-Laï et Marion, mes copines d'enfance. Le temps passe, les souvenirs et l'amitié restent.

A la 3A family, Capitarla, Gorran, Fabio, Juju, Clairette et les autres membres. La Finlande et nos brunchs me manquent, le mämmi pas tellement.

Et bien sûr à ma famille sans qui je ne serai rien.

Mes chers parents pour votre amour, vos valeurs et vos encouragements, votre soutien sans faille. Comme j'aime vous le répéter il n'est pas de meilleurs parents au monde que vous. A ma sœur Gaëlle, mon alter ego, mon modèle. A mon frère Guillaume, sans qui je ne serai pas le même aujourd'hui. A ma belle-sœur Elodie, une maman et une cuisinière hors-pair et mon beau-frère Benjamin, toujours dans les bons filons. A Romain, l'avenir reste à construire.

A mes grands-parents André et Marie-Louise, un peu trop fatigué pour faire la route.

A mes Tante Isabelle et Régine qui me soutiennent depuis l'est de la France, et au reste de la famille, oncles et tantes, cousins et cousines (La famille est grande et continue de s'agrandir).

A Sandra, comme une grande sœur, comme une mère. Tu fais partie de la famille.

A mon cher et tendre Silvestre, merci d'être là au quotidien, de me soutenir et de m'écouter, même quand c'est pour m'entendre râler. Il reste encore tant de chemin à faire, de beau sentier et parfois de col escarpé. J'ai hâte qu'on les aborde ensemble !

Sommaire :

Introduction détaillée :	5
1. Vieillessement de la population	5
2. Diabète	6
A. Epidémiologie	6
B. Complications vasculaires et mortalité	7
C. Complications infectieuses	8
D. Contrôle glycémique et recommandations	11
3. Atypies sémiologiques	13
4. Objectifs de l'étude	14
5. Bibliographie :	16
Article	20
Abstract:	21
Introduction	22
Material and methods	23
Results	25
Discussion	27
Bibliography	37
Conclusion	40

Abréviation :

AVC : accident vasculaire cérébral

HAS : Haute autorité de santé

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HR : Hazard Ratio

IDM : Infarctus du myocarde

INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques

ONU : Organisation des nations unies

Introduction détaillée :

1. Vieillessement de la population

Le vieillissement de la population est un phénomène mondial. La population âgée de 65 ans et plus augmente plus rapidement que celle des autres tranches d'âge. Selon le rapport produit par l'ONU, d'ici 2050 une personne sur six dans le monde aura plus de 65 ans (16%), contre une sur onze en 2019 (9%) (figure 1). Le nombre de personnes âgées de 80 ans ou plus devrait tripler, passant de 143 millions en 2019 à 426 millions en 2050 (1).

La France ne fait pas exception. En 2020, selon l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee), les personnes âgées d'au moins 65 ans représentent 20,5 %, dont 9,6 % de plus de 75 ans. Selon le scénario central des projections de population publié par l'Insee en 2016, leur part pourrait atteindre 28,7 % pour les plus de 65 ans, et 17,9 % pour les plus de 75 ans en 2070 (2).

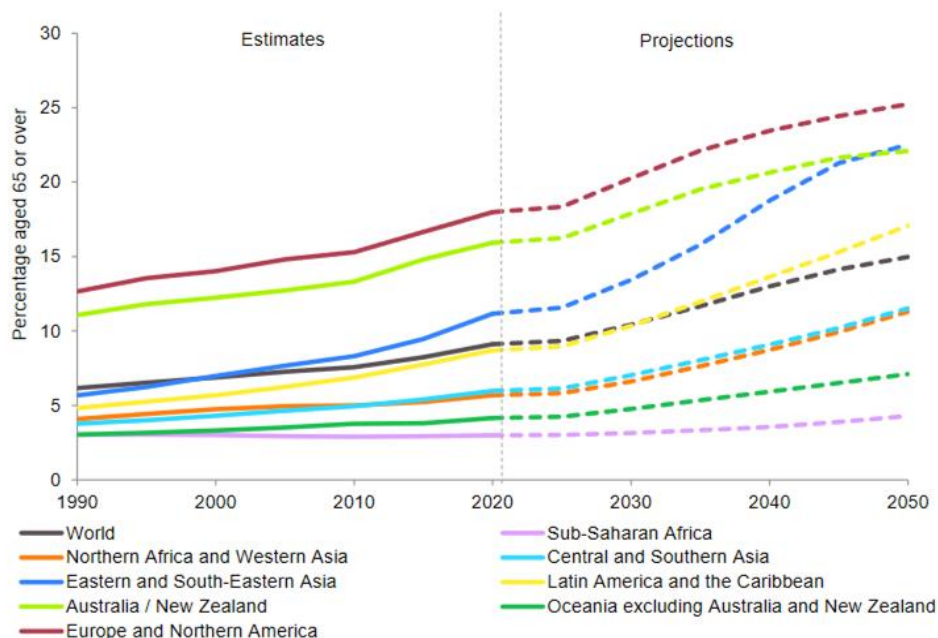


Figure 1 : Part et projection de la population totale âgée de 65ans et plus, par région, de 1990 à 2050
Source : World Population Aging 2019, ONU

2. Diabète

A. Epidémiologie

La fréquence du diabète augmente avec l'âge. La Fédération Internationale du Diabète estime à 111 millions le nombre de personnes diabétiques âgées de plus de 65 ans dans le monde. Dans cette tranche d'âge, cela représente un adulte sur cinq qui vivrait avec du diabète. Les projections estiment que d'ici 2045 ce nombre atteindra 276 millions (3).

En France, selon les données de Santé Publique France, la prévalence des patients diabétiques traités pharmacologiquement est estimée à 3,5 millions de personnes en 2019, soit 5,2 % de la population française. Cette proportion continue de progresser. Les études ENTRED (« Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques ») qui ont pour objectif d'approfondir les connaissances sur l'état de santé des personnes diabétiques en France révèlent que la moyenne d'âge des personnes diabétiques est de 65 ans. Un quart (26 %) des personnes diabétiques sont âgées de 75 ans ou plus (4)(figure 2).

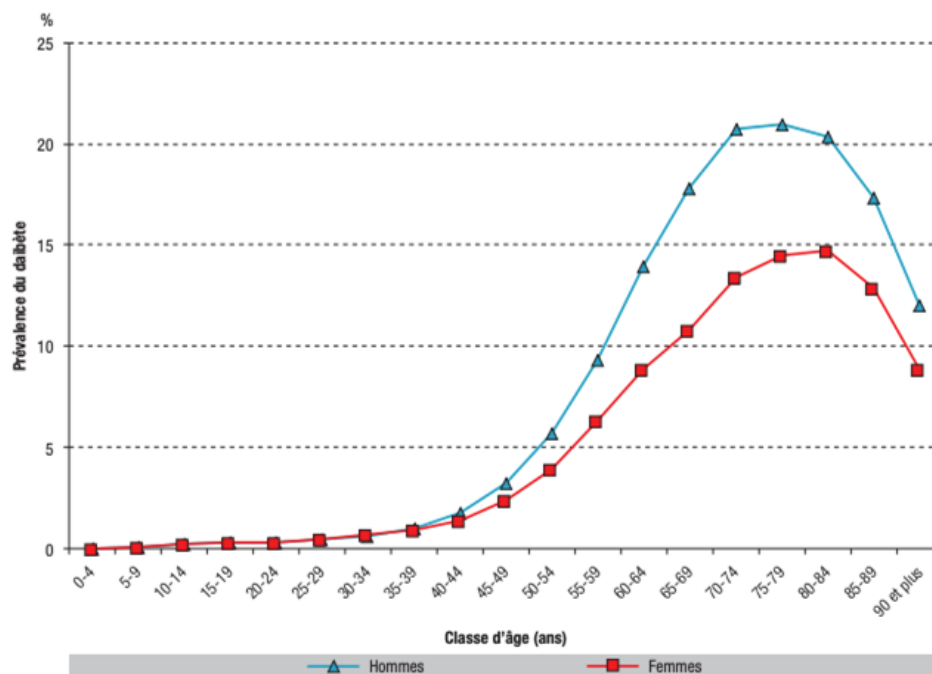


Figure 2 : Prévalence du diabète traité selon l'âge et le sexe en France en 2016.

Source : Santé publique France

Le diabète sucré est caractérisé par un état d'hyperglycémie chronique. Sa définition selon l'OMS est la suivante :

- Glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l (constatée à deux reprises)
- Ou glycémie aléatoire ≥ 2 g/l et signes cliniques d'hyperglycémie
- Ou HbA1c $> 6,5\%$

B. Complications vasculaires et mortalité

Le diabète est associé à de multiples complications qui grèvent le pronostic et la survie globale des patients. Les complications vasculaires sont bien connues, elles concernent l'intégralité des vaisseaux de l'organisme (microangiopathie et macro-angiopathie).

La macro-angiopathie se distingue dans le diabète par sa précocité (athérosclérose accélérée), sa plus grande fréquence et sa sévérité. La littérature confirme un risque d'infarctus du myocarde (IDM), d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) et de mortalité cardiovasculaire augmenté dans cette population (5,6). **Le pied diabétique** est une autre complication classique du diabète. L'apparition de plaies podologiques est favorisée par la neuropathie et l'artériopathie, seules ou en combinaison. L'éventail des plaies va du mal perforant plantaire (neuropathie pure) à la plaie ischémique d'orteil ou de membre (artériopathie pure). L'infection peut survenir sur l'un ou l'autre de ces processus et constitue un facteur aggravant (7).

Parmi **les complications de microangiopathie** citons (8) :

- La rétinopathie diabétique
- La néphropathie diabétique
- La neuropathie diabétique

Il existe un risque de décès prématuré globale pour les patients diabétique comparativement aux patients indemnes de diabète (6,9). Ce surrisque est bien présent dans la population âgée (10), on estime d'ailleurs que l'écart de mortalité entre les patients âgées diabétiques et leur contrôle est supérieur à 10 % (7).

C. Complications infectieuses

Le diabète est aussi un **facteur de risque d'infection vis à vis des pathogènes viraux, bactériens et fongiques**.

Dans le cas des infections virales, des études ont montré un risque augmenté de grippe, et plus récemment d'infection à la COVID-19, ainsi qu'un risque accru de forme grave et de décès (11).

Concernant les infections bactériennes, le diabète est associé à :

- certaines formes rares et graves, quasi pathognomonique d'un état diabétiques sous-jacents, citons la pyélonéphrite emphysémateuse, l'otite maligne externe, la mucormycose et la gangrène de Fournier (12) ;
- un risque augmenté d'infections plus classiques, tel que les infections respiratoires basses, urinaires et cutanées (13,14). La figure 3 résume les différentes infections plus fréquemment rencontrées chez les diabétiques.

Head and neck infections • Malignant otitis externa • Periodontal disease • Mucormycosis • Bacterial meningitis • Endophthalmitis • Invasive fungal sinusitis	Intra-abdominal infections • Cholecystitis and subsequent gallbladder perforation • Infection related to gangrenous appendicitis • Peritonitis
Respiratory tract infections and tuberculosis • Tuberculosis, particularly pulmonary tuberculosis • Upper respiratory tract infection • Lower respiratory tract infection—eg, community-acquired pneumonia • Melioidosis	Skin and cutaneous tissues • Folliculitis • Fournier's gangrene • Cellulitis • Infected diabetic foot • Candidal infections • Bone and joint infections • Necrotising fasciitis • Surgical site infections • Dialysis line associated infections
Urinary tract infections • Cystitis • Pyelonephritis • Asymptomatic bacteriuria	Signal infections • Osteomyelitis • Necrotising fasciitis • Meningitis • Cellulitis

Figure 3 : Infections associé au diabète (risque ou sévérité augmenté)

Source : Person et Al, 2016 (14)

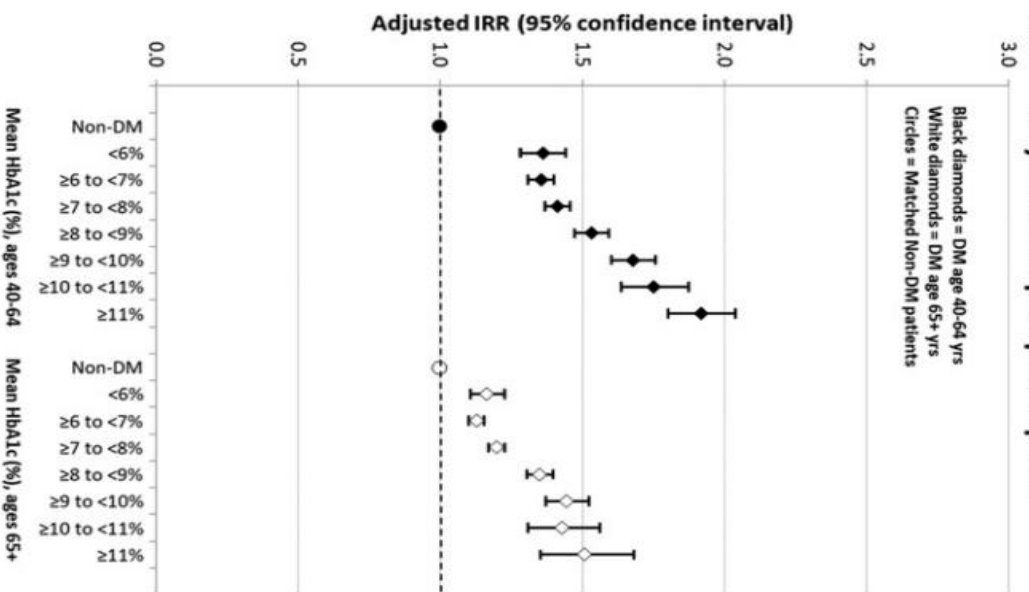
Le risque de bactériémie peut être multiplié par 4,4 (15).

L'équilibre glycémique semble être un élément clé de ce surrisque infectieux, comme suggéré dans la revue d'études épidémiologiques de Pearson et al en 2016 (14). D'autres études épidémiologiques récentes à grande échelle vont aussi dans ce sens :

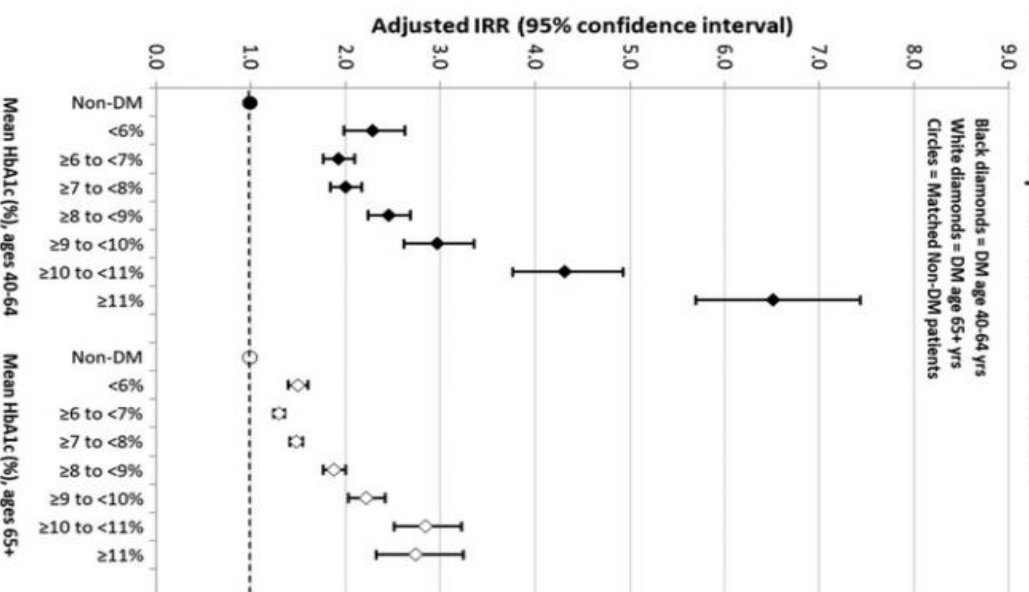
- En se servant de la base de données Anglaise des soins primaire comprenant plus de 85 000 individus diabétiques, Critchley et al (16) ont démontré qu'un mauvais équilibre glycémique était associé de façon robuste aux infections. Plus le diabète était déséquilibré, plus le taux d'incidence des infections était croissant. Des analyses en sous-groupe d'âges (sujets jeunes <65ans ; sujets âgés ≥ 65 ans) ont montré que cette association était significative pour les 2 classes d'âge, même si atténuées dans le groupe des sujets plus âgés (Figure 4).
- Dans le travail de Mor et al (17) sur près de 70 000 patients diabétiques d'âge médian 63 ans, il existait un surrisque significatif d'infection traitée en hospitalisation à partir d'une HbA1c ≥ 8.5 %. Ce risque augmentait de façon linéaire avec le taux d'HbA1c (Hazard Ratio (HR) 1,24 si HbA1c = 8.5-9,49% ; HR 1,41 si HbA1c = 9,5-10,49 ; HR 1,64 si HbA1c $\geq 10,5$ %).
- Dans l'étude de cohorte de Hine et al (18), portant sur plus de 30 000 patients diabétiques d'âge moyen 67ans, le risque d'infection respiratoire basse, d'infections urinaire, génitale et cutanée était significatif pour des HbA1c >8.5 % chez les patients diabétiques comparativement aux patients indemnes de diabète.

Au travers de ces différentes études observationnelles, il apparaît un risque significatif pour des HbA1c ≥ 8.5 %. Malheureusement on manque toujours de travaux réalisés spécifiquement en population gériatrique avec suffisamment de puissance.

A Any infection plus prescription



B Hospitalization for infection



C Death from infection

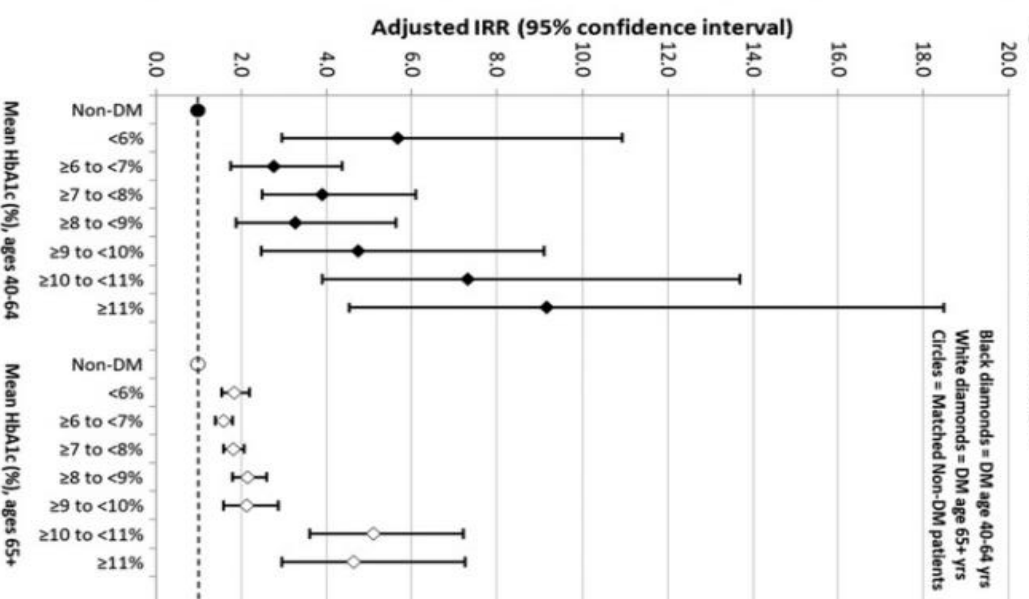


Figure 4 : Taux d'incidence ajusté (IRR = incidence rate ratio) en fonction des sous-groupes d'infections entre 2010 et 2015, pour tous les patients sans diabète (non-DM) et avec un diabète selon le niveau moyen d'HbA1c entre 2008 et 2009. Analyse stratifiée selon l'âge (âge entre 40 - 64ans et âges ≥ 65ans). La ligne pointillée représente un taux d'incidence de 1.

Graphique A : Toutes infections ayant conduit à un traitement antibiotique, antifongique ou antiviral.

Graphique B : Toutes infections ayant conduit à une hospitalisation

Graphique C : Toutes infections ayant conduit au décès.

Source : Critchley et Al, 2018 (19)

Le diabète est aussi un facteur de risque de décès par infection. Dans l'étude de cohorte de Carey et al (19), issu de la base de données Anglaise des soins primaires, qui a porté sur plus de 300 000 personnes présentant une infection (diabétique vs témoin appareillé), il est estimé que 12 % des décès liés aux infections étaient attribuables au diabète. Les patients âgés sont plus particulièrement concernés par ces surrisques comparativement aux sujets plus jeunes (12,20). Un mécanisme potentiel avancé pour expliquer cette susceptibilité accrue aux infections et cette mortalité augmentée repose sur l'état d'immunodépression sous-jacent induit par les hyperglycémies (14,21).

D. Contrôle glycémique et recommandations

Pour limiter les complications liées au diabète un contrôle de la glycémie est donc nécessaire. Quatre grands essais cliniques randomisés (ACCORD(22), ADVANCE(23), UKPDS(24,25), VADT (26)) fournissent la majorité des données probantes utilisées pour guider le traitement du diabète. Pourtant la plupart excluaient les adultes de plus de 80 ans (27), la population étudiée dans les essais cliniques ne reflétant donc pas la population générale des diabétiques (28). A l'heure actuelle, les preuves du bénéfice d'un contrôle étroit du diabète sur les événements macro-vasculaires, microvasculaires ou la mortalité totale dans cette classe d'âge restent limitées (27,29).

Au départ, les recommandations sur les cibles glycémiques chez les personnes âgées ont été extrapolées à partir de celles des patients plus jeunes et en meilleure santé. Cela a donné lieu à une approche globale de la gestion du diabète dans tous les groupes d'âges. Pourtant la population âgée comprend des phénotypes cliniques variés, comme définit par Fried et al (30) avec certains patients fragiles et d'autres robustes. On estime d'ailleurs que la fragilité toucherait entre 32 % et 48 % des personnes >65ans diabétiques (31,32). L'état de santé très hétérogène de cette classe d'âge rend difficile l'élaboration de recommandations « universelles ». Rapidement, des préoccupations ont été soulevées concernant la sécurité d'un contrôle intensif du diabète chez les patients âgés à travers le risque d'hypoglycémie et de ses conséquences (10). En effet plusieurs études observationnelles ont montré une distribution en forme de J du risque de mortalité en fonction du contrôle glycémique chez les sujets âgés diabétiques. Les taux de mortalités étaient augmentés pour des HbA1c augmenté

(>8% ou 8.5% selon les études) et pour des HbA1c abaissé (< 6,5% ou <7% selon le études) (10,33–36). Ces données sont confirmées dans l'étude de Ghouse et al (37) publié en 2020, et portant sur une cohorte de patients diabétiques de plus de 65ans. Elle précise que l'effet du contrôle glycémique sur la mortalité dépend de la durée du diabète. Pour les patients avec un diabète évoluant depuis plus de 5 ans, une association en forme de J est observée, un objectif d'HbA1c entre 6,5 % et 7,9 % est associé au plus faible risque de décès. Dans le groupe avec un diagnostic de diabète plus récent (< 5 ans), un contrôle glycémique strict est associé au plus faible risque de décès.

Bien que l'ensemble des groupes émettant des recommandations souligne l'importance d'une approche individualisée de gestion du diabète dans cette population âgée, ils peuvent différer dans les détails, en terme de catégories de patients et de cibles glycémiques (32,38–40).

En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) (39) a émis ses dernières recommandations en 2013 et propose un objectif d'HbA1c modulé selon le niveau de fragilité. Les personnes âgées « robustes » bénéficient des mêmes cibles que les sujets plus jeunes, soit une HbA1c ≤ 7 %. Le groupe « fragiles » a un objectif ≤ 8 %, et le groupe « malade », c'est à dire dépendant a pour objectif une HbA1c <9 %. La Société Francophone de Diabétologie (40) a publié des recommandations actualisées en 2019. Elle propose de la même façon des objectifs d'HbA1c en fonction de 3 sous-groupes de patients classés selon leur niveau d'autonomie et leur état de santé, et met un accent particulier sur le risque d'hypoglycémie en cas de traitement pas insuline, sulfamide ou glinide. Les personnes « robustes » ont toujours un objectif ≤ 7 % similaire aux patients jeunes. Pour le groupe « fragile » une cible ≤ 8.5 % est retenue, avec une limite inférieure $\geq 7,5$ % en cas de traitement hypoglycémiant. Pour les personnes âgées dépendantes des glycémies capillaires préprandiales comprises entre 1 et 2g/L et/ou une HbA1c inférieure à ≤ 9 % sont recommandées, avec une limite inférieure à ≥ 8 % en cas de traitement hypoglycémiant. La priorité est d'éviter les complications aiguës dues au diabète (déshydratation, coma hyperosmolaire), et les hypoglycémies.

Il existe encore peu de lignes directrices pour les infections chez les personnes âgées diabétiques. On peut se demander s'il n'existe pas déjà un surrisque infectieux au-delà de 8.5% d'HbA1c.

3. Atypies sémiologiques

La présentation clinique de certaines pathologies peut s'écarter des formes classiques, notamment parmi les diabétiques et les personnes âgées. Pour certains auteurs, une présentation atypique pourrait se définir par « une absence de signe et symptôme, ou signes et symptômes inhabituels, sans rapport avec la pathologie ou même le contraire de ce qui est habituellement attendu » (41,42).

Chez les patients diabétiques, un exemple classique est celui des infarctus du myocarde sans douleur thoracique, tant chez les sujets jeunes que les sujets âgés (43). Dans les pathologies gastro-intestinales, il est un facteur de risque de présentation atypiques du reflux gastro-œsophagien (44). Dans le cadre des infections, il est un facteur de risque de bactériurie asymptomatiques (45).

Concernant les patients âgés, ils ont une probabilité accrue de présentation clinique atypique lors d'un événement aigu. Le motif principal de recours aux soins peut alors être une asthénie, des chutes, un déclin fonctionnel accéléré, une confusion. Les présentations atypiques mènent plus souvent à des diagnostics retardés ou erronés, ayant un impact négatif sur la morbi-mortalité (42). Hofman et al (46) se sont intéressés aux atypies sémiologiques dans un service d'urgence. Toutes pathologies confondues, 53 % des 355 patients inclus avaient une présentation atypique, et 15 % des patients n'ont rapporté aucun symptôme spécifique de la maladie sous-jacente. Le principal motif de recours était une chute (71%). Ces proportions sont semblables à celles de l'étude prospective menée par Jarrett et al de 1995 (47).

Les présentations atypiques ne sont pas rares lors d'épisode infectieux. Un exemple récent a marqué l'actualité avec la COVID-19, où les sujets âgés infectés ont présenté plus souvent une forme atypique (absence de fièvre, de toux, de myalgie, d'hyposmie), comparativement aux sujets plus jeunes (48). Il est désormais bien établi que les patients âgés présentent fréquemment, dans un contexte septique, des symptômes atypiques ou non spécifiques (49–51). Près de deux tiers des patients âgés de plus de 85 ans présenteraient des symptômes atypiques en cas de bactériémie (52). La fièvre est un symptôme clef pour le

diagnostic des infections, cependant elle peut manquer dans 20 à 30 % des infections sévères (53), et dans 5 à 30 % des bactériémies chez les sujets âgés (49,54–56). Il existe néanmoins des résultats contradictoires quant aux différences entre les sujets âgés et les sujets jeunes concernant la réaction fébrile à l'infection (51,57).

L'absence de fièvre, isolée ou associée aux autres signes de réaction clinique systémique (frissons, état de choc), est identifiée comme un prédicteur indépendant de mortalité dans les bactériémies (54,56). Dans l'étude rétrospective très récente de Laborde et al (58) portant sur des patients âgés atteints d'infection urinaire et développant une bactériémie, seul un tiers présentaient des symptômes d'infections urinaires, l'absence de fièvre était retrouvée chez 40 % des patients et associée à un risque plus élevé de décès. Pour tenter d'expliquer cet excès de mortalité en l'absence de fièvre, plusieurs hypothèses sont formulées :

- l'absence d'hyperthermie pourrait refléter une immunodépression sous-jacente (59).
- L'absence de fièvre peut faussement rassurer le clinicien et induire un retard de diagnostic, et donc de prise en charge.

4. Objectifs de l'étude

Un travail récent de Hyernard et al (56) portant sur la sémiologie des bactériémies chez les sujets âgés de plus de 75 ans a mis en évidence que les présentations cliniques atypiques (sans fièvre, ni frissons, ni signe de choc) étaient plus fréquentes chez les patients diabétiques (OR=2.96 95%IC 1.03-8.49) comparativement aux sujets non diabétiques.

Il est pertinent de s'intéresser aux déterminants associés à cette présentation atypique chez les sujets âgés diabétiques. A notre connaissance, aucun travail n'a encore été fait à ce sujet.

Tout comme le diabète déséquilibré augmente le risque d'infection, **nous pouvons nous interroger sur le lien entre l'équilibre du glycémique et le risque de présentation clinique atypique dans les bactériémies des sujets âgés.**

L'objectif principal de cette étude était donc de déterminer si le diabète déséquilibré, caractérisé par une HbA1c > 8.5 %, était un facteur de risque de bactériémie sans fièvre chez

les patients diabétiques de plus de 70ans. Les objectifs secondaires étaient de déterminer les autres facteurs associés à une présentation clinique non fébrile des bactériémies et de d'établir la mortalité intra-hospitalière.

5. Bibliographie :

1. Les personnes âgées [Internet]. 2016 [cité 14 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.un.org/fr/sections/issues-depth/ageing/index.html>
2. Population par âge – Tableaux de l'économie française | Insee [Internet]. [cité 14 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277619?sommaire=4318291#consulter>
3. Demographic and geographic outline [Internet]. [cité 23 mai 2021]. Disponible sur: <https://diabetesatlas.org/en/sections/demographic-and-geographic-outline.html>
4. Diabète des personnes âgées [Internet]. [cité 15 août 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/diabete-des-personnes-agees>
5. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson A-M, Miftaraj M, et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 13 avr 2017;376(15):1407-18.
6. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson A-M, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 16 août 2018;379(7):633-44.
7. Pitocco D, Spanu T, Di Leo M, Vitiello R, Rizzi A, Tartaglione L, et al. Diabetic foot infections: a comprehensive overview. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. avr 2019;23(2 Suppl):26-37.
8. SFEndocrino [Internet]. [cité 5 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.sfendocrino.org/article.php?id=826#COMP>
9. Forbes A, Murrells T, Sinclair AJ. Examining factors associated with excess mortality in older people (age ≥ 70 years) with diabetes - a 10-year cohort study of older people with and without diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. mars 2017;34(3):387-95.
10. Forbes A. Reducing the Burden of Mortality in Older People With Diabetes: A Review of Current Research. *Front Endocrinol*. 2020;11:133.
11. Erener S. Diabetes, infection risk and COVID-19. *Mol Metab*. 1 sept 2020;39:101044.
12. Rajagopalan S. Serious infections in elderly patients with diabetes mellitus. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 avr 2005;40(7):990-6.
13. Knapp S. Diabetes and infection: is there a link?--A mini-review. *Gerontology*. 2013;59(2):99-104.
14. Pearson-Stuttard J, Blundell S, Harris T, Cook DG, Critchley J. Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. févr 2016;4(2):148-58.
15. Stoeckle M, Kaech C, Trampuz A, Zimmerli W. The role of diabetes mellitus in patients with bloodstream infections. *Swiss Med Wkly*. 6 sept 2008;138(35-36):512-9.
16. Critchley JA, Carey IM, Harris T, DeWilde S, Hosking FJ, Cook DG. Glycemic Control and Risk of Infections Among People With Type 1 or Type 2 Diabetes in a Large Primary Care Cohort Study. *Diabetes Care*. oct 2018;41(10):2127-35.

17. Mor A, Dekkers OM, Nielsen JS, Beck-Nielsen H, Sørensen HT, Thomsen RW. Impact of Glycemic Control on Risk of Infections in Patients With Type 2 Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 15 juill 2017;186(2):227-36.
18. Hine JL, de Lusignan S, Burleigh D, Pathirannehelage S, McGovern A, Gatenby P, et al. Association between glycaemic control and common infections in people with Type 2 diabetes: a cohort study. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. avr 2017;34(4):551-7.
19. Carey IM, Critchley JA, DeWilde S, Harris T, Hosking FJ, Cook DG. Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study. *Diabetes Care*. mars 2018;41(3):513-21.
20. McDonald HI, Nitsch D, Millett ERC, Sinclair A, Thomas SL. New estimates of the burden of acute community-acquired infections among older people with diabetes mellitus: a retrospective cohort study using linked electronic health records. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. mai 2014;31(5):606-14.
21. Jafar N, Edriss H, Nugent K. The Effect of Short-Term Hyperglycemia on the Innate Immune System. *Am J Med Sci*. févr 2016;351(2):201-11.
22. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 12 juin 2008;358(24):2545-59.
23. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 12 juin 2008;358(24):2560-72.
24. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet Lond Engl*. 12 sept 1998;352(9131):837-53.
25. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet Lond Engl*. 12 sept 1998;352(9131):854-65.
26. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 8 janv 2009;360(2):129-39.
27. Lipska KJ, Krumholz H, Soones T, Lee SJ. Polypharmacy in the Aging Patient: A Review of Glycemic Control in Older Adults With Type 2 Diabetes. *JAMA*. 8 mars 2016;315(10):1034-45.
28. Saunders C, Byrne CD, Guthrie B, Lindsay RS, McKnight JA, Philip S, et al. External validity of randomized controlled trials of glycaemic control and vascular disease: how representative are participants? *Diabet Med*. 2013;30(3):300-8.
29. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 24 nov 2011;343:d6898.
30. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. mars 2001;56(3):M146-156.

31. Rockwood K, Howlett SE, MacKnight C, Beattie BL, Bergman H, Hébert R, et al. Prevalence, attributes, and outcomes of fitness and frailty in community-dwelling older adults: report from the Canadian study of health and aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* déc 2004;59(12):1310-7.
32. Sinclair AJ, Abdelhafiz A, Dunning T, Izquierdo M, Rodriguez Manas L, Bourdel-Marchasson I, et al. An International Position Statement on the Management of Frailty in Diabetes Mellitus: Summary of Recommendations 2017. *J Frailty Aging.* 2018;7(1):10-20.
33. Palta P, Huang ES, Kalyani RR, Golden SH, Yeh H-C. Hemoglobin A1c and Mortality in Older Adults With and Without Diabetes: Results From the National Health and Nutrition Examination Surveys (1988-2011). *Diabetes Care.* avr 2017;40(4):453-60.
34. Doucet J, Verny C, Balkau B, Scheen AJ, Bauduceau B. Haemoglobin A1c and 5-year all-cause mortality in French type 2 diabetic patients aged 70 years and older: The GERODIAB observational cohort. *Diabetes Metab.* 1 déc 2018;44(6):465-72.
35. Grembowski D, Ralston JD, Anderson ML. Hemoglobin A1c, comorbid conditions and all-cause mortality in older patients with diabetes: a retrospective 9-year cohort study. *Diabetes Res Clin Pract.* nov 2014;106(2):373-82.
36. Huang ES, Liu JY, Moffet HH, John PM, Karter AJ. Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the diabetes and aging study. *Diabetes Care.* juin 2011;34(6):1329-36.
37. Ghouse J, Isaksen JL, Skov MW, Lind B, Svendsen JH, Kanter JK, et al. Effect of diabetes duration on the relationship between glycaemic control and risk of death in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* févr 2020;22(2):231-42.
38. Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, Bourdel-Marchasson I, Gadsby R, Rodriguez Mañas L, et al. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. *Diabetes Metab.* nov 2011;37 Suppl 3:S27-38.
39. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 7 juill 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1022476/fr/strategie-medicamenteuse-du-controle-glycemique-du-diabete-de-type-2
40. Référentiels | Société Francophone du Diabète [Internet]. [cité 9 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.sfdiabete.org/recommandations/referentiels>
41. Limpawattana P, Phungoen P, Mitsungrern T, Laosuangkoon W, Tansangworn N. Atypical presentations of older adults at the emergency department and associated factors. *Arch Gerontol Geriatr.* févr 2016;62:97-102.
42. Perry A, Macias Tejada J, Melady D. An Approach to the Older Patient in the Emergency Department. *Clin Geriatr Med.* août 2018;34(3):299-311.
43. Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, Lambrew CT, et al. Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *JAMA.* 28 juin 2000;283(24):3223-9.
44. Careyva B, Stello B. Diabetes Mellitus: Management of Gastrointestinal Complications. *Am Fam Physician.* 15 déc 2016;94(12):980-6.

45. Renko M, Tapanainen P, Tossavainen P, Pokka T, Uhari M. Meta-analysis of the significance of asymptomatic bacteriuria in diabetes. *Diabetes Care*. janv 2011;34(1):230-5.
46. Hofman MR, van den Hanenberg F, Sierevelt IN, Tulner CR. Elderly patients with an atypical presentation of illness in the emergency department. *Neth J Med*. juill 2017;75(6):241-6.
47. Jarrett PG, Rockwood K, Carver D, Stolee P, Cosway S. Illness presentation in elderly patients. *Arch Intern Med*. 22 mai 1995;155(10):1060-4.
48. Gómez-Belda AB, Fernández-Garcés M, Mateo-Sanchis E, Madrazo M, Carmona M, Piles-Roger L, et al. COVID-19 in older adults: What are the differences with younger patients? *Geriatr Gerontol Int*. janv 2021;21(1):60-5.
49. van Duin D. Diagnostic challenges and opportunities in older adults with infectious diseases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. avr 2012;54(7):973-8.
50. Yahav D, Eliakim-Raz N, Leibovici L, Paul M. Bloodstream infections in older patients. *Virulence*. 2 avr 2016;7(3):341-52.
51. Leibovici-Weissman Y, Tau N, Yahav D. Bloodstream infections in the elderly: what is the real goal? *Aging Clin Exp Res*. avr 2021;33(4):1101-12.
52. Wester AL, Dunlop O, Melby KK, Dahle UR, Wyller TB. Age-related differences in symptoms, diagnosis and prognosis of bacteremia. *BMC Infect Dis*. 24 juill 2013;13:346.
53. Gavazzi G, Krause K-H. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis*. nov 2002;2(11):659-66.
54. Gavazzi G, Escobar P, Olive F, Couturier P, Franco A. Nosocomial bacteremia in very old patients: predictors of mortality. *Aging Clin Exp Res*. août 2005;17(4):337-42.
55. Hernández C, Fehér C, Soriano A, Marco F, Almela M, Cobos-Trigueros N, et al. Clinical characteristics and outcome of elderly patients with community-onset bacteremia. *J Infect*. févr 2015;70(2):135-43.
56. Hyernard C, Breining A, Duc S, Kobeh D, Dubos M, Prevel R, et al. Atypical Presentation of Bacteremia in Older Patients Is a Risk Factor for Death. *Am J Med*. 1 nov 2019;132(11):1344-1352.e1.
57. Yahav D, Schlesinger A, Daitch V, Akayzen Y, Farbman L, Abu-Ghanem Y, et al. Presentation of infection in older patients--a prospective study. *Ann Med*. juin 2015;47(4):354-8.
58. Laborde C, Bador J, Hacquin A, Barben J, Putot S, Manckoundia P, et al. Atypical Presentation of Bacteremic Urinary Tract Infection in Older Patients: Frequency and Prognostic Impact. *Diagn Basel Switz*. 15 mars 2021;11(3):523.
59. Schuetz P, Castro P, Shapiro NI. Diabetes and sepsis: preclinical findings and clinical relevance. *Diabetes Care*. mars 2011;34(3):771-8.

Article

Title : Poor glycemic control in elderly diabetic patients and risk of afebrile bacteremia.

Authors:

Céline Vial¹ ; Caroline Hyernard² ; Isabelle Bourdel Marchasson² ; Laure de Decker¹ ; Alice Breining¹ ;
Claire Roubaud-Baudron²

Affiliations:

¹Pôle de gériatrie clinique, CHU de Nantes, université de Nantes, Nantes, France.

²Pôle de Gériatrie Clinique, CHU de Bordeaux, F-33000 Bordeaux, France

Funding sources : None

Conflicts of interest: None

Manuscript word count: 2848 Words (excluding abstract, references, figures, tables)

Abstract word count :235 Words

References: 43

Figures: 2

Tables: 4

Abstract:

Background

Diabetes is a risk factor for atypical presentation of bacteremia (without fever, chills or hypotension) in elderly patients. The objective of our study was to determine whether poor glycemic control was associated or not to atypical presentation of bacteremia in elderly diabetic patients.

Methods

This retrospective observational study was conducted in 2 French university hospitals over a 3-year period (2017-2019). All diabetic patients, older than 70 years, with positive blood culture and glycated hemoglobin (HbA1c) measurement during the same stay were enrolled. Poor glycemic control was defined as HbA1c > 8.5%, atypical presentation as a temperature <38.3°C at the time or within 24 hours of blood culture collection.

Results

A total of 189 patients enrolled, the mean age was 79.7 ± 6.4 years. Forty-seven patients (25%) had an atypical presentation of bacteremia. In multivariate analysis, HbA1c > 8.5% (OR 3.53 CI 1.46 - 8.53), previous stroke (OR 3.09 CI 1.29 - 7.42), and diagnosis of diabetes during the same hospitalization (OR 3.16 CI 1.03 - 9.69) emerged as independent risk factors for atypical presentation of bacteremia. A total of 22 patients (11,6%) died during their hospitalization, no significant difference was found between the typical and the atypical presentation ($p=0.064$)

Conclusions

Poor glycemic control promotes atypical presentation of bacteremia in elderly diabetic subjects. Blood cultures should be considered without delay in case of old diabetic patients with a “geriatric syndrome” and unexplained biological inflammatory syndrome.

Keywords: bacteremia; blood stream infection; Diabetes; Elderly; fever;

Introduction

The aging of the population is a global phenomenon. As the incidence of diabetes mellitus (DM) increases with age, the International Diabetes Federation estimates that the proportion of diabetics over the age of 65 will rise from 111 million nowadays to 276 million by 2045 (1). France is no exception, about one quarter of diabetics are over 75 years old, and this proportion continues to rise (2).

DM is associated with multiple complications which affect patients' prognosis. To limit those risks, blood glucose levels control is mandatory. Specific scientific data on glycemic control and the target of glycated hemoglobin (HbA1c) focusing on elderly diabetic population is rare or with insufficient results (3–5). The heterogeneous health status of this population (6) has led to the emission of individualized recommendations for DM management by weighing treatment benefits against age, functional and cognitive status, burden of comorbidity (7–9).

DM is known to be associated with an increased risk of infections, complicated forms and worse outcomes (10–12). The risk of bacteremia is multiplied by a factor of 4.4 for diabetics (13). Glycemic control is probably a key factor in this excess risk as suggested in several recent epidemiological studies (14–16).

Clinical presentations of infections may differ from the classical forms for diabetics (e.g. asymptomatic bacteriuria (17)), as well as for the elderly. Nearly two thirds of patients ≥ 85 years old would present atypical symptoms in case of bacteremia, and more than 10% would have zero classical symptoms (18). The absence of a systemic clinical reaction (fever, chills, shock) is identified as an independent factor of mortality in bacteremia (19–21).

A recent work by Hyernard et al (20) highlighted that atypical clinical presentations of bacteremia in elderly patients were more frequent in diabetics subjects (Odds ratio (OR) 2.96 95% confidence interval (CI) 1.03-8.49), $p=0.044$) than in non-diabetic subjects. To our knowledge, no studies that have investigated the determinants of this atypical presentation in elderly patients with DM. We hypothesize that elderly patients with unbalanced DM have an increased risk of developing bacteremia without associated fever.

The main objective of this study was to determine whether $\text{HbA1c} > 8.5\%$ was a risk factor or not for afebrile bacteremia in diabetic patients older than 70 years. Secondary objectives

were to describe other risk factors associated with afebrile presentation of bacteremia and to determine in-hospital mortality.

Material and methods

Population and setting

This observational retrospective study was conducted in 2 French University Hospitals, in Bordeaux and Nantes. Data were collected between January 2017 and December 2019. All consecutive patients age ≥ 70 years old with history of diabetes, who were hospitalized in a medical department, including intensive care unit and emergency department, with positive blood culture and glycated hemoglobin measurement during the same stay were enrolled. These medical units recruit unselected patients from their home or nursing-homes, directly or through emergency departments. Exclusion criteria were blood culture corresponding to contamination, transfusion within the 3 months preceding the HbA1c test (risk of bias in the measure of HbA1c). If patients had several bacteremia episodes, they were enrolled only for the first episode.

Definitions

Diabetic patients were included if they had a history of diabetes, an antidiabetic treatment, or a diagnosis of diabetes during their stay. Criteria for diagnosing diabetes were one plasma sample with glycemia $\geq 2\text{g/L}$ at any time of the day, or two sample fasting blood sugar $\geq 1.26\text{g/L}$, or a HbA1c $\geq 6.5\%$ (8,9).

Bacteremia was defined as the presence of a pathogenic bacteria in one or more blood culture samples or the presence of a contaminant bacteria cultured in at least 2 sample drawn on separate occasions and associated with clinical signs of infection, according to the criteria set out by the US Center for Disease Control and Prevention (22). Contaminant bacteria were *coagulase negative staphylococci*, *Corynebacterium spp.*, *Bacillus spp.* (excluding *Bacillus anthracis*), *Propionibacterium spp.*, *viridians group streptococci*, *Aerococcus spp.*, and *Micrococcus spp.* Bacteremia was considered as “health care–associated” when contracted after a contact with health care services, and “nosocomial”

when occurring 48 h after hospital admission (22,23). In other cases, bacteremia was considered to be “community acquired”.

Atypical presentation of bacteremia was defined as a body temperature $<38.3^{\circ}$ at the time of blood collection and during the 24h surrounding. The bacteremia was “severe” if it led to a hypotension, a septic shock, a quick SOFA score ≥ 2 , or an admission to intensive care unit (24). The source of bacteremia was “suspected” or “proven” when there was a site with local infectious signs or if the same bacteria was isolated from this site and from blood cultures. Otherwise, the source was considered as unknown.

Multi-resistant bacteria (MRB) were methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* extended spectrum beta-lactamases producing *Enterobacteriaceae*, Ceftazidime-Resistant or Ticarcillin-Resistant or Imipenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrobial therapy was considered as “appropriate” if it started before the bacterial sensitivity was known by the physician (probabilistic treatment) and if bacteria were sensitive to the antibiotic in vitro testing.

Data collection

This observational study was approved by the local ethics committees of each center. Patient records were selected thanks to dedicated units (“Unité de Coordination et d’Analyse de l’Information Médicale UCAIM” in Bordeaux, and “Clinique des Données” in Nantes). Data were collected from electronic medical records.

Socio-demographic data (age, sex, living place, body mass index (BMI)), comorbidities (assessed with the Charlson Comorbidity Index (CCI) (25)), number of medications, and functional status (using activity of daily living score (ADL) (26)) were collected at inclusion. About diabetic status, HbA1c measured during the hospitalization, maximum and minimal capillary glycemia, number and type of anti-diabetic drugs and duration of DM were reported.

At the time of blood collection, clinical signs (temperature, blood pressure, heart rate, geriatric syndrome such as delirium, falls, decompensation of comorbidities, decrease of general condition) and biological patterns were recorded (blood count cell, albumin, C Reactive Protein (CRP), creatinine, clearance of creatinine according to CKD-Epi (27)).

Medications that could impact clinical presentation (potential confounding factor) were also reported: nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), corticosteroids, immunosuppressive drugs, paracetamol, antibiotic received within 5 days preceding the bacteremia.

Microbiological data (e.g., isolated pathogens, their multidrug resistant nature, source of bacteremia) and data on antimicrobial treatment were collected.

Duration of hospitalization, patients' vital status and place of discharged at the end hospitalization were recorded.

Statistical Analysis

Demographic, clinical and bacteriological characteristics were described at baseline and compared according to clinical presentation. Qualitative variables were presented as percentages and frequencies and compared by chi-square test or Fisher exact test. Continuous variables were presented as the mean $\pm$ standard deviation and compared by the Student t-test or Mann-Whitney U test. Binary Wald stepwise logistic regression was used to determine factors associated with atypical clinical presentation of bacteremia in elderly diabetic patients. Variables with a p value <0.2 in univariate analysis were included in the multivariate analysis and were retained in the end only if their p value was <0.05 . The threshold for significance was set to 5%. Statistical analyses were performed with SPSS 24.0 software.

Results

Among 407 electronically identified records, 189 patients were included (figure 1). The mean age was 79.7 ± 6.4 years, and 35% were women. Demographic characteristics and comorbidities are described in Table 1. Briefly this population was dependent (ADL score 4.4 ± 2), affected by multiple illnesses (mean CCI score 5.4 ± 2.7), with polypharmacy (mean number of treatments 8.2 ± 3.5). The population was heterogenous, but most of them were functionally independent, 60% ($n=109$) had $ADL \geq 5$ and 22% ($n=40$) were ≤ 2 .

Table 2 lists characteristics of DM. More than three quarters of patients (76.5%, $n=98$) had a long history of DM (> 5 years long), but data were missing for 58 patients. Half of them

received oral antidiabetic drugs, more than one third received insulin and one quarter did not take any treatment. Figure 2 shows the distribution of patients according to their HbA1c. Twenty one percent (n= 40) had a HbA1c >8.5%.

Clinical, biological and microbiological features related to bacteremia are described in Table 3. At the time of blood culture 25% (n=47) of the patients had no fever and were defined as the atypical group. Half of patients presented a non-specific geriatric syndrome. Infections were community-acquired in 44% (n=84). Blood cultures identified 201 pathogens, the most frequent one was *Escherichia coli* (n=60, 31,7%), followed by *streptococcus species* (n=41, 21%). Ten bacteremia were polymicrobial. Infections were mainly urinary tract infections (n=61, 32.3%), followed by cutaneous infection (n= 30, 15,9%). No entry point was found in 34 (18%) of bacteremia. More than one third of blood infections were severe (38.1%, n=72). Twenty-four percent (n=45) of patients had a qSOFA score ≥ 2 , 16% (n=30) were transferred to intensive care unit. Antibiotic therapy was considered appropriate for 74.0% (n=140) of them. The in-hospital mortality rate was 11.6% (n=22), and death occurred on average 17.7 days after the diagnosis of bacteremia. At the end of the initial hospitalization, out of the 167 surviving patients, 60% (n=113) returned to their original place of living, 23% (n=43) were transferred to a rehabilitation center, and 5% (n=10) were institutionalized.

In this older population with bacteremia, patients with atypical presentation did not differ significantly according to demographic characteristics, CCI score, ADL and polypharmacy, from the typical patients (Table 4). Both groups had comorbidities (mean CCI 5.3 ± 2.7 in the typical group, 5.9 ± 2.9 in the atypical group), but the atypical group had more history of stroke (36.2% vs 19%, $p=0,027$). History of diabetes and the use of anti-diabetic drugs were equivalent. However average HbA1c level was significantly higher in atypical patients ($8.3\% \pm 2.2$ vs $7.5\% \pm 1.7$, $p 0.013$). The two groups had comparable biological inflammatory syndrome, both on CRP and neutrophilia. Moreover, the biological inflammatory syndrome was the main reason for blood cultures for patients without fever. Atypical patients tended to have more endocarditis (14.9% versus 8.5%, $p=0.21$) and more secondary infectious sites (17% versus 12% $p=0.31$). The two groups did not differ in the use of fever-masking drugs. Comparison of patients according to their clinical presentation is shown in Table 4.

In multivariate analyses, predictive factors for atypical manifestations of bacteremia were HbA1c >8.5%, previous stroke, diagnosis of DM during hospitalization (Table 4).

Patients with an atypical clinical presentation of bacteremia tended to have a lower qSOFA score (0.62 ± 0.9 vs. 0.89 ± 0.9 , $p = 0.26$), and an increased mortality rate (19.1% vs. 9.2%, $p = 0.06$).

Discussion

Identifying risk factors associated with atypical presentation of bacteremia in elderly diabetic patients is important to reduce diagnostic delays and to improve prognosis. To our knowledge, this is the first work that studies atypical presentation of infections in elderly diabetic patients. The main findings of the present study are: (i) poor glycemic control influences the clinical presentation of elderly diabetic patients with bacteremia, as well as diagnosis of DM during the same hospital stay, and history of stroke; and (ii) elderly diabetic patients with atypical bacteremia presentation tend to die more.

There are several researches on bacteremia without fever in the elderly regardless of diabetic status. The 25% rate of atypia found in our work is consistent with the literature, as fever may be missing in 5 to 30% of bacteremia in elderly subjects (19,20,28,29). In the recent work conducted by Laborde et al (21) involving 105 patients ≥ 75 years old with urinary tract infection who developed bacteremia, the proportion of apyretic patients was even up to 40%.

Physiological mechanisms underlying the attenuated febrile response in the old diabetics are not fully elucidated. For elderly patients, deficit in thermoregulation (vasomotor and sudomotor responses), in production and sensitivity to endogenous pyrogens (IL-1, IL-6 and TNF) could be an explanation (30). Another hypothesis refers to inadequate systemic response to infections through an underlying immunosuppression state. Alterations of immune system are qualitative more than quantitative on innate immunity (e.g. macrophages present functional alterations, as decreased antigen processing and expression to T-cells, reduced bactericidal activity) and on adaptive immunity (e.g. constant stimulation leading to a continuous subclinical inflammatory state also called "inflammation-aging", thymus atrophy leading to decreased T-cell activity) (31). Regarding diabetic patient's

thermoregulation disorders are also described in the literature. Autonomic neuropathy is a main identified mechanism, but hyperglycemia and microangiopathy can also contribute (32). Hyperglycemic states alter innate and adaptive immunity against infections through reduced neutrophil degranulation (33), changes in cytokine and pro-inflammatory chemokine gene expression (34). Glycosylation of some proteins alters complement, inhibits immunoglobulin-mediated opsonization of bacteria and thus decreases bacterial phagocytosis (35). Aging of the immune system combined with alterations caused by DM could be an explanation of the absence of fever in elderly diabetic patients with poor glycemic control.

Patients diagnosed with DM during the same hospitalization as the bacteremia were at greater risk of afebrile clinical presentation. These patients had higher mean HbA1c than the other subjects (9.7% vs 7.6%). Nevertheless, the significant association in multivariate analysis was independent of the HbA1c level. These patients probably had poorer medical follow-up, more comorbidities and undiagnosed diabetes-related complications. This additional comorbid burden could explain the association with atypia. Indeed, other researches who focused on bacteremia without fever has identified several comorbidities as risk factors, including chronic renal failure, hypothyroidism, alcoholism (36), and malignancies (37).

Our work is the first to demonstrate that previous stroke appears as an independent risk factor for afebrile bacteremia. This result is consistent in the population studied. Indeed, it can be assumed that the absence of fever in these patients is the consequence of the aging of the immune system associated with the alterations due to diabetes, to which are added neurological lesions due to stroke. Stroke in diabetic patients is a classic macrovascular complication (38). History of stroke could be the cause of thermoregulation disorders itself by direct damage of central structures. These disorders of thermoregulation are well documented in the acute phase of strokes and brain injuries in general (39). Neurological sequelae also seem to be associated with impairment of thermoregulation and changes in body temperature (40). Though, the link between burden of comorbidities and the atypical presentation of bacteremia can be questioned. But let's remind that there was no significant difference in the comorbidity score between the typical and atypical group in our study.

The atypical group of patients tend to have a higher death rate compared to the typical group (19.1% vs. 9%). However, this marked trend was not statistically significant. Several studies have examined the absence of fever that worsen bacteremia prognosis. Indeed, in the work of Huang et al (41), involving 314 diabetic patients aged on average 63 (± 13.2), treated for *Klebsiella pneumoniae* community-acquired bacteremia, a blunted fever (defined as a temperature $< 38^{\circ}\text{C}$) was an independent factor of mortality. Irrespective of diabetic status, several studies have observed an increased risk of death when fever was absent in bacteremia in older adults. This is the case in the study already mentioned of Laborde et al (21). Hernández et al (29) focused on 2605 community-acquired bacteremias in patients > 65 years of age, and showed that the absence of fever was an independent factor for 30-day mortality (OR 1.99 - CI 1.26-3.12). The study of Wester et al (18) about 680 *E coli* or *Streptococcus pneumoniae* bacteremias, two-thirds of which occurred in subjects > 65 years old, also showed that the presence of fever was protective against in-hospital mortality (OR 0.46 CI 0.24-0.89). Our work probably lacks power to demonstrate this association.

Our study highlights that a significant proportion of patients were not within the recommended HbA1c targets for their age (7–9). Given the comorbid burden of the population studied, an HbA1c target of 7% to 8.5% seems reasonable. In our case 39% had a HbA1c $< 7\%$ and were probably overtreated. Conversely, 21% had an HbA1c $> 8.5\%$ and could benefit from therapeutic adjustment. These proportions are close to the French prospective multicenter observational study GERODIAB (42) which investigated 987 autonomous diabetic patients over 70 years old. There is still margin for improvement in the management of elderly diabetic patients.

The present work is the first multicenter study of elderly diabetic patients presenting with bacteremia. It describes as close as possible the burden of comorbidities, which is an important factor to take into consideration in these elderly patients. Furthermore, patients were picked from different medical departments (including intensive care units) and thus reflects the diversity of the geriatric population approaching a real-life study. In contrast, the present study had some limitations. First, it was a retrospective study with its inherent difficulties in limiting exposure to bias. However, our work is a pilot study on this topic, and further prospective works are needed. Second, the definition of unbalanced DM was based only on recent HbA1c measurement, which may have been influenced by other factors (e.g.,

anemia). It would be interesting to have access to HbA1c measured in the previous year(s) to better characterize glycemic control for each patient, as done in other studies (16,42,43). Finally, the sample size can make the results vulnerable, but the present study is hypothesis-generating, and it allows some positive and interesting results to be found.

To conclude, unbalanced diabetes, defined as an HbA1c >8.5%, is associated with more afebrile presentation of bacteremia in elderly diabetic patients, as well as previous stroke and diagnosis of diabetes during the same hospitalization in our study. Physicians should be aware of this vulnerability and should be encouraged to perform blood culture in case of non-specific signs of infection, including “geriatric syndromes” associated with unexplained inflammatory markers in this population. Special attention should be paid to improve glycemic control in this population. A maximum threshold of 8.5% seems relevant as recommended by most scientific societies.

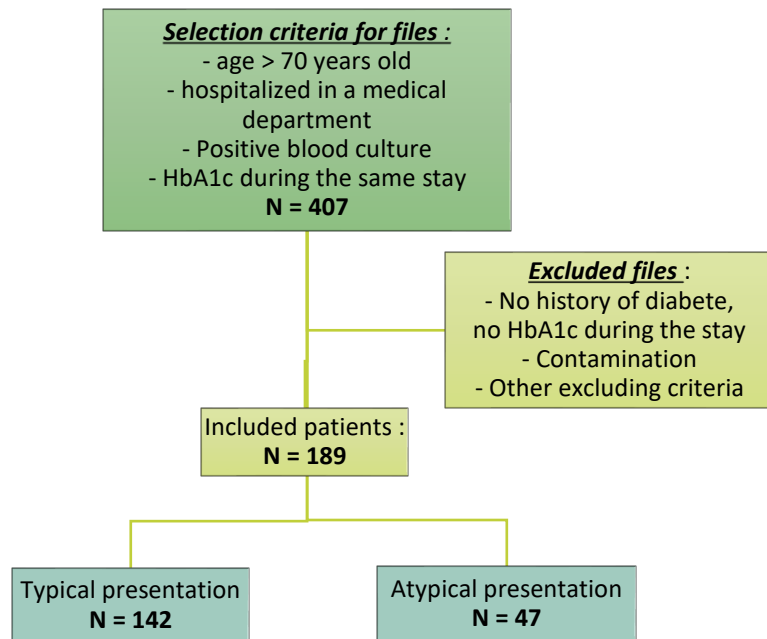


Figure 1 : Flow chart

Table 1. Characteristics of population

Demographics	n	All patients
Age, years	189	79,7 (6,4)
Female sex	189	66 (34,9)
BMI (kg/m ²)	183	28,0 (6,7)
Living place: home	189	172 (91)
ADL total score (/6)	182	4,4 (2)
Comorbidities		
Charlson total score	189	5,4 (2,7)
Congestive heart failure	189	104 (55)
Solid/hematologic malignancy	189	65 (34,4)
Atrial fibrillation	189	67 (35,4)
Cerebrovascular disease	189	44 (23,3)
Chronic renal disease	189	64 (33,9)
Cognitive impairment	189	36 (19)
COPD	189	44 (23,3)
Valvular disease	189	39 (20,6)
Severe hepatopathy	189	13 (6,9)
Number of medications	189	8,2 (3,5)

ADL, activities of daily living; BMI, body mass index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease;
 Quantitative variables are presented as mean (SD) and qualitative variables are presented as n (%)

Tableau 2. Description of diabetes

	n	All patients
Duration $\geq$ 5 years	130	99 (76.5)
Diagnosis during hospitalization	188	18 (9.5)
Treatment		
Insulin	189	72 (38.1)
Oral anti-diabetic drugs	189	102 (54)
Metformin	189	68 (36)
Sulphonylureas/glinides	189	48 (25.4)
Gliptins	189	35 (18.5)
No treatment	189	39 (20.6)
Diabetes control		
Mean hba1c (%)	189	7.7 (1.9)
Minimal glycemia (g/L)	179	0.9 (0.3)
Maximal glycemia (g/L)	180	3.3 (1.1)

Maximal and minimal glycemia collected during the hospitalization for bacteremia. Quantitative variables are presented as mean (SD) and qualitative variables are presented as n (%)

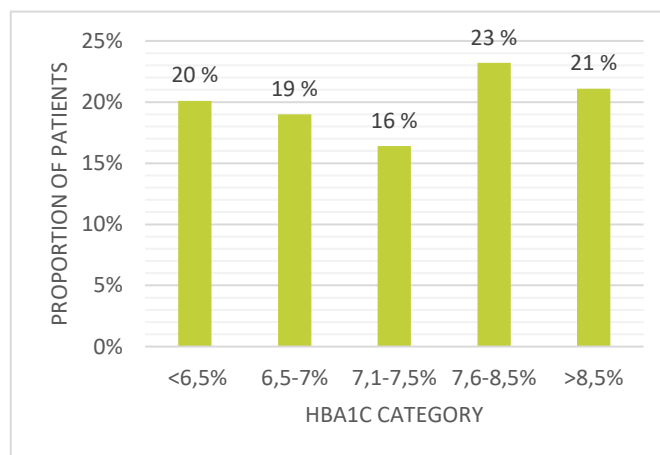
**Figure 2:** *Distribution of patients by HbA1c level*

Table 3. Data related to bacteremia

Clinical features	n	All patients
Atypical presentation	189	47 (24.9)
Temperature at sampling (°C)	189	38.6 (0.8)
Non-specific geriatric syndrome	189	97 (51.3)
Severity	189	72 (38.1)
Biological features		
Hemoglobin (g/dl)	189	11.5 (2.0)
Neutrophil (giga/l)	176	11.7 (0.7)
Lymphocyte (giga/l)	163	0.9 (0.7)
CRP (mg/L) at sampling	167	139.0 (111.5)
GFR CKDEPI (ml/min)	182	53.6 (27.3)
Albumin (g/L)	151	27.8 (6.0)
Microbiological features		
Community acquired	189	84 (44.4)
Nosocomial	189	84 (44.4)
<i>Escherichia coli</i>	189	60 (31.7)
<i>Streptococcus spp</i>	189	41 (21)
<i>Staphylococcus aureus</i>	189	36 (19)
MRB	189	19 (10.1)
<u>Source of bacteremia:</u>		
Known	178	154 (81.5)
Urinary tract	178	61 (32.3)
Digestive tract	178	28 (14.8)
Skin and soft tissue	178	30 (15.9)
Intravascular equipment	177	26 (13.8)
Respiratory tract	178	9 (7.9)
Other	178	5 (2.6)
Unknown	189	34 (18)
Evolution		
Associated endocarditis	188	19 (10.1)
Secondary location(s)	189	25 (10.6)
Length of stay (days)	189	22 (11.6)
In-hospital mortality	189	20.7 (17.7)
<u>Place of discharge</u>		
Regained their living place	189	113 (59.8)
Rehabilitation center	189	43 (22.8)

CRP = C-reactive protein; GFR = glomerular filtration rate by Cockcroft and Gault formula; MRB: Multi-resistant bacteria; spp. species pluralis; Atypical presentation of bacteremia was defined as a body temperature <38.3° at the time of blood collection and during the 24h surrounding. Severity was defined as a hypotension, a septic shock, a quick SOFA score ≥2, or an admission to intensive care unit associated with the bacteremia. Quantitative variables are presented as mean (SD) and qualitative variables are presented as n (%)

Table 4. Factors Associated with Atypical Presentation (Uni- and Multivariate Analyses)

Variable	n	Typical group (n=142)	Atypical group (n=47)	Univariate analysis	Multivariate analysis
				p-value	OR (95%CI)
Demographics:					
Age. Years	189	80.1 ± 6.3	78.6 ± 6.7	0.19	
Female sex	189	51 (35.9)	15 (31.9)	0.62	
Living place: home	189	129 (90.8)	43 (91.5)	0.89	
BMI (kg/m2)	183	27.8 ± 6.1	28.7 ± 8.2	0.43	
ADL total score	182	4.4 ± 2.0	4.3 ± 2.1	0.71	
Comorbidities					
Charlson total score	189	5.3 ± 2.7	5.9 ± 2.9	0.18	
Congestive heart failure	189	73 (51.4)	31 (66)	0.08	
COPD	189	35 (24.6)	9 (20.5)	0.44	
Chronic renal disease	189	47 (33.1)	17 (36.2)	0.70	
Severe hepatopathy	189	11 (7.7)	2 (4.3)	0.52	
Cerebrovascular disease	189	27 (19)	17 (36.2)	0.027	3.09 (1.29 - 7.42)
Cognitive impairment	189	31 (21.8)	5 (10.6)	0.09	
Solid/hematologic malignancy	189	50 (35.2)	15 (31.9)	0.18	
Number of medications	189	8.3 ± 3.6	8.0 ± 3.1	0.69	
Diabetes:					
Duration ≥ 5 years	130	72 (76.6)	26 (72.2)	0.60	
Diagnosis during hospitalization	188	10 (7.1)	8 (17)	0.045	3.16 (1.03 - 9.69)
No treatment	189	28 (19.7)	11 (23.4)	0.59	
Insulin	189	51 (35.9)	21 (44.7)	0.28	
Oral anti-diabetic drugs	189	79 (55.6)	23 (48.9)	0.43	
Metformin	189	52 (36.6)	16 (34)	0.75	
Gliptins	189	28 (19.7)	7 (14.9)	0.46	
Sulphonylureas/glinides	189	35 (24.6)	13 (27.7)	0.75	
Mean hba1c (%)	189	7.5 ± 1.7	8.3 ± 2.2	0.013	
Hba1c >8.5%	189	22 (15.5)	18 (38.3)	<0.001	3.53 (1.46 - 8.53)
Maximal glycemia (g/L)	180	3.2 ± 0.9	3.4 ± 1.4	0.17	
Clinical manifestations:					
Non-specific geriatric syndrome	189	73 (51.4)	24 (51.1)	0.82	
Severity	189	54 (38)	18 (38.3)	0.97	
qSOFA ≥2	179	38 (27.9)	7 (16.3)	0.12	
Potential confounding factors	188	65 (46.1)	22 (46.8)	0.93	
Paracetamol	188	37 (26.2)	11 (23.4)	0.70	
Recent antimicrobial treatment	188	13 (9.2)	7 (14.9)	0.26	
Corticosteroids/NSAID treatment	188	18 (12.8)	4 (8.5)	0.60	
Immunosuppressive drug	188	10 (7.1)	2 (4.3)	0.73	
Biological & microbiological data:					
Neutrophil (giga/l)	176	12.0 ± 7.0	10.8 ± 6.4	0.34	
CRP (mg/L)	167	138.9 ± 114.1	139.6 ± 105.2	0.97	
Escherichia coli	189	44 (31)	16 (34)	0.70	
Staphylococcus aureus	189	28 (19.7)	8 (17)	0.68	
Streptococcus spp	189	27 (19)	14 (29.8)	0.12	
MRB	189	12 (8.5)	7 (14.9)	0.20	
Appropriate antimicrobial treatment	187	106 (75.2)	34 (73.9)	0.86	

Source of bacteremia:

Respiratory tract	189	10 (7.5)	0	0.12
Urinary tract	189	44 (32.8)	17 (38.6)	0.48
Digestive tract	189	19 (14.2)	9 (20.5)	0.32
Skin and soft tissue	189	27 (20.1)	3 (6.8)	0.061
Unknown	189	24 (16.9)	10 (21.3)	0.50
Nosocomial infection	189	65 (45.8)	19 (40.4)	0.52

Evolution

Associated endocarditis	188	12 (8.5)	7 (14.9)	0.21
Secondary location(s)	189	17 (12)	8 (17)	0.31
Length of stay (days)	189	20.2 ± 17.6	22.2 ± 18.1	0.49
In-hospital mortality	189	13 (9.2)	9 (19.1)	0.064

95% CI. 95% confidence interval; ADL. activities of daily living; BMI. body mass index; COPD. chronic obstructive pulmonary disease; CRP. C-reactive protein; MRB: Multi-resistant bacteria; NSAID. nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR. odd ratio; qSOFA. quick Sepsis-related Organ Failure Assessment; spp. species pluralis
Quantitative variables are presented as mean (standard deviation) and qualitative variables are presented as number (%).
Univariate and multivariate analyses determined binary logistic regression. **Bold** = variables included in multivariate analysis

Bibliography

1. Demographic and geographic outline [Internet]. [cité 23 mai 2021]. Disponible sur: <https://diabetesatlas.org/en/sections/demographic-and-geographic-outline.html>
2. Diabète des personnes âgées [Internet]. [cité 15 août 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/diabete-des-personnes-agees>
3. Lipska KJ. Krumholz H. Soones T. Lee SJ. Polypharmacy in the Aging Patient: A Review of Glycemic Control in Older Adults With Type 2 Diabetes. *JAMA*. 8 mars 2016;315(10):1034-45.
4. Hemmingsen B. Lund SS. Gluud C. Vaag A. Almdal T. Hemmingsen C. et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 24 nov 2011;343:d6898.
5. Forbes A. Reducing the Burden of Mortality in Older People With Diabetes: A Review of Current Research. *Front Endocrinol*. 2020;11:133.
6. Fried LP. Tangen CM. Walston J. Newman AB. Hirsch C. Gottdiener J. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. mars 2001;56(3):M146-156.
7. Sinclair AJ. Abdelhafiz A. Dunning T. Izquierdo M. Rodriguez Manas L. Bourdel-Marchasson I. et al. An International Position Statement on the Management of Frailty in Diabetes Mellitus: Summary of Recommendations 2017. *J Frailty Aging*. 2018;7(1):10-20.
8. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 7 juill 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1022476/fr/strategie-medicamenteuse-du-controle-glycemique-du-diabete-de-type-2
9. Référentiels | Société Francophone du Diabète [Internet]. [cité 9 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.sfdiabete.org/recommandations/referentiels>
10. Rajagopalan S. Serious infections in elderly patients with diabetes mellitus. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 avr 2005;40(7):990-6.
11. Carey IM. Critchley JA. DeWilde S. Harris T. Hosking FJ. Cook DG. Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study. *Diabetes Care*. mars 2018;41(3):513-21.
12. Knapp S. Diabetes and infection: is there a link?--A mini-review. *Gerontology*. 2013;59(2):99-104.
13. Stoeckle M. Kaech C. Trampuz A. Zimmerli W. The role of diabetes mellitus in patients with bloodstream infections. *Swiss Med Wkly*. 6 sept 2008;138(35-36):512-9.
14. Pearson-Stuttard J. Blundell S. Harris T. Cook DG. Critchley J. Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. févr 2016;4(2):148-58.
15. Critchley JA. Carey IM. Harris T. DeWilde S. Hosking FJ. Cook DG. Glycemic Control and Risk of Infections Among People With Type 1 or Type 2 Diabetes in a Large Primary Care Cohort Study. *Diabetes Care*. oct 2018;41(10):2127-35.

16. Mor A. Dekkers OM. Nielsen JS. Beck-Nielsen H. Sørensen HT. Thomsen RW. Impact of Glycemic Control on Risk of Infections in Patients With Type 2 Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 15 juill 2017;186(2):227-36.
17. Renko M. Tapanainen P. Tossavainen P. Pokka T. Uhari M. Meta-analysis of the significance of asymptomatic bacteriuria in diabetes. *Diabetes Care*. janv 2011;34(1):230-5.
18. Wester AL. Dunlop O. Melby KK. Dahle UR. Wyller TB. Age-related differences in symptoms. diagnosis and prognosis of bacteremia. *BMC Infect Dis*. 24 juill 2013;13:346.
19. Gavazzi G. Escobar P. Olive F. Couturier P. Franco A. Nosocomial bacteremia in very old patients: predictors of mortality. *Aging Clin Exp Res*. août 2005;17(4):337-42.
20. Hyernard C. Breining A. Duc S. Kobeh D. Dubos M. Prevel R. et al. Atypical Presentation of Bacteremia in Older Patients Is a Risk Factor for Death. *Am J Med*. 1 nov 2019;132(11):1344-1352.e1.
21. Laborde C. Bador J. Hacquin A. Barben J. Putot S. Manckoundia P. et al. Atypical Presentation of Bacteremic Urinary Tract Infection in Older Patients: Frequency and Prognostic Impact. *Diagn Basel Switz*. 15 mars 2021;11(3):523.
22. Horan TC. Andrus M. Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. juin 2008;36(5):309-32.
23. Friedman ND. Kaye KS. Stout JE. McGarry SA. Trivette SL. Briggs JP. et al. Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med*. 19 nov 2002;137(10):791-7.
24. Singer M. Deutschman CS. Seymour CW. Shankar-Hari M. Annane D. Bauer M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23 févr 2016;315(8):801-10.
25. Charlson ME. Pompei P. Ales KL. MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
26. Katz S. Ford AB. Moskowitz RW. Jackson BA. Jaffe MW. STUDIES OF ILLNESS IN THE AGED. THE INDEX OF ADL: A STANDARDIZED MEASURE OF BIOLOGICAL AND PSYCHOSOCIAL FUNCTION. *JAMA*. 21 sept 1963;185:914-9.
27. Levey AS. Stevens LA. Schmid CH. Zhang YL. Castro AF. Feldman HI. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 5 mai 2009;150(9):604-12.
28. van Duin D. Diagnostic challenges and opportunities in older adults with infectious diseases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. avr 2012;54(7):973-8.
29. Hernández C. Fehér C. Soriano A. Marco F. Almela M. Cobos-Trigueros N. et al. Clinical characteristics and outcome of elderly patients with community-onset bacteremia. *J Infect*. févr 2015;70(2):135-43.
30. Székely M. Garai J. Thermoregulation and age. *Handb Clin Neurol*. 2018;156:377-95.

31. Martin GS. Mannino DM. Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med.* janv 2006;34(1):15-21.
32. Scott AR. Bennett T. Macdonald IA. Diabetes mellitus and thermoregulation. *Can J Physiol Pharmacol.* juin 1987;65(6):1365-76.
33. Stegenga ME. van der Crabben SN. Blümer RME. Levi M. Meijers JCM. Serlie MJ. et al. Hyperglycemia enhances coagulation and reduces neutrophil degranulation. whereas hyperinsulinemia inhibits fibrinolysis during human endotoxemia. *Blood.* 1 juill 2008;112(1):82-9.
34. Stegenga ME. van der Crabben SN. Dessing MC. Pater JM. van den Pangaart PS. de Vos AF. et al. Effect of acute hyperglycaemia and/or hyperinsulinaemia on proinflammatory gene expression. cytokine production and neutrophil function in humans. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* févr 2008;25(2):157-64.
35. Jafar N. Edriss H. Nugent K. The Effect of Short-Term Hyperglycemia on the Innate Immune System. *Am J Med Sci.* févr 2016;351(2):201-11.
36. Gleckman R. Hibert D. Afebrile bacteremia. A phenomenon in geriatric patients. *JAMA.* 24 sept 1982;248(12):1478-81.
37. Yo C-H. Lee M-TG. Hsein Y-C. Lee C-C. National Taiwan University Hospital Health Outcome and Economics Research Group. Risk factors and outcomes of afebrile bacteremia patients in an emergency department. *Diagn Microbiol Infect Dis.* déc 2016;86(4):455-9.
38. Rawshani A. Rawshani A. Franzén S. Eliasson B. Svensson A-M. Miftaraj M. et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 13 avr 2017;376(15):1407-18.
39. Gowda R. Jaffa M. Badjatia N. Thermoregulation in brain injury. *Handb Clin Neurol.* 2018;157:789-97.
40. Alfieri FM. Massaro AR. Filippo TR. Portes LA. Battistella LR. Evaluation of body temperature in individuals with stroke. *NeuroRehabilitation.* 2017;40(1):119-28.
41. Huang C-H. Tsai J-S. Chen I-W. Hsu BR-S. Huang M-J. Huang Y-Y. Risk factors for in-hospital mortality in patients with type 2 diabetes complicated by community-acquired *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi.* oct 2015;114(10):916-22.
42. Doucet J. Verny C. Balkau B. Scheen AJ. Bauduceau B. Haemoglobin A1c and 5-year all-cause mortality in French type 2 diabetic patients aged 70 years and older: The GERODIAB observational cohort. *Diabetes Metab.* 1 déc 2018;44(6):465-72.
43. Ghouse J. Isaksen JL. Skov MW. Lind B. Svendsen JH. Kanter JK. et al. Effect of diabetes duration on the relationship between glycaemic control and risk of death in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* févr 2020;22(2):231-42.

Conclusion

Cette étude est la première, à notre connaissance, à étudier les facteurs de risque de présentation clinique atypique des bactériémies chez les patients âgés diabétiques. Elle confirme qu'un diabète déséquilibré, défini dans notre cas par une HbA1c > 8.5%, est associé à l'absence de fièvre dans les bactériémies des sujets âgés diabétiques. Le diagnostic de diabète porté au cours du même séjour hospitalier et l'antécédant d'AVC sont également des facteurs de risque d'atypie sémiologique. Différents mécanismes comprenant des troubles de la thermorégulation, une atteinte du système immunitaire innée et adaptatif pourraient être à l'origine de cette association. Les médecins, en pratique clinique, doivent être conscients de cette vulnérabilité chez les patients âgés diabétiques, et doivent être encouragés à prélever des hémocultures en cas de signe non spécifique d'infection, de syndrome gériatrique associé à un syndrome inflammatoire biologique inexpliqué.

Les patients diabétiques âgés ayant une présentation atypique de bactériémie ont tendance à mourir davantage. D'autres études à plus grande échelle sont nécessaires pour préciser ce risque.

Une proportion importante de patients n'était pas dans les objectifs d'HbA1c recommandés pour leur âge et leur statut fonctionnel. Un intérêt particulier doit être porté à l'amélioration du contrôle glycémique dans cette population. Un seuil maximal de 8.5% semble pertinent comme recommandé par la plupart des sociétés savantes.

Serment d'Hippocrate

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

Mon premier souci sera de rétablir. 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 leurs conséquences.

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

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

Admise dans l'intimité des personnes. je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçue à l'intérieur des maisons. je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances.

Je ne prolongerai pas abusivement les agonies.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

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

Titre de Thèse : Déséquilibre glycémique chez les patients âgés diabétiques et risque de bactériémie sans fièvre

RESUME

Le diabète est un facteur de risque d'infection et de décès associé aux infections. L'équilibre glycémique semble être un facteur clé sous-jacent. Chez le patient âgé, le diabète est un facteur de risque de présentation clinique atypique des bactériémies (sans fièvre, frissons ou hypotension). L'objectif principal de cette étude était de déterminer si le mauvais équilibre glycémique chronique, caractérisé par une HbA1c > 8.5 %, était un facteur de risque de bactériémie sans fièvre chez les patients diabétiques de plus de 70ans. Cent quatre-vingt-neuf patients (âge moyen 79.7± 6.4 ans) ont été inclus de façon rétrospective au CHU de Bordeaux et de Nantes. 25% (n=47) n'ont pas présenté de fièvre au moment de l'hémoculture, et ont été définie comme atypique. En analyse multivariée, les facteurs associés à une présentation clinique atypique étaient, une HbA1c > 8.5% (OR 3.53 (IC95% 1.46 - 8.53)), l'antécédant d'AVC (OR 3.09 (IC95% 1.29 - 7.42)), le diagnostic de diabète porté pendant la même hospitalisation (OR 3.16 (IC95% 1.03 - 9.69)). Cette étude est la première à faire le lien entre le déséquilibre glycémique chronique et l'atypie sémiologique lors d'une bactériémie chez les sujets âgés diabétiques. Des hémocultures doivent être envisagées sans délai en cas de syndrome inflammatoire biologique inexpliqué. Un meilleur contrôle glycémique avec une HbA1c <8.5 % serait souhaitable dans cette population.

MOTS-CLES

Atypie sémiologique, bactériémie, diabète, fièvre, gériatrie, personnes âgées