

HYPOSPADIAS CHEZ LES FILS DES FEMMES AYANT ETE EXPOSEES AU DIETHYLSTILBESTROL (DES) IN UTERO

On connaît depuis des décennies l'existence d'un risque d'anomalies génitales (entre autres adénocarcinome du vagin et anomalies au niveau du vagin et des testicules) chez les enfants dont la mère avait été traitée pendant la grossesse par du diéthylstilbestrol (DES), un médicament utilisé jusque dans les années '70 pour prévenir la fausse couche. Depuis 2002, quelques études d'observation suggèrent un risque accru d'hypospadias chez les fils des femmes ayant été exposées au DES in utero [voir Folia de juin 2003]. Ce risque concerne donc la 3^{ème} génération, c'est-à-dire les petits-fils des femmes traitées par le DES pendant leur grossesse. L'hypospadias est une malformation congénitale dans laquelle l'extrémité distale de l'urètre n'apparaît pas à l'endroit normal mais l'urètre s'ouvre par un fin canicule à la face intérieure du pénis ou au

niveau du périnée. L'incidence de base de l'hypospadias, c'est-à-dire l'incidence chez les nouveau-nés dont la mère n'a pas été exposée au DES, serait de 2 à 6 cas pour 1.000 nouveau-nés.

Dans une étude de cohortes publiée récemment dans *Fertil Steril* [2011;95:2574-7 (doi:10.1016/j.fertnstert.2011.02.047)], une incidence de 8,9% (n=8) a été constatée chez les petits-fils de femmes qui avaient été traitées par du DES pendant leur grossesse. Les auteurs de l'étude n'ont pas identifié de facteur environnemental ou génétique pouvant expliquer l'apparition de l'hypospadias.

Il est important de notifier au Centre Belge de Pharmacovigilance les cas d'hypospadias ou d'autres anomalies observées chez les enfants de femmes exposées au DES in utero.

La **tigécycline** (Tygacil®▼), un antibiotique structurellement apparenté aux tétracyclines, est destiné à une utilisation en milieu hospitalier en cas d'infections bactériennes compliquées de la peau et des tissus mous et d'infections intra-abdominales compliquées. Plusieurs autorités sanitaires ont récemment signalé qu'une mortalité accrue a été observée dans des études cliniques chez les patients qui avaient reçu de la tigécycline par rapport à ceux qui avaient reçu un autre antibiotique (4% contre 3%). Les patients qui avaient un mauvais pronostic étaient principalement ceux qui avaient développé une surinfection sous tigécycline, généralement une pneumonie. La mor-

talité accrue a été observée aussi bien lors de l'utilisation selon les indications du RCP, qu'en cas d'utilisation hors-indications approuvées (p.ex. pneumonie associée à la ventilation). La cause de la surmortalité n'est pas claire. Des facteurs tels que l'état de santé du patient et un échec du traitement par la tigécycline peuvent jouer un rôle. Les autorités sanitaires insistent sur le fait que la tigécycline ne peut être utilisée que dans les indications approuvées et en absence d'alternative [voir entre autres www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/human/000644/WC500102228.pdf, www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm224370.htm et *La Revue Prescrire* 2010;30:824].