



Bulletin d'Information des Régions Grand-Est et Bourgogne/Franche-Comté

Dans ce Numéro :

Alertes des Autorités de Santé	2
Médicaments et risque de syndrome sérotoninergique	4
Incompatibilités physico-chimiques des médicaments injectables	6
Attention au risque de Gangrène de Fournier sous Gliflozine !	8

Bonne Année

Echos de Pharmacovigilance n°47

Janvier 2025

Chers lecteurs,

Depuis le 11 décembre 2024, les conditions de délivrance des vasoconstricteurs oraux à base de pseudoéphédrine, utilisés pour soulager les symptômes du rhume, ont enfin changé. En effet, la présentation d'une ordonnance est désormais obligatoire pour se procurer ces médicaments. Cette mesure, qui fait suite à une enquête, menée par le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Toulouse, était réclamée depuis plus de 20 ans par les experts du Réseau Français des CRPV ! En pratique, au vu de l'ensemble des éléments disponibles à ce jour, leur balance bénéfiques/risques est défavorable et ils ne doivent plus être utilisés.

Autre élément important, en fin d'année 2024, l'étude IATROSTAT-ECO a été publiée. Le nom de cette étude vous dit quelque chose ? Normal, elle fait suite à l'étude IATROSTAT réalisée en 2018 dont l'objectif principal était d'estimer l'incidence des hospitalisations dues à un effet indésirable médicamenteux (EIM) en France (Cf. Echos de Pharmacovigilance n° 37, juillet 2022). Cette fois-ci, avec IATROSTAT-ECO, l'objectif principal était d'évaluer rétrospectivement le fardeau économique de ces hospitalisations, à partir des données recueillies en 2018. Les objectifs secondaires étaient d'extrapoler les résultats à l'échelle nationale et d'identifier les facteurs explicatifs. Ainsi sur la base des tarifs 2018, le coût moyen d'un patient hospitalisé pour un EIM était estimé à 5 208 € et 5 974 € en appliquant les tarifs 2023. A l'échelle nationale, le coût annuel des hospitalisations pour EIM a été estimé à plus de 1.3 milliard d'euros, dont environ 155 millions d'euros concernant des effets évitables.

Ces 2 actualités récentes illustrent bien le rôle des CRPV comme structures d'appui dans la prévention de la iatrogénie médicamenteuse, à travers leurs missions d'identification et d'analyse des EIM mais aussi d'information. C'est dans ce contexte que nous vous proposons chaque trimestre ces bulletins d'information. Vous trouverez d'ailleurs dans celui-ci une rubrique concernant les incompatibilités physicochimiques des traitements par voie intraveineuse, une revue des médicaments inducteurs de syndrome sérotoninergique ainsi qu'un cas clinique de gangrène de Fournier sous Forxiga®, sans oublier une synthèse des alertes de l'ANSM à ne pas rater.

Nous vous souhaitons une bonne lecture et meilleurs vœux pour l'année 2025 !

CRPV de Besançon

1.Laroche ML et al. Economic burden of hospital admissions for adverse drug reactions in France : the IATROSTAT-ECO study. Br J Clin Pharmacol. 2024 ; 1-12. Doi: 10.1111/bcp.16266.

Le Centre de Pharmacovigilance de votre territoire d'intervention (correspondant aux anciennes régions) :

- répond à vos questions sur le médicament (prescription, interaction, effet indésirable, population à risque, grossesse, allaitement...),
- recueille et expertise les suspicions d'effet indésirable médicamenteux.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse ainsi que les effets indésirables liés à une exposition professionnelle doivent être notifiés à votre CRPV.

Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance.



Alertes

Trandolapril : conduite à tenir dans un contexte de rappel de lots et de tensions d'approvisionnement

Dans un contexte de tensions d'approvisionnement, accentué par le rappel de certains lots des spécialités trandolapril 2 et 4 mg des laboratoires Biogaran et Viatrix Santé en raison d'une hétérogénéité de teneur en principe actif, ces derniers, en accord avec l'ANSM (agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), ont communiqué les informations suivantes :

- Compte tenu des stocks limités, Odrik® et les spécialités dosées à 0,5 mg (non concernés par le défaut qualité) doivent être réservés aux patients déjà traités en post-infarctus du myocarde avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire (FEVG) réduite susceptibles de moins bien tolérer un changement de traitement.

- Il est important que les patients n'arrêtent pas d'eux-mêmes leur traitement sans avis médical. En effet, la probabilité de survenue d'un effet indésirable en lien avec ce défaut qualité est très faible par rapport au risque d'arrêt brutal du traitement.

- Pour les pharmaciens : contacter les patients traités par trandolapril pour les inviter à consulter le prescripteur sans attendre le prochain renouvellement d'ordonnance, afin qu'un traitement adapté à leur pathologie leur soit prescrit.

- Pour les médecins :

* Ne pas initier de nouveau traitement par trandolapril et privilégier les alternatives thérapeutiques existantes.

* Pour les patients déjà traités :

- Pour une hypertension artérielle : prescrire une alternative (autre inhibiteur du système rénine-angiotensine) et programmer une visite de suivi dans un délai raisonnable après le changement de traitement pour contrôler l'efficacité et la tolérance du nouveau traitement.
- En post-infarctus du myocarde avec insuffisance cardiaque à FEVG réduite : privilégier la prescription d'Odrik® et de trandolapril 0,5 mg. A défaut, un autre inhibiteur de l'enzyme de conversion peut être prescrit (ramipril ou captopril).

* Dans tous les cas, il est recommandé de revoir les patients sans attendre la date du prochain renouvellement afin d'assurer une continuité de traitement et un suivi adapté.

Caspofungine : ne pas utiliser de membrane dérivée du polyacrylonitrile chez les patients en soins intensifs sous hémofiltration

L'ANSM, en lien avec la société française d'anesthésie et de réanimation, demande aux anesthésistes-réanimateurs de ne pas utiliser des membranes dérivées du polyacrylonitrile chez les patients en soins intensifs sous hémofiltration et recevant un traitement par caspofungine.

Cette recommandation fait suite à l'analyse de plusieurs signalements de suspicion d'inefficacité de la caspofungine utilisée dans ces conditions pour une infection à Candida, dont quatre décès.

De plus, des travaux expérimentaux suggèrent une séquestration importante de cet antifongique par les membranes dérivées du polyacrylonitrile. Ces travaux, encore en cours, montrent aussi que cette séquestration persiste même après augmentation des doses, et que le traitement n'a donc pas d'effet.

Le risque pour le patient est une aggravation de l'infection pouvant conduire au décès. Il est recommandé d'utiliser chez ces patients une autre membrane d'épuration extra-rénale, ou un autre médicament antifongique si la levure y est sensible et selon les recommandations en vigueur.

Pour rappel, les recommandations internationales dans la prise en charge des adultes atteints de sepsis ou de choc septique préconisent d'optimiser les stratégies de dosage des antimicrobiens sur la base des principes pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD) reconnus et les propriétés spécifiques des médicaments. Il est également important de se référer à la notice d'utilisation de la membrane concernée.

Médicaments à base de 5-fluorouracile (IV) : en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère, le test de dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) par mesure des taux sanguins d'uracile doit être interprété avec prudence

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère, les taux sanguins d'uracile utilisés pour le test de dépistage par phénotypage d'un déficit en DPD doivent être interprétés avec prudence.

Une altération de la fonction rénale est susceptible d'entraîner une augmentation des taux sanguins d'uracile. Par conséquent, il existe un risque accru de diagnostic erroné du déficit en DPD, ce qui peut entraîner un sous-dosage en 5-fluorouracile et conduire à une réduction de l'efficacité du traitement.

Suite des Alertes...



Tramadol, codéine et dihydrocodéine devront être prescrits sur une ordonnance sécurisée dès le 1er mars 2025

Devant l'absence de réduction suffisante du mésusage des médicaments contenant du tramadol, de la codéine ou de la dihydrocodéine malgré plusieurs mesures mises en place (prescription obligatoire de la codéine, réduction de la durée de prescription du tramadol, commercialisation de boîtes plus petites, courriers aux prescripteurs concernant le risque de mésusage), l'ANSM a décidé d'appliquer les mesures suivantes à compter du 1er mars 2025 :

- Les médicaments contenant du tramadol, de la dihydrocodéine ou de la codéine, seuls ou en association à d'autres substances (paracétamol, ibuprofène...), seront dispensés uniquement sur présentation d'une ordonnance sécurisée. Le prescripteur devra y avoir inscrit en toutes lettres le dosage, la posologie et la durée de traitement ;
- La durée maximale de prescription de la codéine et de la dihydrocodéine sera réduite à 12 semaines (trois mois) pour être alignée sur la durée maximale de prescription du tramadol. Au-delà, la poursuite d'un traitement nécessitera une nouvelle ordonnance.

Rhume : ordonnance obligatoire pour toute dispensation de médicament à base de pseudoéphédrine

L'ANSM fait évoluer les conditions de dispensation des vasoconstricteurs oraux contenant de la pseudoéphédrine utilisés pour soulager les symptômes du rhume. Depuis le 11 décembre 2024, une ordonnance doit obligatoirement être présentée lors de la délivrance de ces traitements. Il s'agit notamment des spécialités Actifed Rhume®, Dolirhume®, Humex Rhume®, Nurofen Rhume®, Rhinadvil Rhume® (liste complète des spécialités disponible sur le site de l'ANSM). L'ANSM maintient par ailleurs sa recommandation précédente de ne pas utiliser ces médicaments dans le traitement des symptômes du rhume. En effet, une enquête de pharmacovigilance, débutée en 2001 et menée par le CRPV de Toulouse, a identifié la survenue d'effets indésirables vasculaires graves tels que des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux ischémiques, liés à leur action pharmacologique qui peut s'exercer au-delà de la muqueuse nasale.

Les premières mesures de l'ANSM avaient rendu obligatoire la prescription des formes nasales et modifié l'information sur la notice des médicaments. Mais malgré les mesures de minimisation du risque mises en place (mise à jour des informations sur les médicaments, communication, interdiction de la publicité, fiches de bon usage), ces médicaments restaient largement utilisés sans respect des conditions d'utilisation, et banalisés.

Acétate de médroxyprogestérone en suspension injectable (Depo Prodasone®) : risque de méningiome et mesures de réduction du risque

Le risque de développer un méningiome est augmenté avec l'utilisation de fortes doses d'acétate de médroxyprogestérone, principalement lors d'une exposition prolongée.

En cas de traitement par Depo Prodasone® (injectable indiqué en oncologie) :

- Si un méningiome est diagnostiqué, la nécessité de poursuivre le traitement doit être soigneusement réévaluée, au cas par cas, en tenant compte des bénéfices et des risques individuels
- Les patientes doivent être surveillées pour détecter les signes et symptômes de méningiome conformément à la pratique clinique.

Médicaments et risque de syndrome sérotonnergique

Les médicaments augmentant la transmission sérotonnergique peuvent entraîner un syndrome sérotonnergique (SS).

Le SS, rare et souvent sous-diagnostiqué, doit être détecté et anticipé en raison de ses conséquences parfois sévères voire fatales.

Le SS est la résultante d'une augmentation du taux de sérotonine intrasynaptique, entraînant une hyperstimulation des récepteurs à la sérotonine. Cet état d'hypersérotonnergisme peut apparaître après une prise concomitante ou une dose élevée de médicaments susceptibles d'augmenter la neurotransmission sérotonnergique.

Le risque de survenue et la sévérité du SS sont dépendants de la dose et du degré d'élévation du taux de sérotonine. De nombreux médicaments et drogues sont associés à l'apparition d'un SS via différents mécanismes : augmentation de la libération de sérotonine, augmentation de sa synthèse, inhibition de sa recapture, inhibition de son métabolisme, stimulation des récepteurs de la sérotonine, augmentation de la sensibilité des récepteurs postsynaptiques.

Le SS s'exprime par une triade de symptômes :

- Manifestations neuromusculaires : tremblements, hyper-reflexie, troubles de la coordination, myoclonie, majoration du tonus musculaire ;
- Manifestations neurovégétatives : mydriase, hypersudation, tachycardie, hyperthermie, tachypnée, frissons, diarrhée ;
- Manifestations cognito-comportementales : agitation, confusion, délire, hallucination, anxiété, désorientation, état comateux.

Le SS est souvent un diagnostic d'exclusion. Les étiologies infectieuses, métaboliques, neurologiques doivent être explorées en première intention selon la présentation clinique. Il faut également éliminer, le syndrome anticholinergique, le syndrome malin des neuroleptiques, l'hyperthermie maligne induite par les anesthésiques gazeux.

Les symptômes surviennent de façon brutale et majoritairement dans les 24 heures suivant l'introduction, l'augmentation de la dose ou l'addition de médicaments sérotonnergiques. Toutefois, dans certains cas, le délai peut être plus court, de l'ordre de 6h.

L'arrêt du médicament incriminé permet de faire régresser le SS en 24 heures. En cas de médicaments à demi-vie longue ou de métabolites actifs, le SS peut se prolonger.

Selon la gravité, une hydratation, une oxygénothérapie, ou des benzodiazépines peuvent réduire les myoclonies, l'agitation et la rigidité musculaire.

Récemment, une étude sur le risque de SS iatrogène a été publiée et relayée par des CRPV du RFCRPV via leur bulletins¹. L'équipe de Elli C. et al ont analysé 8 997 observations enregistrées dans la base américaine de pharmacovigilance gérée par la FDA (FAERS) entre 2002 et 2022. Les 2 classes thérapeutiques associées au risque le plus important sont les inhibiteurs de monoamine oxydase : IMAO (ROR 46 ; IC95% = 41,2-51,3) et les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine : ISRS, en particulier la fluvoxamine, la fluoxétine et l'escitalopram (ROR 32, 7 ; IC 95% = 31,3-34,0).

Les médicaments utilisés en France, classés dans les 10 premiers médicaments les plus à risques dans cette étude, sont :

- Le moclobémide (IMAO de type A)
- L'oxitriptan ou L-5 hydroxytryptophane (précurseur de la sérotonine indiquée dans le traitement des myoclonies post-anoxiques)
- Le linézolide par voie IV ou orale (antibiotique de la famille des oxazolidinones aux propriétés IMAO pouvant jouer un rôle dans les formes sévères en cas d'association médicamenteuse).

Les autres médicaments pouvant être à l'origine de SS et retrouvés dans cette étude sont :

- Les opioïdes ayant des propriétés inhibitrices de la recapture de la sérotonine (tramadol, codéine, fentanyl, oxycodone, dextrométhorphan en tant qu'antitussif, méthadone) ;
- Les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine non spécifique (venlafaxine et duloxétine) et les antidépresseurs tricycliques ;
- Les antiémétiques antagonistes 5HT₃ comme l'ondansétron peuvent entraîner une majoration des taux intrasynaptiques de sérotonine ;

- Les antimigraineux triptans agissant en tant qu'agonistes sérotoninergiques sélectifs des récepteurs 5HT_{1B/1C}.

De plus, il ne faut pas oublier les amphétamines qui libèrent très rapidement de grandes quantités de sérotonine (ecstasy).

Une revue suisse, d'analyse rétrospective de 102 cas de SS, retrouvait les classes de médicaments similaires impliqués dans la survenue du SS².

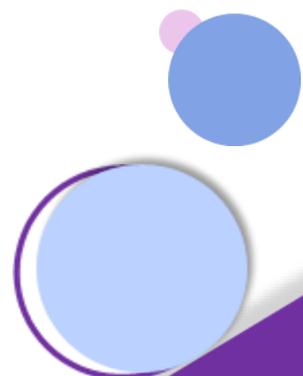
Il faut être vigilant lors de prise en charge psychologique de certaines pathologies telle que la maladie de Parkinson où un antiparkinsonien de type IMAO-B peut entraîner un SS en cas d'association à un traitement antidépresseur visant à limiter le retentissement psychologique de la maladie de Parkinson.

Le SS est un effet indésirable potentiellement grave mais son apparition est prévisible en prenant en compte les associations à risques, les interactions, les modifications posologiques. L'information du prescripteur est primordiale, afin de prévenir la survenue du SS, de le détecter précocement et de le prendre en charge rapidement.

CRPV de Strasbourg

1. Elli C, Novella A, Pasina L. Serotonin syndrome: A pharmacovigilance comparative study of drugs affecting serotonin levels. *Eur J Clin Pharmacol.* févr 2024;80(2):231-7.

2. Chassot M, Munz T, Livio F, Buclin T. [Serotonin syndrome: review and case series from the Swiss pharmacovigilance system]. *Rev Med Suisse.* 31 oct 2012;8(360):2086-90.



Incompatibilités physico-chimiques des médicaments injectables

Les incompatibilités physico-chimiques (IPC) entre médicaments injectables sont fréquentes. Elles peuvent être observées notamment dans les services hospitaliers où plusieurs médicaments sont administrés simultanément *via* la voie parentérale. Ces interactions peuvent être d'ordre physique, avec des modifications visibles le plus souvent (précipitation, changement de coloration, opalescence, dégagement gazeux...), ou chimique avec des modifications invisibles (formation de produits toxiques ou inactifs...) et peuvent avoir des conséquences sur la sécurité des patients.

Les incompatibilités physiques correspondent à une réaction acide-base, une complexation, une adsorption, une désorption, une perte de solubilité, un dégagement gazeux ou une rupture d'émulsion.

Les incompatibilités chimiques correspondent à un changement de pH, à une réaction d'oxydo-réduction, à une hydrolyse ou à une photolyse.

➤ Réactions acide-base

L'administration simultanée d'un médicament acide et d'un médicament alcalin ne doit pas être réalisée. Par exemple, le *furosémide*, médicament basique est incompatible avec la *dopamine* qui est acide. Cette association entraîne une précipitation. Il en est de même dans le choix des solvants de dilution. Les médicaments acides doivent être reconstitués dans du *glucose 5 %* qui a un pH de 4,0-4,5 et les médicaments basiques doivent être reconstitués dans du *NaCl 0,9%* qui a un pH de 7,0-7,5.

➤ Complexation

L'association de deux médicaments peut entraîner une formation de complexes insolubles comme la *ceftriaxone* qui précipite avec les sels de calcium.

➤ Adsorption et désorption

L'adsorption correspond à la fixation du médicament sur le contenant. Par exemple, le *diazépam* est adsorbé sur les surfaces plastiques en polychlorure de vinyle (PVC) entraînant une diminution de son efficacité thérapeutique. Il est donc conseillé de remplacer les tubulures en PVC par d'autres matériaux (polyéthylène, ...) pour administrer les médicaments concernés par l'adsorption sur PVC.

La désorption correspond à la libération des particules du contenant dans le contenu. Ainsi le *propofol* (émulsion lipidique) solubilise le DEHP (di(2-éthylhexyl)phtalate) composé utilisé comme plastifiant du PVC qui va être administré au patient avec le médicament. Le DEHP est métabolisé dans l'organisme par les lipases en MEHP (mono(2-éthylhexyl)phtalate) qui est très cytotoxique. Il est conseillé d'utiliser des dispositifs médicaux sans DEHP pour injecter les médicaments solubilisant le DEHP.

➤ Perte de solubilité

Lorsque la solubilité d'une substance est dépassée dans un solvant, il s'agit d'une sursaturation. Le *mannitol 10%* est stable mais le *mannitol 20%* est proche de la sursaturation. Il présente un risque de précipitation dès que la température est inférieure à 20°C.

➤ Dégagement gazeux

Certaines associations de médicaments produisent des gaz. Par exemple, le *bicarbonate de sodium* en présence d'un médicament acide comme l'*amiodarone* produit du dioxyde de carbone rendant cette association incompatible.

➤ Rupture d'émulsion

Une émulsion peut être déstabilisée sous certaines conditions. Le *propofol* par exemple, qui mélangé à des sels de calcium, peut entraîner une séparation des phases et une précipitation.

➤ Changement de pH

Un changement de pH peut entraîner une déstabilisation des principes actifs et une dégradation. Par exemple l'association *morphine* (pH à 3,5) et *aciclovir* (pH à 11) est à éviter en raison de la dégradation de la *morphine* accélérée à un pH plus élevé.

➤ Réaction d'oxydo-réduction

Certains médicaments sont sensibles à l'oxydation comme l'*adrénaline* qui peut changer de couleur quand elle est oxydée en présence d'air.

➤ Hydrolyse

L'eau s'attaque aux liaisons chimiques fragiles de certains principes actifs ainsi l'hydrolyse de la *cefazidime* entraîne la libération de pyridine, un dérivé toxique.

➤ Photolyse

Certains médicaments peuvent être dégradés lors d'une exposition à la lumière. Ainsi l'*amphotéricine B* doit être conservée à l'abri de la lumière tout comme l'*isoprénaline* qui en plus, doit aussi être administrée à l'abri de la lumière.

Les conséquences de ces IPC peuvent être l'obstruction des cathéters, la perte d'efficacité, la formation de dérivés toxiques, le risque d'embolies, le dépôt de cristaux dans certains organes, des réactions inflammatoires locales et systémiques.

Pour éviter ces IPC, plusieurs mesures peuvent être mises en place comme passer à la voie *per os* ou d'autres voies dès que possible, séquencer les administrations, utiliser toutes les lumières des cathéters et utiliser un filtre en ligne en cas de risque de précipitation.

Certains outils peuvent aider dans la détection de ces IPC et ainsi prévenir leurs répercussions cliniques. Il existe des ouvrages de référence et bases de données comme Handbook on Injectable Drugs (Trissel), la base de données payante Micromedex, King Guide to parenteral admixtures, la base de données gratuite Stabilis, le tableau de la pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève. En cas de doute sur une IPC, il est recommandé de contacter le pharmacien de l'établissement.

Ainsi, avant toute co-prescription, co-administration de produits injectables, les professionnels de santé doivent se poser la question d'une possible IPC.

CRPV de Reims

-HUG. Administration de médicaments par voie parentérale : Incompatibilités physico-chimiques. [En ligne]. 2006 [cité le 2 déc 2024]. Disponible: https://www.hug.ch/sites/interbug/files/structures/pharmacie/ens/conferences/cours_hug06_incompatibilites.pdf

-CHUV. Incompatibilités des médicaments injectables : que faut-il savoir ? [En ligne]. 2010 [cité le 2 déc 2024]. Disponible: https://www.chuv.ch/fileadmin/sites/pha/documents/pha_presentation_edip_incomp_sia.pdf

-Sicard G, Venton G, Farnault L, Costello R, Fanciullino R, Gensollen S. Mise en place d'un outil d'aide à la détection des interactions physico-chimiques en Y des médicaments injectables : analyse rétrospective des prescriptions dans un service d'hématologie. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. 2019;54 :348-355.

-Nouvel M, Lepape A. Administration des médicaments par voie parentérale : incompatibilités médicamenteuses physicochimiques. SFAR Le Congrès ; 17-19 septembre 2015 ; Paris, France.

-Lambari L. Prévention du risque d'incompatibilité médicamenteuse : mise à disposition d'un outil pratique [thèse]. Nantes : Université de Nantes ; 2021 [cité le 2 décembre 2024]. 70 p. Disponible sur : <https://archive.bu.univ-nantes.fr/pollux/fichiers/download/ac7b30e8-7ada-4926-aec5-393134d6d39e>

-MIS. Bulletin d'information [En ligne]. 2017 [cité 2 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.cbu-rouen.fr/wp-content/uploads/sites/2/2017/03/Bulletin-MIS-N3-Mars-2017.pdf>



Attention au risque de Gangrène de Fournier sous Gliflozine !

Un patient de 80 ans aux antécédents cardiovasculaires multiples, diabétique de type II et par ailleurs atteint d'une fissure anale, débute un traitement par Dapagliflozine 10 mg/j en plus d'un traitement associant sitagliptine, répaglinide, apixaban, atorvastatine/ézétimibe, furosémide et sacubitril/valsartan.

Deux mois plus tard, il bénéficie d'une intervention chirurgicale pour une fissure anale évoluant depuis plusieurs mois. Les suites opératoires sont simples et le patient peut regagner rapidement son domicile.

Toutefois, 5 jours après sa sortie, le patient présente une altération de l'état général avec présence d'un emphysème majeur périnéal sous cutané profond et d'une collection liquidienne dans la région glutéale. Une gangrène de Fournier est diagnostiquée et le patient est pris immédiatement en charge au bloc opératoire. L'évolution est malheureusement défavorable et le patient décède quelques jours plus tard dans ce contexte septique grave malgré la prise en charge chirurgicale et médicale.

Les gliflozines sont des inhibiteurs puissants du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2) dans le tube contourné proximal rénal, provoquant ainsi l'élimination d'une plus grande quantité de glucose par l'urine, réduisant ainsi les niveaux de glucose dans le sang par un mécanisme indépendant de l'insuline. Par ailleurs, l'inhibition du SGLT2 réduit de façon concomitante la réabsorption du sodium favorisant également la diurèse osmotique.

Ces molécules sont commercialisées depuis 2013 dans certains pays et depuis 2020 en France (dapagliflozine, FORXIGA®, puis empagliflozine, JARDIANCE®). Elles sont indiquées dans le traitement du diabète de type 2, de l'insuffisance cardiaque et de la maladie rénale chronique.

Leur action pharmacologique explique la survenue fréquente d'infections urinaires et génitales, parfois graves, avec notamment la survenue de fasciites nécrosantes du périnée (gangrènes de Fournier), y compris chez les patients non diabétiques.

Cette infection rare mais très grave affecte les organes génitaux externes et le périnée et nécessite une prise en charge rapide (antibiothérapie et débridement chirurgical). Elle reste associée à une morbi-mortalité importante. Les symptômes d'alerte sont : douleur intense, sensibilité, érythème, gonflement de la région génitale ou périnéale, fièvre. Les facteurs favorisant sa survenue incluent le diabète, l'éthylisme chronique, l'obésité, l'immunosuppression, un traitement par chimiothérapie anticancéreuse ou par corticoïdes et les maladies hépatiques et rénales¹.

Une infection uro-génitale ou un abcès périnéal peut précéder la fasciite nécrosante. Dans le cas de notre patient, outre le diabète, le contexte de chirurgie de fissure anale a été un facteur prédisposant important mais la gravité du tableau a fait suspecter le rôle favorisant de la dapagliflozine.

Plusieurs cas ont été rapportés aux différents systèmes de pharmacovigilance dès la commercialisation de ces médicaments conduisant à des alertes de la FDA aux Etats-Unis en 2018, de l'EMA en Europe et de l'ANSM en France en 2020^{2,3}. Une revue récente de la littérature a identifié 12 patients avec survenue de la gangrène de Fournier dans des délais de 1 mois à 6 ans après le début du traitement par gliflozine⁴.

En pratique, il est nécessaire d'informer les patients traités par gliflozine d'alerter rapidement leur médecin en cas de signes d'infection uro-génitale, ou de symptômes évocateurs d'emblée d'une gangrène de Fournier afin de bénéficier d'une prise en charge adéquate rapide.

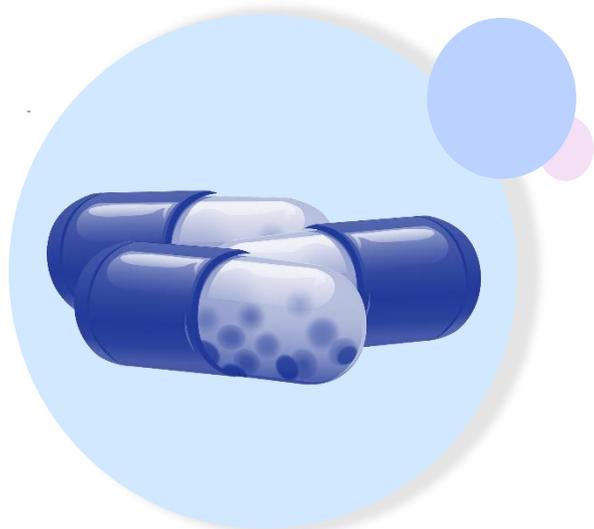
CRPV de Dijon

1. Elbeddini A et al. Fournier's gangrene with dapagliflozin in a rural hospital: a case report. *BMJ Case Rep* 2021; 14(2): e237784

2. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-occurrences-serious-infection-genital-area-sgl2-inhibitors-diabetes>

3. <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/forxiga-r-10-mg-dapagliflozine-xigduo-r-dapagliflozine-metformine-recommandations-pour-prevenir-les-risques-dacidoetose-diabetique-et-de-gangrene-de-fournier-fasciite-necrosante-perineale>

4. Liu. Case literature analysis of Fournier's gangrene caused by sodium-glucose protein-2 inhibitors. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1301105.



Vous pouvez nous faire parvenir vos signalements de pharmacovigilance en lien avec des effets indésirables, une erreur médicamenteuse ou une interaction médicamenteuse. Nous pouvons également réaliser des enquêtes médicamenteuses :

Besançon

Tél. : 03-81-66-84-74

Fax : 03-81-66-55-58

pharmacovigilance@chu-besancon.fr
<http://www.pharmacovigilance-bfc.fr>

Dijon

Tél. : 03-80-29-37-42

Fax : 03-80-29-37-23

pharmacovigilance@chu-dijon.fr
<http://www.pharmacovigilance-bfc.fr>

Nancy

Tél. : 03-83-65-60-85

Fax : 03-83-65-61-33

crpv@chru-nancy.fr
<https://www.rfcrpv.fr>

Reims

Tél. : 03-26-78-77-80

Fax : 03-26-83-23-79

pharmacovigilance@chu-reims.fr
<https://www.pharmacovigilance-reims.fr/>

Strasbourg

Tél. : 03-88-11-64-80

Fax : 03-88-11-67-26

pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr

Comité de Rédaction :

Dr GAIFFE Anaïs, Dr COMBRET Sandrine, Dr FRESSE Audrey, Lila BELABBAS (interne), Dr Aurore Morel, Dr Aude LAMBERT

Comité de Relecture :

Dr GAIFFE Anaïs, Dr VALNET-RABI ER M-Blanche, DESCALIS Mélanie, Dr COMBRET Sandrine, Dr DAUTRICHE Anne, Dr GRANDVUILLEMIN Aurélie, Dr AZZOUZ Brahim, Dr YELEHE Mélissa, Dr AUBIN-BEALE Eyrian, Dr PRONTSKUS Viktoryia, Dr STORCK Wilhelm, Dr ALT-TEBACHER Martine,

Mise en Page :

Mélanie DESCALIS

Le comité de rédaction de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance



Suivez-nous sur  : @reseau_crpv



: @reseau_crpv