

Effet indésirable inhabituel

Candidémie sous inhibiteur du SGLT2

Christian Bischof^{a,b}, médecin diplômé; Prof. Dr méd. Andreas Werner Jehle^{b,c,d}; PD Dr méd. Stefan Zimmerli^e; Prof. Dr méd. Rami Sommerstein^{a,d,e}

^a Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene, Hirslanden Zentralschweiz, Luzern; ^b Klinik für Innere Medizin, Hirslanden Klinik St. Anna, Luzern; ^c Klinik für Transplantationsimmunologie und Nephrologie, Universitätsspital Basel, Basel; ^d Fakultät für Medizin und Gesundheitswissenschaften, Universität Luzern, Luzern; ^e Universitätsklinik für Infektiologie, Universitätsspital Bern, Bern

Contexte

Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2), une nouvelle classe d'anti-diabétiques de plus en plus utilisée, agissent en inhibant la réabsorption du glucose dépendante du sodium dans le tubule rénal proximal. Il en résulte une excrétion accrue de glucose dans l'urine. L'effet néphro- et cardioprotecteur est contrebalancé par des effets indésirables dus à la glycosurie accrue. Ainsi, les inhibiteurs du SGLT2 augmentent le risque de mycoses génitales, parfois compliquées.

Présentation du cas Anamnèse

Un patient de 72 ans s'est présenté aux urgences en raison d'une présyncope après une miction avec présence de sang dans les urines. Suite à des brûlures mictionnelles avec un jet urinaire affaibli, il avait été examiné onze jours auparavant par un urologue. L'échographie avait révélé un volume prostatique augmenté de 60 ml, avec un volume d'urine résiduelle de 215 ml sans ectasie des voies urinaires. Après la pose du diagnostic d'hyperplasie de la prostate, il s'est vu prescrire de la tamsulosine, ce qui a amélioré la miction. Le patient nous a également signalé une perte d'appétit, avec une perte de poids de 10 kg, soit 15% de son poids corporel, au cours des six derniers mois.

Ses antécédents médicaux pertinents incluaient un diabète de type 2 (DT2) insulino-dépendant, une maladie coronarienne et un tabagisme (50 paquets-années). À son admission, le patient prenait de l'insuline à longue durée d'action, de la metformine, de l'empagliflozine (inhibiteur du SGLT2) initiée huit mois auparavant, de l'acide acétylsalicylique et de la tamsulosine.

Examen clinique et résultats

Sur le plan clinique, le patient était fébrile (température 38,1 °C, pression artérielle 104/66 mm Hg,

fréquence cardiaque 91/min, saturation en oxygène [SO₂] 92%), avec un examen physique sans particularité. L'inspection génitale a montré que le patient était circoncis, le toucher rectal était indolore. Le test COVID était négatif et la radiographie du thorax était normale. Les analyses sanguines ont révélé une leucocytose de 16,2 G/l, une protéine C réactive (CRP) de 19,6 mg/l et une valeur élevée d'antigène spécifique de la prostate (PSA) de 7,01 µg/l (valeur normale <4 µg/l).

En raison d'un volume d'urine résiduelle important de 400 ml avec possiblement des caillots sanguins dans la vessie, une sonde transurétrale à demeure a été posée (fig. 1).

Une leucocyturie (66 leucocytes/champ), une hématurie (12 érythrocytes/champ), une glycosurie (+++) et des levures ont été détectées dans le sédiment urinaire. La culture d'urine a montré une croissance de *Candida glabrata* avec

106 UFC/ml (unités formant colonie par ml) (fig. 2).

Candida glabrata a également été détectée dans les deux paires d'hémocultures (aérobie et anaérobie, «time-to-positivity» 25–56 heures). Le test de résistance a montré une concentration minimale inhibitrice de 0,03 µg/ml pour l'anidulafungine. La sérologie a révélé une valeur limite de bêta-D-glucane de 4,0 pg/ml (valeur normale: <2,5 pg/ml), le dépistage du virus de l'immunodéficience humaine 1/2 s'est révélé négatif.

Diagnostic

Nous avons donc posé le diagnostic de candidémie à *Candida glabrata* communautaire. Face à une candidurie concomitante, nous avons évoqué une infection urogénitale ascendante comme source possible de la candidémie. Une prostatite a été envisagée comme diagnostic



Figure 1: Échographie de la vessie, coupe transversale du bas-ventre: volume d'urine résiduelle important (400 ml) avec mise en évidence d'une zone hyperéchogène dans la lumière, compatible avec des caillots sanguins.

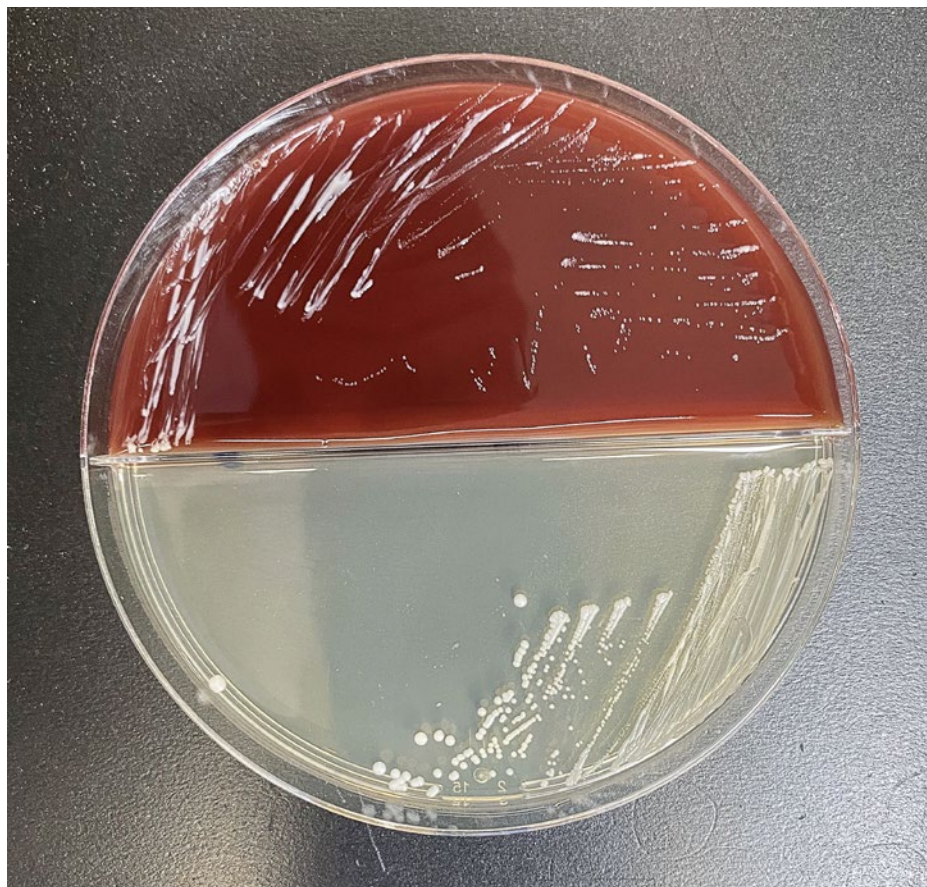


Figure 2: Culture fongique; boîte de Petri avec milieu chromogène (transparent) et gélose Columbia CNA avec 5% de sang de mouton) (rouge). Détection de *Candida glabrata* (matériel provenant d'un autre patient; source de l'image: Bioanalytica AG Luzern).

différentiel. Il n'était toutefois pas clair pourquoi une infection fongique invasive s'était produite, ce qui est rare chez les personnes immuno-compétentes. Par souci d'exhaustivité, il convient également de mentionner que le patient a nie toute auto-manipulation de l'urètre.

Traitement et évolution

Nous avons initié un traitement antifongique par anidulafungine 200 mg par voie intraveineuse en dose de charge unique, suivie de 100 mg par voie intraveineuse une fois par jour. L'empagliflozine a été interrompue. L'évolution clinique et biologique a alors été réjouissante, avec une disparition rapide de la fièvre et une régression des valeurs inflammatoires. Les cultures de sang et d'urine prélevées par la suite sont restées négatives.

Nous avons recherché d'une part d'autres portes d'entrée possibles de l'infection fongique, d'autre part des maladies sous-jacentes induisant une immunosuppression, notamment compte tenu de la perte d'appétit et de poids. Il n'y avait aucun indice clinique en faveur d'une endophthalmie comme complication de la candidémie. Il n'y avait pas lieu de s'attendre à une candidose disséminée chronique chez un patient non neutropénique.

L'échographie abdominale et la tomodensitométrie (TDM) du thorax et de l'abdomen ont

révélé une prostate hypertrophiée sans autres anomalies, des reins normaux et des voies urinaires de calibre normal, sans concrétions ni autres pathologies; le foie et la rate étaient sans particularités. L'échocardiographie transthoracique, qui offrait de bonnes conditions d'éva-

luation, n'a pas révélé de végétation valvulaire. La consultation oto-rhino-laryngologique n'a pas fait apparaître d'anomalie notable. Une œsophago-gastro-duodénoscopie a montré une légère œsophagite de reflux; à l'iléo-coloscopie, une pandiverticulose à prédominance sigmoïdienne a été décrite, avec une coloscopie au demeurant normale. Enfin, une imagerie par résonance magnétique (IRM) de la prostate a été réalisée, décrivant une hyperplasie bénigne de la prostate sans lésions suspectes ni nécroses (fig. 3).

Le traitement intraveineux par anidulafungine a été arrêté après 14 jours et le patient a pu rentrer chez lui en bon état général. Dans le cadre d'une consultation ambulatoire d'infectiologie, le patient a également signalé une augmentation de l'appétit et du poids plusieurs semaines après l'arrêt du traitement antifongique. La prise de poids peut aussi être due à l'arrêt du traitement par l'empagliflozine, car les inhibiteurs du SGLT2 favorisent la perte de poids en raison de la glycosurie. La numération leucocytaire et la CRP s'étaient normalisées. Lors d'un contrôle urologique, le patient a en outre fait état d'une miction tout à fait satisfaisante.

Discussion

Nous avons traité un patient présentant une candidurie et une candidémie communautaires avec mise en évidence de *Candida glabrata*. En résumé, nous considérons que la candidémie était due à une infection urogénitale ascendante dans le cadre d'une constellation à risque associant DT2, trouble mictionnel obstructif et glycosurie sous inhibition du SGLT2. Les investigations n'ont pas révélé d'autres portes d'entrée, ni de colonisations secondaires, ni d'indices

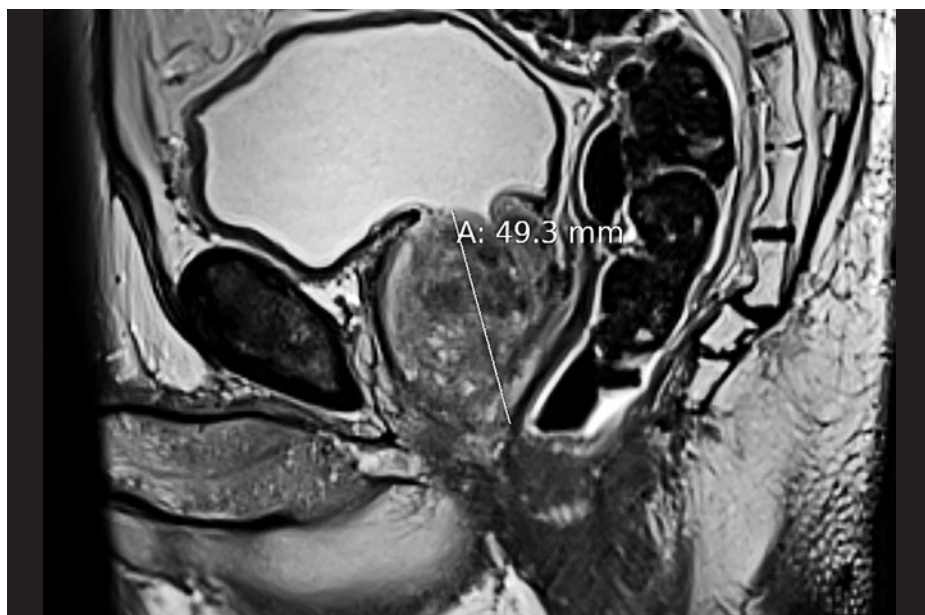


Figure 3: Imagerie par résonance magnétique de la prostate; coupe sagittale: mise en évidence d'une hyperplasie bénigne de la prostate sans lésions suspectes ou nécroses.

d'immunodéficience. En consultant la littérature, il apparaît que notre cas est exceptionnel.

Les sujets atteints de DT2 ont un risque accru de mycose génitale. Une étude de cohorte a décrit un risque relatif de vaginite de 1,81 (intervalle de confiance à 95% [IC 95%] 1,64–2,00) chez les femmes et de balanite de 2,85 (IC 95% 2,39–3,39) chez les hommes atteints de DT2 [1]. Le risque s'accroît encore sous traitement par inhibiteurs du SGLT2. Plusieurs articles de revue et méta-analyses ont montré que le risque d'infections fongiques de l'appareil génital était jusqu'à 6 fois plus élevé chez les personnes atteintes de DT2 sous inhibiteurs du SGLT2 par rapport au placebo [2–4]. Le fait que les hommes circoncis fassent partie du groupe présentant le risque le plus faible témoigne de l'efficacité des mesures d'hygiène préventives lors de la miction (rétraction du prépuce et nettoyage et séchage du gland chez les hommes, nettoyage du vagin vers l'anus chez les femmes) [5].

La candidurie est souvent l'expression d'une colonisation ou d'une contamination asymptomatique [6]. La prévalence des candiduries communautaires varie en fonction des caractéristiques des patientes et patients. Une étude transversale portant sur 100 000 échantillons d'urine de la population générale a montré que 0,1% des échantillons d'urine reçus en ambulatorio étaient colonisés par *Candida* spp. [7]. Dans une petite étude transversale, l'urine de 400 personnes atteintes de DT2 a été analysée. Une croissance de *Candida* spp. a été détectée dans 10% de toutes les cultures d'urine. Parmi ces personnes, 55% avaient une glycosurie [8]. Un cas rapporté dans la littérature portant sur un patient atteint de DT2 associe la prise d'empagliflozine à la survenue d'une cystite hémorragique avec détection de *Candida glabrata* [9]. Avec une excrétion non significative des échinocandines dans l'urine, il est remarquable que dans notre cas, le traitement par anidulafungine ait entraîné une négativation de la culture d'urine, avec des troubles urogénitaux régressifs. La concentration urinaire d'anidulafungine est <0,1% de la concentration plasmatique d'anidulafungine [10].

Si la candidurie s'accompagne d'une candidémie, il faut penser à deux mécanismes dans le cadre du diagnostic différentiel: premièrement, à une source extrarénale de *Candida* spp. avec une dissémination secondaire dans le système rénal; deuxièmement, à une infection urogénitale ascendante [6, 11]. Pour cette dernière, il existe relativement peu de données épidémiologiques. Dans une étude de cohorte, 20,8% des candidémies de personnes hospitalisées étaient d'origine urogénitale. *Candida glabrata* était l'espèce la plus fréquemment retrouvée dans les cultures. Il est intéressant de noter que ces personnes ne présentaient pas les facteurs

de risque généraux de candidémies (tels qu'antibiothérapie à large spectre, cathéter veineux central, neutropénie), mais avaient une rétention urinaire, un reflux vésico-urétéral et/ou un cathéter urinaire transurétral [12].

Les données relatives aux candidémies communautaires d'origine urogénitale sont encore plus rares. Dans la même étude, il s'est avéré que tous les cas où *Candida glabrata* avait été détecté présentaient des anomalies préexistantes du tractus urinaire (telles que concrétions, abcès ou parties nécrosées de la prostate). Il en va de même dans un article sur deux cas de candidémies communautaires chez des personnes atteintes de DT2 sous empagliflozine. Ici aussi, les deux patients présentaient des anomalies sous-jacentes du tractus urogénital: un calcul rénal obstructif et un abcès de la prostate d'une part, un diverticule vésical et une balanite xérotique oblitérante avec une sténose urétérale nécessitant une dilatation d'autre part [13].

Dans ce contexte, notre cas de candidémie communautaire avec une source urogénitale, sans signe d'anomalies anatomopathologiques pertinentes du tractus urogénital, semble exceptionnel. Ainsi, il faut partir du principe qu'une combinaison de DT2, de trouble mictionnel obstructif lié à une hyperplasie de la prostate et de glycosurie sous inhibiteur du SGLT2 a entraîné le développement d'une candidémie à *Candida glabrata*. Il reste à voir si l'incidence de tels cas augmentera avec l'utilisation croissante des inhibiteurs du SGLT2.

L'essentiel pour la pratique

- Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) augmentent le risque de mycoses génitales, qui peuvent être prévenues par des mesures d'hygiène simples.
- En cas d'anomalies urogénitales préexistantes, ils peuvent favoriser les infections urinaires ascendantes, allant jusqu'à la candidémie.
- Notre cas montre que sous inhibiteurs du SGLT2, même un trouble mictionnel obstructif peut être associé à une candidémie.

Correspondance

Christian Bischof
Allgemeine Innere Medizin
Spital Nidwalden
Ennetmooserstrasse 19
CH-6370 Stans
[christian.bischof\[at\]spital-nidwalden.ch](mailto:christian.bischof[at]spital-nidwalden.ch)

Remerciements

Nous remercions Bioanalytica AG, Lucerne, pour les images microbiologiques, l'Institut de radiologie et de médecine nucléaire de la clinique Hirslanden St. Anna, Lucerne, pour les images radiologiques et le patient de nous avoir donné la possibilité de publier son cas.

Ethics Statement

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Conflict of Interest Statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

- 1 Hirji I, Andersson SW, Guo Z, Hammar N, Gomez-Camminero A. Incidence of genital infection among patients with type 2 diabetes in the UK General Practice Research Database. *J Diabetes Complications*. 2012;26(6):501–5.
- 2 Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, Grøndahl MF, Christensen MB, Knop FK, Vilsbøll T. Benefits and harms of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166125.
- 3 Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(8):783–94.
- 4 Qiu M, Ding LL, Zhang M, Zhou HR. Safety of four SGLT2 inhibitors in three chronic diseases: a meta-analysis of large randomized trials of SGLT2 inhibitors. *Diab Vasc Dis Res*. 2021;18(2):14791641211011016.
- 5 Engelhardt K, Ferguson M, Rosselli JL. Prevention and management of genital mycotic infections in the setting of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Ann Pharmacother*. 2021;55(4):543–8.
- 6 Odabasi Z, Mert A. *Candida* urinary tract infections in adults. *World J Urol*. 2020;38(11):2699–707.
- 7 Colodner R, Nuri Y, Chazan B, Raz R. Community-acquired and hospital-acquired candiduria: comparison of prevalence and clinical characteristics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27(4):301–5.
- 8 Esmailzadeh A, Zarrinfar H, Fata A, Sen T. High prevalence of candiduria due to non-albicans *Candida* species among diabetic patients: a matter of concern? *J Clin Lab Anal*. 2018;32(4):e22343.
- 9 Tran L, Thomas M, Harvey J, Sampath R, Rose R. 1700. A rare case of *Candida glabrata* hemorrhagic cystitis with empagliflozin use. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(Suppl2):S622–3.
- 10 Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet*. 2003;362(9390):1142–51.
- 11 Fisher JF, Kavanagh K, Sobel JD, Kauffman CA, Newman CA. *Candida* urinary tract infection: pathogenesis. *Clin Infect Dis*. 2011;52(Suppl6):S437–51.
- 12 Elbaz M, Chikly A, Meilik R, Ben-Ami R. Frequency and clinical features of *Candida* bloodstream infection originating in the urinary tract. *J Fungi (Basel)*. 2022;8(2):123.
- 13 Bartolo C, Hall V, Friedman ND, Lanyon C, Fuller A, Morrissey CO, Athan E. Bittersweet: infective complications of drug-induced glycosuria in patients with diabetes mellitus on SGLT2-inhibitors: two case reports. *BMC Infect Dis*. 2021;21:284.



Christian Bischof, médecin diplômé
Klinik für Innere Medizin,
Hirslanden Klinik St. Anna, Luzern