



Gangrène de Fournier. Rôle du diabète. Quelle responsabilité pour les inhibiteurs de SGLT2 ?

Serge Halimi

► To cite this version:

Serge Halimi. Gangrène de Fournier. Rôle du diabète. Quelle responsabilité pour les inhibiteurs de SGLT2 ?. Médecine des Maladies Métaboliques, 2020, 14, pp.21 - 28. <10.1016/j.mmm.2019.12.015>. <hal-03490058>

HAL Id: hal-03490058

<https://hal.science/hal-03490058v1>

Submitted on 22 Aug 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

Rubrique

Dossier thématique « Infections et diabète »

Gangrène de Fournier. Rôle du diabète, mais quelle responsabilité pour les inhibiteurs de SGLT2 ?

Fournier's gangrene. Role of diabetes, but which responsibility for SGLT2 inhibitors?

S. Halimi

Professeur Émérite, Faculté de Médecine de Grenoble, Université Grenoble Alpes, Grenoble.

Correspondance

Serge Halimi

11, rue Voltaire

38000 Grenoble

mmshal@gmail.com

Résumé

La « gangrène de Fournier », est une cellulite nécrosante du périnée et des organes génitaux externes. C'est une affection sévère liée à une infection par une flore polymicrobienne. Son évolution imprévisible est souvent rapidement extensive. Elle est secondaire à une cause locorégionale dans 95 % des cas. Il s'agit d'une urgence absolue qui impose une prise en charge thérapeutique rapide, complète et multidisciplinaire en raison de sa gravité. L'incidence annuelle se situe entre 1,6 et 3,3 cas/100 000 patients. Parmi eux, les diabétiques de type 2 représentent de 30 à plus de 50 % des cas, 66 % pour les femmes. Le sur-risque attribué aux inhibiteurs de SGLT2 (SGLT2-i) n'est pas confirmé dans les études de sécurité cardiovasculaires et dans plusieurs études de pharmacovigilance post-marketing. Si un signal de sur-risque peut être discuté, il extrêmement minime, sauf dans une étude. Ceci impose la poursuite de la surveillance mise en œuvre. Ce risque pourrait être réduit en excluant de la prescription certains patients à très haut risque. Les bénéfices de la classe des SGLT2-i, cardiovasculaires et rénaux, peuvent ainsi considérés comme très largement en faveur de leur usage chez les patients diabétiques de type 2.

Mots-clés : Diabète – gangrène de Fournier inhibiteurs de SGLT2 – risque d'infections.

Summary

Perineo-scrotal gangrene, “the Fournier’s gangrene”, is a necrotizing cellulitis of the perineum and external genitalia. It represents a severe infection with a polymicrobial flora, of unpredictable and rapidly extensive evolution. It is secondary to a locoregional cause in 95% of cases. It is an absolute emergency that requires rapid, comprehensive and multidisciplinary therapeutic care because of its seriousness. The annual incidence is between 1.6 and 3.3 cases/100,000 patients. Among them type 2 diabetics account for 30% to more than 50% of cases, and in women 66%. The excess of risk attributed to SGLT2 inhibitors (SGLT2-i) is not confirmed in the cardiovascular safety studies and in post-marketing pharmacovigilance studies. If there is a signal of over-risk it is extremely minimal in most studies except one. This requires to continue the monitoring implemented. This risk could be reduced by excluding from prescription some very high-risk patients. The benefits of the SGLT2-i class, cardiovascular and renal, can thus be considered very largely in favor of their use in patients with type 2 diabetes.

Key-words: Diabetes – Fournier’s gangrene – SGLT2 inhibitors – risk of infections.

Introduction

Jusqu'à il y a peu, la plupart des diabétologues ignoraient l'existence d'une complication aiguë rencontrée chez de très rares patients dont beaucoup étant porteurs d'un diabète : la gangrène de Fournier (GF), ou fasciite nécrosante du périnée. Il s'agit d'une infection grave des tissus sous-cutanés, de la peau, entourant les muscles, les nerfs, la graisse et les vaisseaux sanguins des territoires situés autour des organes génitaux. L'attention récente portée à cette complication tient aux quelques cas rapportés dans les études randomisées portant sur les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2-i) et la pharmacovigilance mise en place après leur arrivée sur le marché. Beaucoup de débat ont été ouverts, alors que la plupart d'entre nous n'en avions guère entendu parler jusqu'alors, et encore moins rencontré au cours de nos longues carrières. Cette pathologie, certes fort heureusement très exceptionnelle, est presque toujours prise en charge en urologie, voire en chirurgie générale. Des signalements ont été faits après quelques cas rapportés dans les études randomisées portant sur les SGLT2-i, et ensuite en post-marketing. Ceci a conduit à des mises en garde des autorités de santé, comme la FDA aux États-Unis, l'EMA en Europe, et plus encore, en France, et qui semble avoir été à l'origine, avec les complications infectieuses génitales et quelques cas d'acidocétoses eu-glycémiques, d'une prise de position ayant conduit à considérer ces nouveaux traitements comme ayant une balance bénéfices-risques défavorable. Ceci n'autorise pas, à ce jour du moins, l'entrée sur le marché français de la classe des SGLT2-i. Il nous a donc semblé opportun de mieux faire connaissance avec la GF, d'analyser ses liens, d'une part, avec le diabète et, d'autre part, avec l'usage de la classe des SGLT2-i.

1. Épidémiologie de la gangrène de Fournier

* Dans l'histoire, le roi Hérode 1^{er} (selon Nicolas de Damas) et le grand empereur Galère ou encore Hunéric, roi des Vandales et des Alains d'Afrique, mort en 484, seraient décédés à la suite de ce type de gangrène. Ce syndrome a été décrit pour la première fois par Baurienne en 1764, mais nous devons la première description précise de cette affection à Jean-Alfred Fournier (1832-1914) en 1883 [1] (*figure 1*). Elle a été décrite comme une gangrène génitale rapidement évolutive ou fulminante chez des jeunes hommes par ailleurs en bonne santé, avec une apparition soudaine et sans cause apparente, ni étiologie spécifique. Une courte revue a été consacrée à ce médecin français en 1988 dans un journal nord-américain [2]. Aujourd'hui, pas moins de 1 400 références sont présentes à partir de ce mot clé dans MedLine®, la grande majorité ont été publiés dans des revues d'urologie, jusqu'à, bien entendu, quelques cas rapportés très récemment dans des études portant sur la classe des SGLT2-i.

* La GF reste un syndrome extrêmement rare. Une fois encore, ce sont des données étrangères, et surtout provenant des États-Unis, qui nous permettent de préciser l'incidence de la GF à partir de très larges bases de données.

- À partir d'un échantillon national des patients hospitalisés, extrait de la base des données américaine, soit 20 % de toutes les personnes hospitalisées entre 2004 et 2012, Furr *et al.* ont identifié 9 249 cas de gangrènes ayant nécessité un débridement chirurgical. Extrapolé à l'ensemble des patients hospitalisés aux États-Unis, les auteurs ont estimé que 43 146 personnes ont été admises pour ce diagnostic durant cette période, soit sur plus de 350 millions d'hospitalisations, suggérant que cela représentait 12 hospitalisations sur 100 000/an. En outre, 52 % des personnes étaient atteintes de diabète de type 2 (DT2) [3].

- Dans une autre étude américaine, Sorensen *et al.*, ont analysé les bases de données des patients hospitalisés, plus de 10 millions d'admissions dans les hôpitaux (Codes de la classification internationale des maladies) [4, 5]. Ces auteurs ont trouvé que 1 641 hommes étaient atteints de GF, soit une incidence faible de 1,6/100 000 hospitalisations chez les hommes. L'incidence la plus élevée concerne les hommes âgés de 50 à 79 ans (3,3/100 000 hospitalisations) [5].

- À partir d'une analyse de plusieurs études, on retient que le DT2 d'abord (32 à 66 %), puis l'hypertension artérielle (HTA) et, selon les études, l'obésité, sont les plus importantes comorbidités trouvées chez ces patients. Et plus rarement, l'alcoolisme, l'insuffisance rénale, la dénutrition, et des déficits immunitaires, dont le VIH. Mais notons que 66 % des hôpitaux figurant dans les bases de données n'ont signalé aucun cas. Mais on ne sait que peu de choses quant au statut des patients diabétiques touchés par cette complication. Mais, dans une étude où 47 % des cas de GF concernaient des diabétiques, 64 % d'entre eux étaient traités par insuline avant le développement de l'infection. Les diabétiques atteints de GF seraient généralement plus jeunes que les non-diabétiques atteints de cette complications (50 ans). Le sexe ratio n'est pas suffisamment rapporté, hormis sur de très petites séries, on compterait en moyenne moins de 30 % de femmes, voire beaucoup moins. Mais une étude rapporte que parmi elles, 66 % étaient diabétiques [*in* 6]. Il a aussi été noté une relation de fréquence de la GF avec des maladies génito-urinaires ou ano-rectales mal soignées, de fréquents problèmes d'hygiène ou des traumatismes locaux, parfois des gestes chirurgicaux locaux, cures chirurgicales pelviennes superficielles, voire de simples lavements.

- La mortalité hospitalière dans la série américaine de Furr *et al.* était de 4,7 %, et la durée moyenne de séjour de 9 jours (interquartile : 4 à 17 jours) [3]. Des taux de mortalité considérablement supérieurs sont rapportés (30-40 %, et jusqu'à 80 %) dans de petites séries. Les prédictors de mortalité sont l'âge (*odds ratio* [OR] de 4,0 à 15,0), l'indice de comorbidité de Charlson, des conditions préexistantes, telles que l'insuffisance cardiaque congestive (OR = 2,1 à 3,7), l'insuffisance rénale (OR = 2,81 à 5,7), et des coagulopathies (OR = 3,32 à 4,7) [3, 5]. Mais surtout, le retard à la prise en charge, comme en témoigne le fait que les patients transférés d'un hôpital à un centre plus important ont un sur-risque de mortalité (OR ajusté = 1,9) [5]. La mortalité des grands hôpitaux universitaires a pu aussi être plus élevée en raison du recrutement biaisé des patients les plus gravement atteints. Les hôpitaux où plus d'un cas par an de GF étaient pris en charge avaient une moindre mortalité. Pour une synthèse, se référer à la revue de Wróblewska *et al.* [6].

2. Présentation clinique de la gangrène de Fournier

Les symptômes cliniques de la GF comprennent généralement un prurit local, puis une douleur intense et soudaine dans le scrotum, une prostration, la pâleur et une hyperthermie [*in* 5]. Le début peut être indolore. Chez l'homme, au début, seul le scrotum est impliqué, mais l'infection peut se propager rapidement au pénis et aux tissus périnéaux, ainsi que le long de la paroi abdominale antérieure, jusqu'au thorax. Dans une étude comprenant 43 cas, les régions les plus souvent touchées étaient le scrotum (93,3 % des cas), le pénis (46,5 % des cas) et le périnée ou la région péri-anale (37,2 % des cas). À l'examen, la rougeur de la peau est l'un des tous premiers symptômes, suivie d'un gonflement des tissus, qui à son tour peut entraîner une sensation de tiraillement dans les organes génitaux et la région périnéale. La fluxion scrotale, la fièvre et la douleur, sont les symptômes les plus courants de la GF, mais dans certains cas (jusqu'à 40 %), la présentation est plus insidieuse [7, 8]. Les

symptômes persistent généralement de 2 jours à plus d'une semaine. Le processus sous-jacent implique une nécrose cellulaire, une inflammation et un œdème, une hyperhémie, d'où une coloration rougeâtre et boursouflée du scrotum, du pénis, le prépuce. Les signes cutanés apparaissent souvent par taches inflammatoires disséminées. En quelques heures, l'hyperémie des organes génitaux augmente et une nécrose tissulaire des plaques d'ulcération, se produisent (*figures 2 et 3*). D'où l'aspect de gangrène noirâtre accompagnée de décollements cutanés plus ou moins massifs. La miction devient douloureuse et difficile. Chez la femme, le périnée, la vulve, la zone péri-vulvaire et anale, sont concernés par ce type de lésions. On perçoit souvent des crépitements du tissu inflammatoire, une caractéristique courante de la maladie en relation avec la présence de micro-organismes anaérobies producteurs des gaz [8]. Il convient de noter que l'importance de la nécrose interne est souvent beaucoup plus importante que ne le suggèrent les signes cliniques externes. La maladie dure de 5 à 8 jours [2-8]. La nécrose est le plus souvent présente en l'absence de prise en charge précoce, atteignant la peau, les tissus sous-cutanés, les muscles, le tout accompagnés d'un état septicémique, de défaillances multi-organes, conduisant au décès dans les formes négligées et les plus sévères. Le diagnostic peut être établi précocement en raison du contexte, diabète, obésité, précarité de l'hygiène, prurit et douleurs dans les organes génitaux. Le diagnostic différentiel doit être bien connu (*tableau 1*). Le délai de prise en charge est habituellement de 3 à 5 jours après un début symptomatique, mais des formes peu symptomatiques retardent celle-ci et aggravent le pronostic. Le tableau s'accompagne des signes biologiques d'une infection bactérienne, CRP > 150 mg/L, d'une insuffisance rénale, d'une hyperkaliémie, d'une hyperglycémie, parfois d'une acidose. Des scores de gravité ont été établis (*Fournier's Gangrene Severity Index [FGSI]*, *Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis [LRINEC]*), permettant un diagnostic différentiel, puis de risque de décès. L'exploration chirurgicale est indispensable à l'analyse de l'étendue des lésions, l'imagerie peut être réalisée auparavant, surtout dans des formes semblant moins sévères (scanner, IRM, radios standard, échographie), mettant en évidence l'étendue des lésions et la présence de gaz, (emphysème sous-cutané), mais ne doit pas retarder la prise en charge chirurgicale [4-8].

3. Pathogénie de la gangrène de Fournier

La présence d'une infection localisée adjacente à la porte d'entrée permet la pénétration de bactéries dans le périnée, telles que *Staphylococcus* et *Escherichia coli*. Essentiellement infectieux au départ, le processus est suivi d'une réponse inflammatoire majeure. Il en résulte une endartérite oblitérante du système vasculaire de la région. La thrombose ultérieure des vaisseaux nutritifs et la réduction du flux sanguin vers ces territoires conduisent à une importante ischémie tissulaire. La réduction de l'oxygène tissulaire favorise la prolifération des bactéries anaérobies et la nécrose des fascias et la nécrose tissulaire étendue [*in* 6].

4. Micro-organismes responsables

Il a été suggéré précédemment que la fasciite nécrosante pourrait être attribuée à une infection due aux seuls streptocoques. Cependant, les investigations ultérieures ont mis en évidence la nature poly-microbienne de cette infection, en moyenne quatre micro-organismes différents par cas, principalement *Streptococcus*, *Staphylococcus* et *Escherichia* étant les espèces les plus couramment identifiées [*in*

6]. L'antibiothérapie est orientée dans un second temps par les cultures et antibiogrammes (*tableau II*).

5. Traitement de la gangrène de Fournier

Les pierres angulaires de la gestion de cette situation pouvant engager le pronostic vital sont l'hospitalisation immédiate, la réanimation du patient, l'antibiothérapie à large spectre, et le débridement chirurgical [6-8]. Le but du traitement étant de réduire la toxicité systémique, d'arrêter la progression de l'infection et d'éliminer les micro-organismes. L'élimination précoce et radicale des tissus nécrotiques et dévitalisés, y compris des fascias profonds si nécessaire, est l'étape cruciale pour arrêter la progression de l'infection. La nécessité d'un débridement chirurgical rapide est essentielle, même quelques heures de retard entraînent un risque de décès. Cette exploration profonde avec débridements souvent répétés (3 à 4 fois en moyenne) est d'autant plus importante que les aspects superficiels rassurant sont trompeurs et les débridements *a minima* très néfastes. Puis, suivra une phase de chirurgie reconstructrice, mais parfois accompagnée de dérivation des voies urinaires ou du tube digestif et de lourdes séquelles. L'expertise d'un centre ayant la pratique de cette pathologie réduit considérablement la mortalité et les séquelles invalidantes. Pour plus de détail, voir [6-8].

6. Gangrène de Fournier et inhibiteurs de SGLT2

6.1. Les effets indésirables des SGLT2-i

- Dans les études de sécurité cardiovasculaire (CV) portant sur cette nouvelle classe d'antidiabétiques, les SGLT2-i, les effets indésirables les plus fréquemment identifiées étaient les mycoses génitales et les infections urinaires [9-15].
- Dans une étude australienne comparant 1 977 patients sous gliptines à 1 964 patients sous SGLT2-i (pour l'essentiel, 93 %, sous dapagliflozine entre 2012 et 2015), ceux-ci n'ont pas manifesté de sur-risques d'infection urinaire (respectivement, 3,6 % *versus* 4,9 % ; *hazard ratio*, HR = 0,90 [intervalles de confiance à 95 %, IC 95 % : 0,66-1,24]), mais un sur-risque d'infections génitales (respectivement, 2,9 % *versus* 0,9 % ; HR = 3,50 [IC 95 % : 1,95-5,89]) [14]. Toutefois, les patients du groupe SGLT2-i avaient déjà eu dans les 6 mois précédant l'initiation 2 fois plus d'infections génitales (2 % *versus* 1 % sous gliptines). Ces dernières ne seraient, avec le recul et en vraie vie, pas plus fréquentes sous SGLT2-i que sous les autres traitements antidiabétiques.
- D'autres effets indésirables sont rapportés : acidocétoses euglycémiques et amputations. Une revue de André J. Scheen parue en 2019 fait un point complet de la balance bénéfices-risques de cette classe thérapeutique [15]. Mais c'est avant tout les très rares cas de GF qui ont été rapportés, tant parmi les patients DT2 sous SGLT2-i, mais aussi dans les groupes placebo (ne recevant pas de SGLT2-i), faisant craindre un risque accru, conduisant la FDA a lancé une alerte - sans pour autant en interrompre la commercialisation - en 2018 et en 2019 [9].

6.2. L'alerte formulée par la FDA suite à ces données

« La Food and Drug Administration des États-Unis (FDA) dès 2018 a mis en garde les soignants et des patients d'un risque de rares mais très graves cas d'infections des organes génitaux et de la zone autour des organes génitaux signalés avec la classe de médicaments contre le diabète de type 2, les SGLT2-i. La FDA rappelle que l'incidence annuelle chez l'homme de 59 à 70 ans est de 1,6/100 000 aux États-Unis ». Notons que cette incidence ne tient pas compte des seuls diabétiques qui représentent pourtant de 30 à 65 % des patients concernés par la GF. Le texte

poursuit ainsi « *Au cours des cinq années allant de mars 2013 à mai 2018, nous avons identifié 12 cas de gangrène de Fournier chez des patients prenant un inhibiteur du SGLT2. Ce nombre comprend uniquement les rapports soumis à la FDA et trouvés dans la littérature médicale, il peut donc y avoir d'autres cas dont nous n'avons pas eu connaissance* » et « *En 2017, environ 1,7 million de patients ont reçu une ordonnance délivrée pour un inhibiteur des SGLT2 par des pharmacies de ville aux États-Unis. Bien que la plupart des cas de gangrène de Fournier aient déjà été signalés chez des hommes, ces 12 cas rapportés entre 2013 et 2018, comprenaient 7 hommes et 5 femmes. La gangrène de Fournier s'est développée quelques mois après que les patients ont commencé un inhibiteur du SGLT2 et le médicament a été arrêté dans la plupart des cas* ». Et surtout, « *En comparaison, seuls six cas de gangrène de Fournier (tous chez l'homme) ont été identifiés lors de l'examen d'autres classes de médicaments antidiabétiques sur une période de plus de 30 ans* » [9]. On peut s'étonner de cette affirmation de la FDA ! Ceci n'a pas échappé à Zachary Bloomgarden *et al.*, qui ont montré du doigt l'incohérence de cette affirmation de la FDA. Celle-ci semblant ignorer les données de Fuchs *et al.*, et d'autres [16]. Ils rappellent qu'en moyenne la moitié des cas rapportés concernaient des diabétiques et que les séries ont toujours rapportés des cas chez des femmes (diabétiques pour deux-tiers d'entre elles). Examinons donc les données disponibles.

6.3. Gangrène de Fournier dans les études de sécurité cardiovasculaire portant sur les SGLT2-i

Au total des trois grandes études de sécurité CV, EMPA-REG OUTCOME (empagliflozine) [17], CANVAS (canagliflozine) [18], DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozine) [19], qui ont réuni 16 147 patients DT2 sous SGLT2-i et 12 344 sous comparateur, six cas de GF ont été diagnostiqués. Dont un dans le groupe SGLT2-i et cinq sous comparateur.

Sur cette base, une méta-analyse de 84 essais cliniques a été réalisée par Silverii *et al.*, les essais comprenaient 42 415 patients DT2 sous SGLT2-i et 27 158 patients DT2 sous comparateur ; la durée moyenne du traitement était de 46 semaines [20]. Ont été rapportés 394 cas d'infections cutanées, dont 36 (9,14 %) érysipèles, 36 (9,14 %) abcès, 305 (77,0 %) cellulites, et neuf (2,2 %) GF. Chacun des trois essais CV a rapporté au moins un cas de GF. Ainsi, l'incidence globale de la GF était de 3,53/100 000 patients-années chez les diabétiques sous SGLT2-i et 9,55/100 000 patients-années chez ceux sous placebo. Cette différence n'est pas significative, même si le risque de GF était plus élevé sous comparateur (OR = 0,41 [IC 95 % : 0,09-1,82]) (*tableau III*). Certes, les patients inclus dans les trois grands essais CV ne représentent pas les patients DT2 en vraie vie, ni des conditions de suivi en pratique médicale courante. De ce fait, les données recueillies en post-marketing sont utiles pour répondre à la question posée.

6.4. Les cas cliniques rapportés

Les quelques cas publiés (quatre à ce jour) concernent des patients DT2 traités par SGLT2-i depuis 3 semaines à 4 ans. Un des patients avait été atteint, avant de recevoir un SGLT2-i, d'une mycose génitale récidivante et subi des gestes chirurgicaux urinaires, le deuxième, une obésité morbide et une très mauvaise hygiène, le troisième, aucune cause déclenchante ou favorisante identifiée, et le quatrième, un diabète déséquilibré, une HTA et une obésité morbide ; trois recevaient de la dapagliflozine et un de l'empagliflozine [21-25]. Une de ces publications de cas a réuni les quatre observations et retient que : les patients présentaient une obésité sévère (IMC de 38 et 49 kg/m²) et la valeur de l'HbA_{1c} rapportée dans trois des quatre études était de 10,0 %, 10,8 % et 11,2 % [25]. Un

tabagisme important et une HTA étaient notés et pourraient jouer un rôle par l'intermédiaire de l'ischémie tissulaire. Ce sont des facteurs de risque de GF bien connus, surtout associé à un diabète très déséquilibré.

6.5. Données FDA après mise sur le marché

* Les données de pharmacovigilance de la FDA (*FDA Adverse Event Reporting System*, ou FAERS) colligent les effets indésirables des médicaments en post-marketing [26]. Au total, 55 cas de GF chez les patients recevant des SGLT2-i ont été rapportés aux États-Unis entre le 1^{er} mars 2013 et le 31 janvier 2019. Les patients étaient âgés de 33 à 87 ans (39 hommes et 16 femmes). Le délai d'apparition après le début du traitement par SGLT2-i variait de 5 jours à 49 mois. Tous les patients ont eu un débridement chirurgical et présentaient un état sévère, gravement malades. Les complications comprenaient huit acidocétoses diabétiques, neuf septicémies ou chocs septiques, et quatre insuffisances rénales aiguës ; trois patients sont décédés. En comparaison, la FDA a identifié 19 cas de GF associés à d'autres hypoglycémifiants oraux ou injectables, incluant l'insuline, entre 1984 et 31 janvier 2019, chez des personnes âgées de 42 à 79 ans (12 hommes et sept femmes), certains de ces patients ont gardé de lourdes séquelles, et deux patients sont décédés. Les auteurs reconnaissent que ces données ne permettent pas d'établir un lien de causalité ou une incidence puisque la déclaration est « spontanée », des soignants comme des patients, ce qui peut générer une sur-déclaration si les diabétiques sont sous une classe d'antidiabétiques suspectés de favoriser cette complication [26]. Rappelons que les données sur la GF trouvaient une incidence significative bien avant la mise sur le marché de cette classe. Sur cette même base américaine, 63 cas de GF ont été signalés en 2018 chez des patients sous SGLT2-i, deux en 2017, six en 2016, trois en 2015, un en 2014, et aucun en 2013. Cette évolution croissante s'explique par le développement des prescriptions de cette classe d'antidiabétiques sur le marché nord-américain.

* Étrangement, une autre étude portant sur la même base de données FDA conclue à un sur-risque important de GF sous SGLT2-i (x par 5 à 10) [27]. On peine à comprendre de telles discordances à partir des mêmes bases de données. De plus, ces auteurs rapportent par ailleurs une augmentation spectaculaire des cas de GF signalés à la FDA depuis 2018, et surtout fin 2018, sous SGLT2-i [27]. Une augmentation des cas de GF qui n'est pas retrouvée sous les autres antidiabétiques. La question peut donc se poser d'un biais de signalement chez des diabétiques sous un traitement soupçonné d'accroître la GF, et moins de signalement avec les autres traitements déjà prescrits de longue date. Cette hypothèse n'est pas envisagée par les auteurs. En revanche, ils n'excluent pas que le fait de prescrire les SGLT2-i chez des patients plus fragiles au plan CV et néphropathes dans le but de réduire leur risque cardio-rénal puisse accroître le risque de présenter cette complication.

* Au final, la FDA ne conclue donc pas et conseille de mettre en garde les médecins prescrivant ces agents, qui doivent être conscients de cette exceptionnelle, mais possible complication. Et de savoir la reconnaître dès ses débuts pour un traitement précoce avec de moindres séquelles.

6.6. Études de bases de données post-marketing

Malheureusement, la base CVD-REAL qui a confirmé en vraie vie les bénéfices CV de la classe des SGLT2-i (mortalité et morbidité) sur un nombre important de patients (91 320, soit 22 830 sous SGLT2-i et 68 490 sous comparateur), ne contient pas de données concernant les cas de GF [28]. C'est donc principalement l'étude de Dave *et al.* qui nous apporte des données issues de larges bases aux États-Unis [29]. Ces données ont été recueillies à partir de deux très grandes bases de données

aux États-Unis, généralisables à 50 % de la population américaine (assurances employeur) entre mi 2013 et fin 2016 [29]. En utilisant une période rétrospective de 180 jours, a été créée une cohorte d'hommes âgés d'au moins 18 ans qui ont débuté un traitement, soit par un SGLT2-i, soit par un inhibiteur de la DPP-4, et chez lesquels il a été enregistré une hospitalisation pour GF (codes N49.3 et 608.83 de la classification ICD.10 et ICD.9). Un score de propension a été basé sur 37 co-variables de l'état basal des patients. Le diagnostic de GF a été distingué de celui de fasciite nécrosante. Parmi 138 158 utilisateurs de SGLT2-i, il y a eu 13 cas d'hospitalisation pour GF. Une incidence (non ajustée) de 15,0/100 000 personnes-années, contre 24 cas, soit 9,7/100 000 personnes-années parmi 360 685 utilisateurs d'inhibiteurs de la DPP-4, correspondant à une différence de taux ajustée de 6,7 hospitalisations excédentaires par 100 000 années-personnes [IC 95 % : -2,8 à 16,1] et un rapport de risque ajusté (HR) de 1,73 [IC 95 % : 0,87-3,42]. Les SGLT2-i n'étaient pas associés à un risque d'hospitalisations pour fasciite nécrosante. L'étude a donc montré une augmentation potentielle d'environ 1 cas pour 10 000 hommes traités, mais cette augmentation n'est pas statistiquement significative. La limitation de cette étude était le manque de randomisation, et donc le potentiel de confusion résiduelle. Cette augmentation potentielle du risque est spécifique à la fasciite nécrosante du périnée et des organes génitaux, la GF, et non à une nécrose liée à d'autres formes de fasciite. Pour les auteurs, ces résultats suggèrent qu'une très faible augmentation du risque de GF semble bien être associée aux SGLT2-i, mais que les bénéfices attendus - et l'exclusion de certains patients à très haut risque - doit faire maintenir la décision de prescription de ces antidiabétiques.

Conclusion

La gangrène de Fournier est une affection aussi grave qu'exceptionnelle. Elle semble connue depuis l'antiquité et décrite dès le 18^e et le 19^e siècle. Parmi les milliers de cas rapportés, pour la plupart hospitalisés en urologie, le diabète occupe la place prépondérante des terrains à risque (de > 30 % à > 66 %). Son incidence est de l'ordre 1 à 3 cas/100 000 patients et par an. Un sur-risque de GF est, soit exclu par certaines études, soit minime, sous SGLT2-i, principalement chez des sujets DT2 en déséquilibre majeur, souffrant d'obésité morbide, à l'hygiène parfois douteuse, dans les cas cliniques rapportés et bien décrits. Toutes conditions incitant à choisir une autre classe thérapeutique chez ces sujets. Le mécanisme par lequel les SGLT2-i pourrait provoquer une gangrène de Fournier peut s'expliquer par le risque accru d'infections génitales chez les hommes, qui dans les cas graves peuvent conduire à la suite d'une érosion cutanée ou muqueuse, surtout la muqueuse urétrale, ou une macération, un traumatisme ou un petit geste chirurgical local, à introduire des bactéries au niveau tissulaire régional. La balance bénéfices-risques de la classe des SGLT2-i au plan CV et rénal est très largement en faveur de son usage chez les patients ayant un diabète de type 2 [in 15].

Les points essentiels

- La gangrène de Fournier (GF) est une affection d'une extrême rareté, mais très sévère, grevée de séquelles invalidantes, voire de décès.
- Elle est plus particulièrement décrite depuis plusieurs décennies chez des sujets à haut risque : diabète de type 2 (30 à 66 % des cas), obésité, HTA, immunodépression.
- Quelques cas rapportés dans des études de sécurité cardiovasculaire portant sur les SGLT2-i (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58) ont

amené à envisager que cette classe d'antidiabétiques expose à un sur-risque de GF. Sur la base de ces études randomisées, il n'a été retenu aucun sur-risque de GF.

- L'analyse des données de pharmacovigilance de la FDA sont un peu contradictoires.
- Un signal minime de sur-risque ne peut être éliminé, mais un biais ne peut être exclu puisqu'il s'agit de signalements spontanés par les médecins et patients. La vigilance à l'égard d'une classe sous surveillance étant fréquemment à l'origine de tels biais.
- L'analyse d'autres très larges bases de données plus objectives est rassurante, quoiqu'un signal minime ait pu être détecté.
- En somme, les facteurs de risque de GF doivent être bien connus, on évitera de prescrire les inhibiteurs de SGLT2 chez des diabétiques très obèses, ayant déjà des antécédents infectieux urogénitaux, et ayant une mauvaise hygiène corporelle.
- Les signes d'appels de la GF doivent être connus puisque la prise en charge précoce réduit considérablement la morbi-mortalité et/ou les séquelles post-opératoires invalidantes.

Déclaration d'intérêt

Serge Halimi déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt en lien direct avec la teneur de cet éditorial. Il déclare avoir reçu des honoraires pour conseils, conférences, déplacements et/ou hébergements à but professionnel de : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Becton Dickinson (BD), Janssen, Eli Lilly, LifeScan, Merck Sharp & Dohme (MSD), MSD Vaccins, Novartis, Novo Nordisk. Sanofi, Takeda.

Références

1. Fournier JA. Gangrène foudroyante de la Verge. *Sem Med* 1883; 3:345-8.
2. Fournier JA. Jean-Alfred Fournier 1832-1914. Gangrène foudroyante de la verge (overwhelming gangrene). *Sem Med* 1883. *Dis Colon Rectum* 1988; 31:984-8.
3. Furr J, Watts T, Street R, et al. Contemporary trends in the inpatient management of Fournier's gangrene: predictors of length of stay and mortality based on population-based sample. *Urology* 2017; 102:79-84.
4. Sorensen MD, Krieger JN, Rivara FP, et al. Fournier's gangrene: management and mortality predictors in a population based study. *J Urol* 2009; 182:2742-7.
5. Sorensen MD, Krieger JN. Fournier's gangrene: epidemiology and outcomes in the general US population. *Urol Int* 2016; 97:249-59.
6. Wróblewska M, Kuzaka B, Borkowski T, et al. Fournier's gangrene--current concepts. *Pol J Microbiol* 2014; 63:267-73 [Erratum in: *Pol J Microbiol* 2015; 64:60].
7. Singh A, Ahmed K, Aydin A, et al. Fournier's gangrene. A clinical review. *Arch Ital Urol Androl* 2016; 88:157-64.
8. Mallikarjuna MN, Vijayakumar A, Patil VS, Shivswamy BS. Fournier's gangrene: current practices. *ISRN Surg* 2012; 2012:942437.
9. U.S. Food and Drug Administration. FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes. Aug 29, 2018. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-occurrences-serious-infection-genital-area-sgl2-inhibitors-diabetes>
10. INVOKANA® (canagliflozin) [package insert]. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals; Revised: July 2017.
11. FARXIGA® (dapagliflozin) [package insert]. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals; Revised: October 2017.
12. JARDIANCE® (empagliflozin) [package insert]. Ridgefield, CT: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals; Revised: December 2017.
13. STEGLATRO™ (ertugliflozin) [package insert]. Whitehouse Station, NJ: Merck Sharp & Dohme; Revised: December 2017.
14. Gadzhanova S, Pratt N, Roughead E. Use of SGLT2 inhibitors for diabetes and risk of infection: Analysis using general practice records from the NPS MedicineWise MedicineInsight program. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 130:180-5.
15. Scheen AJ. An update on the safety of SGLT2 inhibitors. *Expert Opin Drug Saf* 2019; 18:295-311.
16. Bloomgarden Z, Einhorn D, Grunberger G, Handelsman Y. Fournier's gangrene and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: Is there a causal association? *J Diabetes* 2019; 11:340-1.
17. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-28.
18. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:644-57.
19. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380:347-57.

20. Silverii GA, Dicembrini I, Monami M, Mannucci E. Fournier's gangrene and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2019 Oct 21. doi: 10.1111/dom.13900 [Epub ahead of print].
21. Chi WC, Lim-Tio S. Fournier's syndrome: A life-threatening complication of SGLT2 inhibition in poorly controlled diabetes mellitus. Joint Annual Scientific Meeting of the Australian Diabetes Educators Association (ADEA) and the Australian Diabetes Society (ADS); August 25, 2016 [Abstract].
22. Kumar S, Costello AJ, Colman PG. Fournier's gangrene in a man on empagliflozin for treatment of Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2017; 34:1646-8.
23. Omer T, Sree Dharan S, Adler A. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitor dapagliflozin and Fournier's gangrene: A life threatening severe adverse outcome: Case report. *Diabet Med* 2018; 35(Suppl.1):100 [Abstract P206].
24. Onder CE, Gursoy K, Kuskonmaz SM, et al. Fournier's gangrene in a patient on dapagliflozin treatment for type 2 diabetes. *J Diabetes* 2019; 11:348-50.
25. Rodler S, Weig T, Finkenzeller C, et al. Fournier's gangrene under sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy as a life-threatening adverse event: a case report and review of the literature. *Cureus* 2019; 11:e5778.
26. Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, et al. Fournier gangrene associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: a review of spontaneous postmarketing cases. *Ann Intern Med* 2019; 170:764-9.
27. Fadini GP, Sarangdhar M, De Ponti F, et al. Pharmacovigilance assessment of the association between Fournier's gangrene and other severe genital adverse events with SGLT-2 inhibitors. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2019; 7:e000725.
28. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al; CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (Comparative effectiveness of cardiovascular outcomes in new users of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors). *Circulation* 2017; 136:249-59.
29. Dave CV, Schneeweiss S, Paterno E. Association of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor treatment with risk of hospitalization for Fournier gangrene among men. *JAMA Intern Med* 2019; 179:1587-90.

Figure 1. Jean-Alfred Fournier (1832-1914), Professeur de dermatologie et vénérologie à la faculté de médecine de Paris.

Figure 2. Stade initial de gangrène de Fournier.

(Photo fournie par le Pr. David Waltregny, chef du service d'urologie, CHU de Liège, Belgique).

Figure 3. Stade plus tardif de gangrène de Fournier.

Les zones de nécrose ont été dessinées.

(Photo fournie par le Pr. David Waltregny, chef du service d'urologie, CHU de Liège, Belgique).

Tableau I. Diagnostic différentiel de la gangrène de Fournier.

- Cellulite scrotale
- Hernie étranglée inguino-scrotale
- Torsion testiculaire / abcès / hématome
- Balanite gonococcique
- Épididymite aiguë
- Vascularite
- Péri-artérite noueuse

Tableau II. Antibiothérapie recommandée pour la gangrène de Fournier selon les germes identifiés.

Vancomycine/linézolide

- *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) +

Clindomycine

- *Streptococcus* spp

Fluoroquinolones

- Large spectre (gram+ et gram-)

Céphalosporine

- Gram+ spp

Métronidazole

- Anaérobies

* Antibiothérapie adaptée aux germes gram+, gram– et anaérobies

Tableau III. Méta-analyse des trois grandes études de sécurité cardiovasculaire conduites avec des inhibiteurs de SGLT-2 (SGLT2-i) : CANVAS (canagliflozine), DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozine), EMPA-REG OUTCOME (empagliflozine) [20].

Au total, neuf cas de gangrène de Fournier, dont trois sous SGLT2-i (un cas dans chaque étude) et six sous comparateur ; soit au total, un risque réduit sous SGLT2-i n'atteignant pas la significativité.

[En pied de tableau](#)

GF : gangrène de Fournier.



Figure 1. Jean-Alfred Fournier (1832-1914), Professeur de dermatologie et vénérologie à la faculté de médecine de Paris.



Figure 2. Stade initial de gangrène de Fournier.

(Photo fournie par le Pr. David Waltregny, chef du service d'urologie, CHU de Liège, Belgique).



Figure 3. Stade plus tardif de gangrène de Fournier.

Les zones de nécrose ont été dessinées.

(Photo fournie par le Pr. David Waltregny, chef du service d'urologie, CHU de Liège, Belgique).

Tableau I. Diagnostic différentiel de la gangrène de Fournier.

- Cellulite scrotale
- Hernie étranglée inguino-scrotale
- Torsion testiculaire / abcès / hématome
- Balanite gonococcique
- Épididymite aiguë
- Vascularite
- Péri-artérite noueuse

Tableau II. Antibiothérapie recommandée pour la gangrène de Fournier selon les germes identifiés.

Vancomycine/linézolide

- *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) +

Clindomycine

- *Streptococcus* spp

Fluoroquinolones

- Large spectre (gram+ et gram-)

Céphalosporine

- Gram+ spp

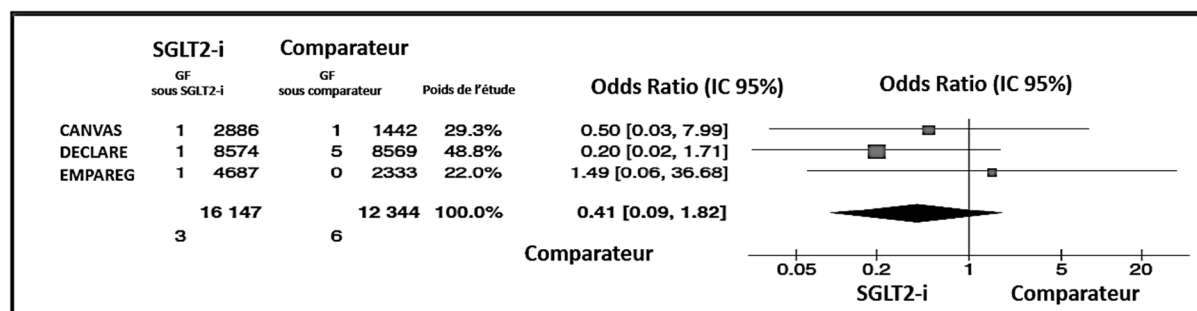
Métronidazole

- Anaérobies

* Antibiothérapie adaptée aux germes gram+, gram– et anaérobies

Tableau III. Méta-analyse des trois grandes études de sécurité cardiovasculaire conduites avec des inhibiteurs de SGLT-2 (SGLT2-i) : CANVAS (canagliflozine), DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozine), EMPA-REG OUTCOME (empagliflozine) [20].

Au total, neuf cas de gangrène de Fournier, dont trois sous SGLT2-i (un cas dans chaque étude) et six sous comparateur ; soit au total, un risque réduit sous SGLT2-i n'atteignant pas la significativité.



GF : gangrène de Fournier.