



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

PhN 2003/5  
Double

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY 1  
2003

FACULTE DE PHARMACIE

**LES GYNECOMASTIES MEDICAMENTEUSES**

**: mise au point en 2003**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 18 février 2003  
Pour obtenir

**Le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

Par Sophie GOEURY  
Née le 15 avril 1977

DB 27440

**Membres du jury**

Président : Monsieur Pierre LABRUDE, Professeur

Juges : Monsieur Philippe TRECHOT, Praticien hospitalier

Monsieur Samuel MARTIN, Assistant chef de clinique

Monsieur Gérald CATAU, Maître de conférences

BU PHARMA-ODONTOL



D

104 062318 6

DB 27940

PPN 070124655

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY 1  
2003

FACULTE DE PHARMACIE

**LES GYNECOMASTIES MEDICAMENTEUSES**

**: mise au point en 2003**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 18 février 2003

Pour obtenir

**Le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

Par Sophie GOEURY

Née le 15 avril 1977

DB 27940



**Membres du jury**

Président : Monsieur Pierre LABRUDE, Professeur

Juges : Monsieur Philippe TRECHOT, Praticien hospitalier

Monsieur Samuel MARTIN, Assistant chef de clinique

Monsieur Gérard CATAU, Maître de conférences

## Membres du personnel enseignant 2002/2003

**Doyen**

Chantal FINANCE

**Vice Doyen**

Anne ROVEL

**Président du Conseil de la Pédagogie**

Pierre LABRUDE

**Responsable de la Commission de la Recherche**

Jean-Claude BLOCK

**Responsable de la Filière officine**

Gérald CATAU

**Responsable de la Filière industrie**

Jeffrey ATKINSON

**DOYEN HONORAIRE**

M. VIGNERON Claude

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Mlle BESSON Suzanne

Mlle GIRARD Thérèse

M. JACQUE Michel

M. LECTARD Pierre

M. MARTIN Jean-Armand

M. MIRJOLET Marcel

M. PIERFITTE Maurice

**PROFESSEURS EMERITES**

M. BONALY Roger

M. HOFFMAN Maurice

M. LOPPINET Vincent

**PROFESSEURS**

M.	ASTIER Alain	Pharmacie clinique
M.	ATKINSON Jeffrey	Pharmacologie cardiovasculaire
M.	AULAGNER Gilles	Pharmacie clinique
M.	BAGREL Alain	Biochimie
Mlle	BATT Anne-Marie	Toxicologie
M.	BLOCK Jean-Claude	Santé publique
Mme	CAPDEVILLE-ATKINSON Christine	Pharmacologie cardiovasculaire
Mme	FINANCE Chantal	Bactériologie -Immunologie
Mme	FRIANT-MICHEL Pascale	Mathématiques, physique, audioprothèse
Mlle	GALTEAU Marie-Madeleine	Biochimie clinique
M.	HENRY Max	Botanique, mycologie
M.	LABRUDE Pierre	Physiologie, orthopédie, maintien à domicile
M.	LALLOZ Lucien	Chimie organique
M.	LEROY Pierre	Chimie physique générale
M.	MAINCENT Philippe	Pharmacie galénique
M.	MARSURA Alain	Chimie thérapeutique
M.	MORTIER François	Pharmacognosie
M.	NICOLAS Alain	Chimie analytique
M.	REGNOUF de VAINS Jean-Bernard	Chimie Thérapeutique
M.	RIHN Bertrand (Professeur associé)	Biochimie
Mme	SCHWARTZBROD Janine	Bactériologie, parasitologie
M.	SCHWARTZBROD Louis	Virologie, immunologie
M.	SIEST Gérard	Biologie, pharmacologie moléculaire
M.	SIMON Jean-Michel	Droit officinal, législation pharmaceutique
M.	VIGNERON Claude	Hématologie, physiologie

## PROFESSEUR ASSOCIE

Mme GRISON Geneviève

Pratique officinale

## MAITRES DE CONFERENCES

Mme ALBERT Monique  
Mme BANAS Sandrine  
M. BOISBRUN Michel  
M. BONNEAUX François  
M. CATAU Gérald  
M. CHEVIN Jean-Claude  
M. CHILLON Jean-Marc  
M. CLAROT Igor  
M. COLLIN Jean-François  
Mme COLLOMB Jocelyne  
M. COULON Joël  
M. DECOLIN Dominique  
M. DUCOURNEAU Joël  
Mme FAIVRE-FIORINA Béatrice  
M. FERRARI Luc  
Mlle FONS Françoise  
M. GANTZER Christophe  
M. GIBAUD Stéphane  
Mlle HINZELIN Françoise  
M. HUMBERT Thierry  
Mlle IMBS Marie Andrée  
M. JORAND Frédéric  
Mme KEDZIEREWICZ Francine  
Mlle LAMBERT Alexandrine  
Mme LARTAUD-IDJOUADIENE Isabelle  
Mme LEININGER-MULLER Brigitte  
Mme LIVERTOUX Marie-Hélène  
Mme MARCHAL-HEUSSLER Emmanuelle  
Mme MARCHAND-ARVIER Monique  
M. MENU Patrick  
M. MONAL Jean-Louis  
M. NOTTER Dominique  
Mme PAULUS Francine  
Mme PERDIAKIS Christine  
Mme PICHON Virginie  
Mme POCHON Marie-France  
Mme ROVEL Anne  
Mme SAUDER Marie-Paule  
M. TROCKLE Gabriel  
M. VISVIKIS Athanase  
Mme WELLMAN-ROUSSEAU Maria-Monika  
Mme ZINUTTI Colette

Bactériologie - virologie  
Parasitologie  
Chimie Thérapeutique  
Chimie thérapeutique  
Pharmacologie  
Chimie générale et minérale  
Pharmacologie  
Chimie analytique  
Santé publique  
Parasitologie, conseils vétérinaires  
Biochimie  
Chimie analytique  
Biophysique, audioprothèse, acoustique  
Hématologie  
Toxicologie  
Biologie végétale, mycologie  
Virologie  
Pharmacie clinique  
Mycologie, botanique  
Chimie organique  
Bactériologie, virologie, parasitologie  
Santé, environnement  
Pharmacie galénique  
Biophysique, biomathématiques  
Pharmacologie  
Biochimie  
Toxicologie  
Communication et santé  
Hématologie  
Physiologie  
Chimie thérapeutique  
Biologie cellulaire  
Informatique  
Chimie organique  
Biophysique  
Chimie physique générale  
Histologie, physiologie  
Mycologie, botanique  
Pharmacologie  
Biologie moléculaire  
Biochimie  
Pharmacie galénique

## PROFESSEUR AGREGÉ

M. COCHAUD Christophe

Anglais

## ASSISTANTS

Mme BEAUD Mariette  
Mme BERTHE Marie-Catherine  
M. DANGIEN Bernard  
Mme MOREAU Blandine  
Mme PAVIS Annie

Biologie cellulaire  
Biochimie  
Mycologie  
Pharmacognosie, phytothérapie  
Bactériologie

# SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je** jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

**D'**honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'**exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**D'**e ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Que** les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Que** je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,  
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES  
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES  
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».



A notre Président de thèse,

**Monsieur Pierre Labrude,**  
Professeur de physiologie

Qui nous a fait l'honneur de présider notre jury  
de thèse.

Nous vous remercions pour l'accueil que vous  
nous avez réservé et l'intérêt que vous avez  
bien voulu porter à ce travail.

Soyez assuré de notre respectueuse  
reconnaissance et de nos plus vifs  
remerciements.

A notre Juge,

**Monsieur Philippe Tréchet,**

Praticien hospitalier au CHU de  
Nancy

Vous avez favorisé le bon déroulement de cette  
thèse grâce à vos conseils efficaces et  
rigoureux.

Soyez en vivement remercié.

A notre Juge,

**Monsieur Gérald Catau,**  
Professeur de pharmacologie

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger  
notre travail.

Durant nos études, nous avons apprécié la  
qualité de votre enseignement.

Que ce travail soit le témoignage de toute notre  
gratitude.

A notre Juge,

**Monsieur Samuel Martin,**

Docteur en médecine, Assistant chef de  
clinique au CHU de Nancy,

Nous savons l'intérêt que vous manifestez pour  
la pharmacovigilance et vous remercions  
d'avoir accepté d'être membre de notre jury.

Soyez assuré de notre profond respect.

A mes parents,  
A qui je dis toute ma gratitude pour avoir su  
m'encourager et me soutenir pendant mes  
études.  
Avec toute ma reconnaissance et mon amour.

A ma sœur,  
Pour son soutien permanent, son grand cœur et  
notre belle complicité.

A Ludovic,  
Pour sa patience, son aide et sa gentillesse.  
Avec tout mon amour.

A Benoît, mon ami d'enfance,  
Pour son amitié sans faille et son soutien  
durant toutes nos années d'études communes.

A mes meilleurs amies Sophie et Peggy,  
Qui ont toujours été à mes côtés quand j'avais  
besoin d'elles.

A Angélique,  
Pour sa constante gentillesse et notre belle  
amitié.

A ma famille,  
Pour sa présence et son affection.

A monsieur Guillien,  
Pour son accueil et pour m'avoir fait bénéficié  
de son expérience professionnelle.

A tous mes amis.

# SOMMAIRE

<b><u>INTRODUCTION</u></b>	6
<b><u>I. GYNECOMASTIES</u></b>	8
<b><u>1. Physiopathologie</u></b>	8
<b><u>2. Clinique</u></b>	10
<u>Gynécomastie chez la femme</u>	11
<b><u>3. Diagnostic</u></b>	11
<u>Interrogatoire</u>	
<u>Aspect clinique</u>	
<u>Palpation</u>	
<u>Examens complémentaires</u>	
<b><u>4. Traitement</u></b>	15
<b><u>II. CLASSIFICATION DES GYNECOMASTIES</u></b>	18
<b><u>1. Gynécomasties physiologiques</u></b>	18
1.1. <u>Gynécomastie du nouveau-né</u>	18
1.2. <u>Gynécomastie pubertaire</u>	18
1.3. <u>Gynécomastie du sujet âgé (après 70 ans)</u>	19
<b><u>2. Gynécomasties pathologiques</u></b>	19
2.1. <u>Gynécomasties par déficit en testostérone</u>	20
2.1.1. <u>Insuffisance gonadique congénitale</u>	20
• Syndrome de Klinefelter	20
• Anorchidie congénitale	20
• Syndrome de résistance aux androgènes	20
• Bloc de la biosynthèse de testostérone	21
2.1.2. <u>Insuffisance gonadique acquise</u>	21



2.2. <u>Gynécomastie par excès de production d'estradiol</u>	22
• Cancers testiculaires	22
• Tumeurs à cellules de Leydig	23
• Tumeurs à cellules de Sertoli	23
• Tumeurs surrénaliennes	23
• Syndrome paranéoplasique avec sécrétion d'HCG	24
2.3. <u>Gynécomastie par augmentation des substrats de l'aromatase périphérique</u>	24
• Corticosurrénalome malin féminisant	24
• Hyperplasie surrénale congénitale par déficit en 21-hydroxylase	24
• Cirrhose hépatique	24
• Période de renutrition	25
• Hyperthyroïdie	25
2.4. <u>Gynécomastie par augmentation de l'activité de l'aromatase périphérique</u>	25
2.5. <u>Gynécomastie par mécanisme « réflexe »</u>	26
<b>3. <u>Gynécomasties idiopathiques</u></b>	26
 <b>III. <u>GYNECOMASTIES IATROGENIQUES MEDICAMENTEUSES</u></b>	28
<b>1. <u>Mécanismes impliqués dans l'apparition d'une gynécomastie médicamenteuse</u></b>	28
<b>2. <u>Médicaments induisant une gynécomastie</u></b>	30
2.1. <u>Hormones et antihormones</u>	30
2.1.1. <u>Estrogènes</u>	30
2.1.2. <u>Anti-androgènes et agonistes de la LH-RH</u>	30
2.1.3. <u>Androgènes et stéroïdes anabolisants</u>	31
2.2. <u>Antibiotiques</u>	32
2.2.1. <u>Kétoconazole</u>	32
2.2.2. <u>Métronidazole</u>	32
2.2.3. <u>Minocycline</u>	33

2.3. <u>Anti-ulcéreux</u>	34
2.3.1. <u>Antihistaminiques de type H2</u>	34
2.3.2. <u>Inhibiteurs de la pompe à protons (H<sup>+</sup>)</u>	36
2.4. <u>Antimitotiques</u>	37
2.4.1. <u>Melphalan</u>	37
2.4.2. <u>Méthotrexate</u>	38
2.5. <u>Médicaments cardiovasculaires</u>	39
2.5.1. <u>Digitaliques</u>	39
2.5.2. <u>Inhibiteurs calciques</u>	40
2.5.3. <u>IEC (Inhibiteurs de l'enzyme de conversion)</u>	42
2.5.4. <u>Diurétiques</u>	42
2.6 <u>Médicaments psychoactifs</u>	43
2.6.1. <u>Phénytoïne</u>	43
2.6.2. <u>Paroxétine</u>	44
2.6.3. <u>Neuroleptiques</u>	44
2.7. <u>Anti-émétiques</u>	46
2.8. <u>Antirétroviraux</u>	47
2.8.1. <u>Mécanisme d'action</u>	47
2.8.1.1. Les Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse	47
2.8.1.2. Les Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse	48
2.8.1.3. Les Inhibiteurs de Protéase	49
2.8.2. <u>Imputabilité des antirétroviraux dans l'apparition d'une gynécomastie</u>	50
2.8.2.1. Etudes concernant le rôle des antirétroviraux dans l'apparition d'une gynécomastie.	51
2.8.2.2. Etudes de Qazi sur le mécanisme d'apparition des gynécomasties avec les antirétroviraux.	53
2.8.2.3. Mécanismes d'apparition d'une gynécomastie propres à chaque classe d'antirétroviraux.	54
➤ Inhibiteur Nucléosidique de le Transcriptase Inverse	54
➤ Inhibiteur de Protéases	55
➤ Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse	55



2.9. <u>Autres médicaments</u>	56
2.9.1. <u>Théophylline</u>	56
2.9.2. <u>Finastéride</u>	57
2.9.3. <u>Thalidomide</u>	58
2.9.4. <u>Rofécocixib</u>	59
2.9.5. <u>Auranofine</u>	59
2.9.6. <u>Somatropine</u>	60
2.9.7. <u>Bézafibrate</u>	61
2.10. <u>Toxiques et stupéfiants</u>	61
2.10.1. <u>Hachisch et marijuana</u>	61
2.10.2. <u>Alcool</u>	62
 <b><u>IV. PHARMACOVIGILANCE</u></b>	64
1. <u>Présentation de la pharmacovigilance</u>	64
2. <u>Rôles de la pharmacovigilance</u>	65
3. <u>Méthode d'imputabilité</u>	69
3.1. <u>Imputabilité intrinsèque</u>	69
3.1.1. <u>Les critères chronologiques</u>	69
3.1.2. <u>Les critères sémiologiques</u>	70
3.1.3. <u>Association des critères chronologiques et sémiologiques</u>	71
3.2. <u>Imputabilité extrinsèque</u>	72
4. <u>Exploitation des données de la Banque Française de Pharmacovigilance dans le cadre des gynécomasties médicamenteuses.</u>	72
4.1. <u>Méthodologie</u>	72
4.2. <u>Résultats</u>	73
4.2.1. <u>Année 1999</u>	73
4.2.2. <u>Année 2000</u>	80
4.2.3. <u>Année 2001</u>	87
4.3 <u>Conclusion : bilan des trois années (1999 à 2001)</u>	94
 <b><u>CONCLUSIONS</u></b>	100
<b><u>BIBLIOGRAPHIE</u></b>	103



# **INTRODUCTION**



## INTRODUCTION

La gynécomastie est une entité clinique, anatomique, radiologique dont les étiologies sont diverses et multiples. Elle se définit comme la prolifération anormale mais non tumorale du tissu mammaire. Uni ou bilatérale cette anomalie se retrouve avec une grande fréquence (plus de 30 % des hommes en sont affectés). Bien que bénigne elle est souvent mal acceptée, par les patients atteints, du fait de son caractère féminisant.

Nous allons tout d'abord définir la notion de gynécomastie et décrire ses principales étiologies que sont les gynécomasties physiologiques (nouveau-nés, adolescents, sujets âgés), les gynécomasties pathologiques qui sont dues à un hypogonadisme (syndrome de Klinefelter), un excès d'estrogènes (tumeur féminisante du testicule) ou encore à une autre cause systémique (cirrhose hépatique, hyperthyroïdie, troubles nutritionnels...), et les gynécomasties idiopathiques parmi lesquelles sont classées les gynécomasties iatrogéniques médicamenteuses.

La diversité des facteurs qui peuvent intervenir dans la genèse des gynécomasties est telle que leur classification ne peut être qu'imparfaite et que leur diagnostic étiologique comporte parfois bien des difficultés.

Nous étudierons ensuite plus particulièrement les gynécomasties médicamenteuses en expliquant les différents mécanismes par lesquels les médicaments incriminés entraînent cet effet indésirable. On évoquera ensuite chaque médicament ayant déjà été rendu responsable de gynécomastie. On insistera essentiellement sur les antirétroviraux constitués de trois classes : les INTI (Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse), les INNTI (Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse) et les AP (Antiprotéase), les antirétroviraux étant actuellement les médicaments les plus souvent impliqués dans l'apparition d'une gynécomastie.

Nous n'avons pas fait de revue exhaustive de la littérature. Nous avons limité la présentation bibliographique aux cas où l'imputabilité intrinsèque était la plus forte.

Nous comparerons ensuite ces informations de la littérature avec les cas répertoriés dans la Banque Française de Pharmacovigilance sur ces trois dernières années 1999, 2000 et 2001 pour conclure en citant les entités médicamenteuses les plus fréquemment responsables de gynécomastie.

I.

**GYNECOMASTIES**

## **I. GYNECOMASTIES**

La gynécomastie est un symptôme fréquent qui passe souvent inaperçu, environ 65% des adolescents en période péripubertaire et 40 à 70 % des sujets âgés en sont atteints. Le caractère « bénin » de la gynécomastie conduit probablement à un biais de notification (sous-notification).

Les étiologies sont multiples et de gravité variable [25 ; 102].

Les gynécomasties sont classées en trois groupes : les gynécomasties physiologiques, pathologiques ou idiopathiques. Toute gynécomastie serait finalement la conséquence d'une déficience en testostérone, et/ou d'une augmentation de production en estrogènes. Quant aux médicaments, ils seraient responsables de 10 à 20 % des gynécomasties [7].

### **1. Physiopathologie** [6 ; 40]

Le développement de la glande mammaire nécessite l'action conjuguée de plusieurs hormones.

L'estradiol est le facteur de croissance essentiel du sein. Il stimule la prolifération des canaux galactophores, augmente la vascularisation du stroma, et favorise l'hypertrophie et l'oedème du tissu conjonctif.

La progestérone favorise le développement des acinis mammaires ce qui n'est pas retrouvé chez l'homme en raison de l'absence d'imprégnation progestative.

D'autres hormones, comme l'insuline, le cortisol, la GH (« Growth Hormone » ou hormone de croissance) stimulent la croissance mammaire en présence d'estradiol. En revanche, les androgènes ont un effet répresseur sur la croissance et la différenciation mammaire.

Bien que la prolactine soit l'hormone de la lactation, elle n'a pas d'effet direct sur le volume mammaire.

Chez l'homme, la sécrétion de testostérone est principalement régulée par la LH (hormone lutéinisante) hypophysaire, selon un mécanisme de bio-feed back négatif.

Quant à l'estradiol il est sécrété directement au niveau des cellules de Leydig et de Sertoli. Cependant la source principale d'estrogènes provient de l'aromatisation périphérique (au niveau des tissus hépatiques et adipeux) des androgènes (4 androstènedione et testostérone) d'origine testiculaire ou surrénalienne en estrogènes (estrone et estradiol). L'aromatisation périphérique des androgènes en estrogènes est responsable de la production de 80 % de l'estradiol et de 95 % de l'estrone. L'activité de l'aromatase augmente avec l'âge et le poids ainsi que dans certaines conditions pathologiques.

L'environnement hormonal propice à l'apparition d'une gynécomastie n'est pas seulement la conséquence de la sécrétion des hormones sexuelles par les surrénales et les testicules, il dépend aussi des variations du taux de leur protéine vectrice dans le sang circulant : la TeBG (testostérone-estradiol binding globulin) ou SHBG (sex hormone binding globulin). Plus que le rapport des hormones totales, c'est le rapport de la testostérone libre à l'estradiol libre qui conditionne la survenue d'une gynécomastie. Les deux hormones (testostérone et estradiol) circulent en partie sous forme libre et en partie sous forme liée à cette grosse protéine d'origine hépatique, la TeBG. Son affinité est deux fois plus forte pour la testostérone que pour l'estradiol, si bien que toute élévation de la TeBG plasmatique entraîne une baisse plus importante de la testostérone libre que de l'estradiol libre et donc favorise une gynécomastie.

Le tissu mammaire dispose, dans les deux sexes, des mêmes potentialités de développement. Chez l'homme son non développement est lié à l'absence de stimulation par les estrogènes normalement produits en faible quantité et, à l'effet antagoniste de la testostérone. Dès qu'apparaît une diminution du rapport entre la quantité circulante de testostérone (diminution) et/ou celle d'estrogènes (augmentation) le tissu mammaire est stimulé, conduisant à une gynécomastie.

Il est possible de concevoir schématiquement plusieurs mécanismes physiopathologiques rendant compte d'une gynécomastie : une augmentation des estrogènes circulants (par production excessive, ou diminution de leur catabolisme, ou augmentation de leur fraction libre) ; une diminution des androgènes circulants (par production insuffisante ou baisse de leur fraction libre) ; une modification de l'équilibre testostérone-estradiol conduisant à un rapport T/E2 abaissé (normal environ  $200 \pm 50$ ). Assez fréquemment, ces différents mécanismes physiopathologiques n'interviennent pas de façon isolée mais concomitante.

Quant à l'hyperprolactinémie, elle interviendrait plus par le biais d'un hypogonadisme induit (baisse de la testostérone libre, diminution de sécrétion des gonadotrophines) que par une action directe sur le tissu mammaire.

## **2. Clinique**

Cliniquement, la gynécomastie est bilatérale (symétrique ou asymétrique), ou unilatérale. Elle est de consistance ferme, un peu grenue, bien limitée, centrée sur l'aréole qu'elle tend à élargir avec en règle générale une surélévation du mamelon. Elle peut s'accompagner de l'élargissement et l'hyperpigmentation du mamelon avec saillie des tubercules de Montgomery qui sont en faveur d'une hyperestrogénie et, très exceptionnellement d'une galactorrhée qui signe une hyperprolactinémie. Une sensibilité douloureuse est fréquente en cas de gynécomastie récente.

Sur le plan anatomopathologique, les lésions récentes sont caractérisées par un oedème du tissu conjonctif, une hypertrophie du stroma et une prolifération des cellules épithéliales des canaux galactophores. A un stade plus tardif, la prolifération cellulaire va régresser et une fibrose péricanaliculaire, voire une hyalinisation va se développer. Les lésions sont alors fixées et vont donc persister, même si le déséquilibre hormonal disparaît, d'où la nécessité d'un traitement précoce de la gynécomastie [14].

## Gynécomastie chez la femme

La notion de gynécomastie chez la femme n'a été que très rarement rapportée et se trouve très mal définie dans la littérature actuelle. Les avis sont partagés quant à l'utilisation de ce terme chez la femme : on parle plutôt de changements mammaires similaires à une gynécomastie.

Kang [58] en 2001 a essayé de déterminer l'incidence, la présentation clinique, les caractéristiques mammographiques et l'historique médicamenteux des patientes présentant ces changements.

Dans cette étude 2709 femmes ayant subies des interventions chirurgicales au niveau mammaire de 1995 à 1999 ont été examinées. Parmi celles-ci 4 présentaient des « changements » semblables à une gynécomastie. Les patientes étaient généralement jeunes avec une moyenne d'âge de 32 ans.

La présentation clinique usuelle était une masse palpable d'une taille variant de 3,5 ? 2 ? 2 cm à 5 ? 4 ? 2,5 cm (L x l x e). La mammographie était sans particularité à l'exception d'une densité non spécifique.

Histologiquement les lésions consistaient en une hyperplasie canalaire avec fibrose du stroma périphérique ou oedème. Ces lésions étaient associées à des changements fibrocystiques dans le sein.

Cette étude décrit donc des « changements » similaires à une gynécomastie chez la femme. Ceux-ci sont spécifiques et bénins et apparaissent principalement chez les femmes jeunes.

## **3. Diagnostic**

La découverte d'une gynécomastie implique trois démarches :

- affirmer la gynécomastie, c'est-à-dire éliminer une adipomastie ou une tumeur,
- rechercher sa cause par un interrogatoire précis et un examen clinique détaillé qui orienteront les explorations complémentaires,
- porter l'indication thérapeutique.



## Interrogatoire

Il permet souvent de recueillir des renseignements d'importance capitale. Il doit préciser :

- la date d'apparition de la gynécomastie et ses modalités évolutives (poussées, rétrocession éventuelle).
- la prise de médicaments, leur nature exacte, une hormonothérapie antérieure ou en cours, une prise médicamenteuse par la mère au cours de la gestation, mais également pendant la lactation.
- les antécédents génitaux : orchite, cryptorchidie, traumatisme local...
- la fonction gonadique, l'état nutritionnel, les antécédents bronchopulmonaires, neurologiques, hépatiques et endocriniens.
- l'existence d'une gynécomastie dans les antécédents familiaux.

## Aspect clinique

Elle apprécie son uni ou sa bilatéralité, son caractère symétrique ou asymétrique, son importance, discrète saillie ou véritable sein féminin.

Une éventuelle modification de la peau en regard, les caractères de l'aréole, sa pigmentation plus ou moins accentuée, son bombement éventuel avec saillie des tubercules de Montgomery seront recherchés.

## Palpation

Cliniquement c'est en décubitus dorsal qu'il faut examiner le patient, en pressant le sein entre le pouce et l'index et en rapprochant les doigts progressivement autour du mamelon. Si le tissu mammaire ainsi emprisonné mesure plus de 2 cm, on parlera de gynécomastie. La masse glandulaire apparaît souvent ferme, homogène, distincte du tissu cellulo-adipeux, surtout si elle est située derrière l'aréole et centrée par elle. Ce nodule est généralement de petite taille, parfois un peu douloureux et ressenti par le malade.

La gynécomastie doit être différenciée lorsqu'elle est :

- bilatérale

d'une adipomastie dont la consistance est molle sans structure glandulaire, non centrée sur l'aréole, suivant le bord inférieur du grand pectoral. Elle est parfois associée à une gynécomastie (adipogynécomastie) rendant le diagnostic difficile chez l'obèse ;

- unilatérale

d'un carcinome mammaire, qui se présente en général comme une tumeur dure, irrégulière, plus ou moins adhérente et excentrée par rapport au mamelon avec possibilité d'écoulement sanglant et d'adénopathie de voisinage. Le cancer du sein est une tumeur rare (0,2 % des cancers de l'homme) ; son pronostic est nettement plus défavorable que chez la femme. Le risque accru de cancérisation de la gynécomastie est une notion actuellement controversée. Une tuméfaction mammaire, excentrée, indolore, peut également correspondre à un lipome, un neurofibrome, voire un lymphome.

Toute gynécomastie impose un examen soigneux des testicules : pour préciser leur taille, leur consistance et une éventuelle masse palpable. Le développement de la verge (recherche d'un hypospadias), du scrotum, de la prostate, des caractères sexuels secondaires est apprécié.

La palpation abdominale doit chercher une éventuelle hépatomégalie ou une masse surrénalienne. Le corps thyroïde et les aires ganglionnaires sont palpés.

### Examens complémentaires

Néanmoins il n'est pas toujours possible de porter un diagnostic de certitude sur les seules données cliniques. Des examens complémentaires sont alors nécessaires. En l'absence d'éléments d'orientation, le bilan clinique comprendra :

- un bilan endocrinien : le bilan minimal comporte des dosages sanguins de testostérone (T), estradiol (E2) et de gonadostimulines hormone lutéinisante (LH) voire folliculostimuline (FSH). Ce bilan permet dans une grande majorité des cas de porter le diagnostic étiologique.

Chez l'adulte jeune, un dosage de prolactine doit être systématique. En fonction des données cliniques, le bilan sera complété par des dosages de la partie bêta de l'hormone chorionique gonadotrophine humaine ( $\beta$ -HCG), alphafoetoprotéine (AFP), thyroestimuline (TSH).

- une mammographie qui confirmera le diagnostic, montrant une opacité rétromamelonnaire étoilée, nodulaire ou triangulaire. Elle a par ailleurs l'intérêt de dépister une tumeur du sein associée.

- la réalisation d'une échographie testiculaire s'il existe une anomalie testiculaire faisant suspecter une tumeur. Cet examen sera réalisé systématiquement chez l'adulte car les tumeurs testiculaires souvent de petit volume échappent fréquemment à un examen clinique même attentif, d'où la nécessité d'une échographie testiculaire systématique permettant un diagnostic précoce [22]. L'aspect habituel en échographie est une tumeur petite, hypoéchogène, bien limitée, sans calcification avec parfois un aspect hypoéchogène du testicule controlatéral, lié à une atrophie tubulaire et à une fibrose.

- éventuellement une radiographie du thorax et une échographie abdominale.

- une échographie et un scanner surrénaliens en cas de suspicion de tumeur féminisante de la surrénale.

- un bilan hypophysaire (hormonal et scanner) en cas d'hyperprolactinémie non médicamenteuse.

C'est seulement lorsque l'enquête étiologique sera négative qu'on portera le diagnostic de gynécomastie idiopathique, dans 30 à 50 % des cas.

## **4. Traitement**

Dans la grande majorité des cas la gynécomastie disparaît spontanément quand elle est physiologique. Une cause médicamenteuse justifiera l'arrêt du traitement et/ou sa substitution par un équivalent ne présentant pas cet effet secondaire.

Si un traitement hormonal est entrepris, il doit, pour avoir les meilleures chances de succès, être commencé tôt, pendant la phase proliférative de la gynécomastie. En effet au bout de douze mois le tissu glandulaire se transforme en un tissu fibreux qui a peu de chance de répondre au traitement [7].

Le traitement par dihydrotestostérone percutanée (ANDRACTIM®) peut être efficace dans le cas d'une gynécomastie idiopathique. Cet androgène n'étant pas aromatisable, il ne peut être transformé en estradiol et permet d'élèver localement la concentration des androgènes sans augmenter celle de l'estradiol. Administré sur le ou les seins pendant 3 à 6 mois à la posologie de 5 grammes de gel/jour (soit 125 mg de dihydrotestostérone), ce traitement permet de réduire la gêne mammaire en 1 à 2 semaines. Il favorise parfois la diminution de la gynécomastie (dans à peu près 75 % des cas), voire sa disparition [65].

Le danazol (DANATROL®), antigonadotrope dénué de propriétés estrogéniques et progestatives, et les anti-estrogènes comme le tamoxifène (NOLVADEX®, KESSAR®, ONCOTAM®, TAMOXIFENE®, TAMOFENE®) ou le clomifène (CLOMID®, PERGOTIME®) peuvent être utiles chez des patients se plaignant de douleurs mammaires très intenses.

Les anti-aromatases ont aussi été essayées. L'augmentation de l'aromatisation des androgènes en estrogènes est un mécanisme important dans la pathogénie des gynécomasties associées à l'obésité, l'âge avancé, la puberté, la thyrotoxicose et les maladies du foie. Par ailleurs des syndromes d'excès d'aromatase avec gynécomastie sévère ont été mis en évidence à la fois dans des cas sporadiques et familiaux.

Bien qu'il existe donc un argumentaire important pour l'utilisation des anti-aromatases dans certaines formes de gynécomastie, il n'y a que peu d'études publiées sur leur utilisation clinique. Les études disponibles qui ont utilisé des anti-aromatases de deuxième génération (testolactone) semblent cependant leur conférer une certaine efficacité [8 ; 121].

Des travaux à venir utilisant les anti-aromatases de troisième génération pourraient donc s'orienter vers les formes sévères de gynécomastie liées à un excès d'aromatisation.

La radiothérapie prévient efficacement le développement mammaire chez les patients traités par estrogènes pour un cancer de la prostate, mais seulement lorsqu'elle est réalisée après le début du traitement hormonal.

Enfin le traitement chirurgical doit être envisagé en cas de doute diagnostique sur une histologie maligne. Il peut aussi être proposé sur une gynécomastie ancienne, majoritairement fibreuse où la persistance d'une gêne fonctionnelle ou esthétique est importante.

## **II.**

# **CLASSIFICATION DES**

# **GYNECOMASTIES**

## **II. CLASSIFICATION DES GYNECOMASTIES**

### **1. Gynécomasties physiologiques**

#### **1.1. Gynécomastie du nouveau-né**

La gynécomastie du nouveau-né se développe chez plus des deux tiers des nouveau-nés. Rapidement dégressive elle est liée à un passage transplacentaire des estrogènes maternels [40].

#### **1.2. Gynécomastie pubertaire** [83 ; 89 ; 108]

Très fréquente, elle est observée chez plus de 50 % des garçons entre 13 et 16 ans, avec un pic de fréquence à 14 ans [7 ; 25]. Elle est de volume modeste (2-3 cm de diamètre) et disparaît spontanément dans 90 % des cas dans un délai de 12 à 18 mois. Elle est liée à un déséquilibre entre la production d'estrogènes augmentés de façon relative par rapport aux androgènes, au moment de la puberté, d'où une diminution transitoire du rapport T/E2.

Les mécanismes supposés sont une maturation complète de l'aromatase dans les cellules de Leydig et Sertoli avant celle de la synthèse des androgènes ainsi qu'une augmentation de l'aromatase extraglandulaire qui peut utiliser les androgènes surrénaliens comme substrats. Des antécédents paternels de gynécomastie sont parfois retrouvés. La palpation testiculaire est néanmoins indispensable, à la recherche d'une atrophie testiculaire ou d'une tumeur.

Enfin le caractère physiologique de la gynécomastie pubertaire justifie l'absence d'exploration hormonale s'il n'est pas retrouvé de signe clinique d'orientation.

En revanche la gynécomastie est exceptionnelle chez l'enfant. Elle témoigne en règle générale d'une hyperestrogénie endogène et doit donc faire rechercher une tumeur sécrétante du testicule ou de la surrénale. Enfin, la persistance d'une gynécomastie chez l'adulte jeune nécessite un bilan endocrinologique à la recherche d'une étiologie organique retrouvée dans 5 à 10 % des cas.

### 1.3. Gynécomastie du sujet âgé (après 70 ans)

Chez le sujet âgé, la fonction testiculaire diminue avec l'âge et la gynécomastie est très fréquente.

Elle est retrouvée dans 40 % des séries autopsiques et chez près des trois quarts des malades hospitalisés après 50 ans [40].

Les modifications hormonales observées après 70 ans consistent en :

- une baisse du taux de la testostérone libre avec perte du rythme circadien secondaire à la diminution des capacités sécrétoires du testicule endocrine,
- une augmentation de la testostérone estradiol binding globulin (TeBG), de la LH et de la FSH, de l'aromatisation périphérique (augmentation relative de la masse grasse) [115],
- ? d'où une réduction du rapport T/E2.

Outre l'âge en lui-même, les problèmes médicaux, en particulier sur le plan cardiovasculaire et les prescriptions médicamenteuses souvent multiples qui en découlent, expliquent cette fréquence.

## **2. Gynécomasties pathologiques**

Le facteur pathogénique essentiel est le déséquilibre androgène-estrogène. On décrit ainsi des situations avec diminution de la sécrétion ou de l'action de la testostérone, augmentation de la production des estrogènes, augmentation de l'aromatisation des androgènes, ou une anomalie de la protéine de transport de l'estradiol et de la testostérone.



## 2.1. Gynécomasties par déficit en testostérone [31 ; 40]

### 2.1.1. Insuffisance gonadique congénitale

Les hypogonadismes primaires sont tous les déficits résultant d'une atteinte testiculaire. Ils sont caractérisés par une baisse de la testostérone avec augmentation des gonadotrophines.

- Syndrome de Klinefelter [44]=hypogonadisme primaire

Une gynécomastie en règle bilatérale, de volume modéré, non sécrétante est observée dans la moitié des cas. Elle est associée à un risque de cancer du sein élevé. Cliniquement, la macroskélie et la palpation de testicules de petite taille, fermes et indolores, évoquent le diagnostic. Le profil hormonal est caractérisé par une élévation des gonadotrophines (FSH, LH) alors que la testostérone est le plus souvent diminuée, l'estradiol normal, rarement augmenté. Le caryotype XXY, voire exceptionnellement une mosaïque confirme le diagnostic.

- Anorchidie congénitale= hypogonadisme primaire

Il s'agit de garçons XY de phénotype normal n'ayant pas de testicules à la palpation du scrotum. Une gynécomastie est présente dans la moitié des cas en rapport avec un effondrement du taux de testostérone et une diminution moindre de l'estradiol.

- Syndrome de résistance aux androgènes

C'est une maladie génétique liée au chromosome X. Les androgènes ne peuvent agir en périphérie du fait d'une anomalie, souvent partielle, des récepteurs aux androgènes. Ces anomalies sont marquées par un degré variable d'hypoandrisme (les signes de virilisation sont peu marqués ; il existe parfois une ambiguïté sexuelle) et une gynécomastie.

La testostérone et l'estradiol sont élevés, conséquence des taux élevés de gonadostimulines en raison de la résistance au niveau hypothalamohypophysaire au rétrocontrôle négatif normalement exercé par la testostérone. A côté de la forme complète où le phénotype est féminin (dénommée « syndrome de féminisation testiculaire »), il existe des insensibilités partielles où la gynécomastie domine le tableau clinique : le syndrome de Reifenstein, associant hypospadias et gynécomastie, correspond à un trouble de la réceptivité hypothalamique à la testostérone [66].

- Bloc de la biosynthèse de testostérone [83]

Il s'agit de déficit exceptionnel transmis sur un mode autosomique récessif. Parmi les cinq déficits enzymatiques connus actuellement, les blocs en 3-bêta-hydroxystéroïde et en 17-bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase s'accompagnent fréquemment d'une gynécomastie. Le diagnostic repose sur l'élévation des taux précurseurs situés en amont du bloc enzymatique.

#### 2.1.2. Insuffisance gonadique acquise

Les hypogonadismes acquis ont des causes très variées : séquelles d'orchite infectieuse, castrations traumatiques ou chirurgicales, irradiations gonadiques, maladie de Steinert ...

Une gynécomastie est fréquente chez l'insuffisant rénal chronique, en particulier chez ceux traités par hémodialyse (50 à 60 %). Les taux de gonadostimulines et de prolactine sont en règle générale élevés, l'estradiol normal et la testostérone diminuée. En comparant des hémodialisés avec et sans gynécomastie, il semble que le développement mammaire soit lié non à l'hyperprolactinémie comparable dans les deux groupes, mais à la baisse de la testostérone libre (sans modification de la TeBG) [15].

Toute hyperprolactinémie, quelle qu'en soit sa cause, peut entraîner une gynécomastie. Dans ce cas, elle peut s'accompagner d'une galactorrhée. La gynécomastie est la conséquence non pas de l'action directe de la prolactine sur le tissu mammaire, mais de l'insuffisance gonadique secondaire, induite par l'hyperprolactinémie ou la tumeur elle-même [31].

C'est ainsi qu'une gynécomastie peut être observée au cours des adénomes à prolactine, mais aussi des autres adénomes hypophysaires s'accompagnant d'hyperprolactinémie et des hyperprolactinémies d'origine médicamenteuse. Enfin, il semble que ce soit l'hyperprolactinémie qui soit responsable de la gynécomastie observée dans certaines hypothyroïdies.

## 2.2. Gynécomastie par excès de production d'estradiol [31 ; 40]

La présence d'un taux sanguin élevé ( $> 40$  pg/ml) d'estradiol, associé ou non à une testostéronémie basse, doit faire penser à une tumeur productrice d'estrogènes, testiculaire (leydigome) [41] ou surrénalienne. L'échographie testiculaire constitue l'examen roi [21 ; 66]. Elle permet même parfois de visualiser des tumeurs non palpables.

- Cancers testiculaires

Les tumeurs testiculaires susceptibles d'être révélées par une gynécomastie peuvent intéresser tous les tissus de la gonade mâle, mais avec des fréquences variables.

Les tumeurs du tissu germinale en cause sont celles qui produisent des gonadotrophines et notamment la sous unité  $\beta$  de l'HCG (gonadotrophine chorionique humaine). Cette dernière peut être présente en grande quantité dans le plasma, ce qui facilite le dépistage. L'alpha foetoprotéine représente un autre marqueur non hormonal des tumeurs germinales. C'est surtout le choriocarcinome qui est en cause, plus rarement le tératome et exceptionnellement le séminome. Le choriocarcinome est une tumeur formée à partir du tissu germinale responsable d'une sécrétion importante d'HCG. Celle-ci favoriserait directement la sécrétion d'estradiol par le testicule. D'autre part il n'est pas impossible que le tissu tumoral puisse convertir des précurseurs en estradiol.

Parmi les facteurs pronostiques, l'existence d'une gynécomastie plus que le taux initial d'HCG est associée à une évolution péjorative en terme de durée de survie [114]. En revanche, l'apparition transitoire d'une gynécomastie observée dans 15 % des cas après chimiothérapie n'a pas de valeur pronostic défavorable [114].

- Tumeurs à cellules de Leydig [3]

Ce sont des tumeurs rares, souvent bénignes, représentant 1,3 % des causes de gynécomastie chez l'adulte jeune dans la série de Gauthier [44 - 45]. Le pic de fréquence est entre 25 et 30 ans. Les leydigomes sont des tumeurs de petit volume, indolores, respectant le plus souvent la forme de la glande. Elles échappent donc fréquemment à un examen clinique, même attentif [22].

Les tumeurs des cellules de Leydig peuvent n'avoir aucune traduction endocrinienne. Lorsqu'elles produisent de l'estradiol en excès, elles entraînent une gynécomastie, ce qui s'observe dans 10 à 20 % des cas.

Le développement d'une gynécomastie au cours de leydigomes est lié à une augmentation de l'activité de l'aromatase qui transforme les androgènes en estrogènes avec freination des gonadotrophines et de l'activité du parenchyme sain. De plus, la réduction de la testostérone et l'élévation de l'estradiol ont un effet délétère sur la spermatogenèse d'où fréquemment une oligo- ou une asthénospermie.

- Tumeurs à cellules de Sertoli

Les tumeurs à cellules de Sertoli sont rarissimes. L'hyperplasie mammaire s'explique alors par la présence d'une activité aromatasique au sein des cellules.

- Tumeurs surrénaliennes

Les tumeurs surrénaliennes sont révélées par une gynécomastie lorsqu'elles synthétisent des estrogènes. Il s'agit toujours de tumeurs malignes qui, souvent, sécrètent aussi des stéroïdes ; leur pronostic est toujours mauvais.

- Syndrome paranéoplasique avec sécrétion d'HCG

Les tumeurs non glandulaires peuvent donner une gynécomastie paranéoplasique. Ce sont toujours des tumeurs malignes qui sont le siège d'une sécrétion ectopique d'hormones habituellement produites par le tissu trophoblastique : HCG et HPL (hormone lactogène placentaire). Celles-ci augmentent la sécrétion d'estradiol au niveau des testicules, responsable du développement d'une gynécomastie [25].

Il s'agit en général de cancers des bronches, du rein, de l'estomac, d'hépatoblastomes ou encore de germinomes cérébraux.

### 2.3. Gynécomastie par augmentation des substrats de l'aromatase périphérique

- Corticosurrénalome malin féminisant

Les tumeurs surrénaliennes féminisantes sont rares, souvent de grande taille et fréquemment malignes. Elles sont à l'origine d'une sécrétion importante d'estrogènes et de précurseurs androgéniques (dihydroépiandrostérone, delta-4-androstènedione) aromatisés au niveau des tissus périphériques en estrogènes. Dans de rares cas, la tumeur elle-même peut sécréter des estrogènes. Dans plus de 60 % des cas, l'examen clinique retrouve une masse palpable.

- Hyperplasie surrénale congénitale par déficit en 21-hydroxylase

Elle peut s'accompagner d'une gynécomastie liée à une augmentation de la delta-4-androstènedione.

- Cirrhose hépatique

La cirrhose du foie est à l'origine d'une gynécomastie dans près de 40 % des cas.

Elle est souvent associée à des signes d'hypogonadisme (pilosité faible, baisse de la libido, impuissance, hypotrophie testiculaire).

Le mécanisme de cette gynécomastie est multiple : l'élévation des taux d'estrogènes est liée à une diminution de l'extraction hépatique de la delta-4-androstènedione avec secondairement, une augmentation de l'aromatisation périphérique de ce précurseur androgénique et une élévation du taux plasmatique de la protéine vectrice TeBG, responsable d'une diminution de la testostérone libre. La toxicité directe de l'alcool est également en cause [1].

- Période de renutrition

La renutrition d'un patient dénutri (après jeûne prolongé, rééquilibration d'un diabète par insulinothérapie, insuffisance rénale corrigée par hémodialyse) s'accompagne parfois d'une gynécomastie. Son mécanisme reste obscur mais paraît comparable à celui des hépatopathies, à savoir une diminution de la clairance hépatique des androgènes, une augmentation de la conversion périphérique des androgènes en estrogènes et une augmentation de la TeBG.

- Hyperthyroïdie

Chez l'homme elle s'accompagne dans un tiers des cas d'une gynécomastie. Le taux d'estradiol est alors élevé en rapport avec une augmentation de la production de la delta-4-androstènedione, une activité aromatase périphérique accrue par les hormones thyroïdiennes et une élévation du taux plasmatique de TeBG, avec pour conséquence une baisse de la testostérone libre.

#### 2.4. Gynécomastie par augmentation de l'activité de l'aromatase périphérique

Cette anomalie exceptionnelle, parfois familiale, semble liée à une mutation génétique responsable de la survenue précoce d'une gynécomastie avant la puberté [50].

### 2.5. Gynécomastie par mécanisme « réflexe »

Les affections thoraciques d'origine neurologique peuvent engendrer une gynécomastie par mécanisme « réflexe ». Elles sont en général unilatérales. Il peut s'agir : d'une affection médullaire (atteinte du métamère correspondant à la glande mammaire) ; d'une atteinte du neurone périphérique (au cours d'un zona ou d'une polyradiculonévrite) ; d'un traumatisme thoracique, d'une pleurésie.

## **3. Gynécomasties idiopathiques** [40]

Les causes précédentes ayant été éliminées, la gynécomastie est considérée comme idiopathique dans près de la moitié des cas. Elle peut être la conséquence d'anomalies mineures de la balance androgéno-estrogénique non objectivée par les examens hormonaux usuels ou d'une hypersensibilité du tissu mammaire à des taux physiologiques d'estrogènes.

La gynécomastie survient parfois lors d'une prise pondérale chez les hommes ayant une répartition du tissu adipeux plutôt de type gynoïde, d'où un excès probable d'aromatisation estrogénique.

Par ailleurs, il a été rapporté des gynécomasties transitoires liées au stress chez des étudiants en période d'examens au cours desquelles les taux de testostérone et le rapport T/E2 diminuaient tout en restant dans les limites de la normale [47].

Il est ainsi probable que la plupart des gynécomasties idiopathiques soient la conséquence d'une exposition environnementale minime et prolongée à des substances estrogéniques ou anti-androgéniques non identifiées.

C'est dans ce groupe de gynécomasties dites idiopathiques qu'il nous semble le plus logique d'intégrer les gynécomasties iatrogéniques médicamenteuses.

**III.**

**GYNECOMASTIES**

**IATROGENIQUES**

**MEDICAMENTEUSES**



### **III. GYNECOMASTIES IATROGENIQUES MEDICAMENTEUSES**

La pathologie iatrogénique médicamenteuse est une des causes les plus fréquentes des gynécomasties chez l'adulte, environ 10 à 20 % des cas de gynécomastie sont d'origine médicamenteuse [79 ; 111 ; 120].

Devant une gynécomastie, une étiologie médicamenteuse doit être systématiquement recherchée, en particulier chez la personne âgée. En dehors de la chronologie, cet Effet Indésirable Médicamenteux (EIM) n'offre aucune particularité clinique : ces gynécomasties sont le plus souvent bilatérales, mais elles peuvent être asymétriques voire unilatérales.

Les médicaments responsables entraînent un état d'hypoandrogénie chez l'homme.

L'attention doit être particulièrement dirigée vers les médicaments dotés d'une action hormonale ; que celle-ci soit liée à l'effet thérapeutique (comme avec les estrogènes), ou qu'elle ait été découverte après la mise sur le marché, permettant parfois d'utiliser ces médicaments dans des affections endocriniennes.

Les produits incriminés sont nombreux avec une causalité généralement établie à partir du principe de « l'interruption-réintroduction » du médicament ; cependant pour nombre d'entre eux, le mécanisme n'est pas élucidé.

#### **1. Mécanismes impliqués dans l'apparition d'une gynécomastie médicamenteuse**

Une gynécomastie iatrogénique médicamenteuse peut être la conséquence: [64]

- d'un effet estrogénique : la responsabilité des estrogènes est évidente lorsqu'ils sont pris à visée thérapeutique (diéthylstilbestrol (DISTILBENE®) pour cancer de la prostate) ou chez les transsexuels mais devient plus difficile à identifier en cas d'exposition industrielle ou sous forme locale (crème vaginale chez la partenaire) [33]. Les digitaliques de même que le delta-9-tétrahydrocannabinol (principal constituant du haschich et de la marijuana) ont un effet estrogène-like [6].

- d'une augmentation de la synthèse d'estrogènes : l'administration pulsatile de LH-RH, d'HCG, de clomifène ou de testostérone peut être responsable d'une gynécomastie en raison principalement d'une aromatisation périphérique des androgènes en estrogènes [69].

- d'une inhibition de la synthèse de la testostérone (testiculaire et surrénalienne) ; des traitements prolongés (supérieurs à 2-3 semaines) par imidazolés (métronidazole, kétoconazole, miconazole) peuvent occasionner une gynécomastie [37]. Certaines chimiothérapies (vincristine, busulfan, BCLU...) prescrites en particulier pour les hémopathies et les cancers testiculaires sont également susceptibles d'entraîner une gynécomastie en règle générale transitoire par altération de l'épithélium germinal et altération des cellules de Sertoli [114].

- d'une inhibition de l'action des androgènes ; les anti-androgènes (cyprotérone, flutamide) entraînent une gynécomastie quasi constante et régressive à l'arrêt du traitement.

- d'une action hyperprolactinémiante exercée par les médicaments à action antidopaminergique qui sont de ce fait prolactinémiants (alphaméthylidopa, réserpine, neuroleptiques, antidépresseurs tricycliques, métoclopramide...). La gynécomastie n'est sans doute pas due à l'hyperprolactinémie elle-même (elle est une manifestation rare de l'hyperprolactinémie). Elle est probablement liée à l'effet antigonadotrope de la prolactine ; on constate en effet une baisse de la testostérone plasmatique.

- d'une aromatisation périphérique : de façon paradoxale, une gynécomastie peut survenir au début d'un traitement par un androgène lorsqu'il est aromatisable en estrogène. Il en est de même pour les anti-estrogènes, suite à l'effet agoniste partiel sur les récepteurs estrogéniques.

## **2. Médicaments induisant une gynécomastie**

### **2.1. Hormones et antihormones**

#### **2.1.1. Estrogènes**

L'apport exogène d'estrogènes peut être une cause évidente de gynécomastie. La survenue d'une gynécomastie au cours des traitements par un estrogène pour cancer de la prostate est connue de longue date.

Des administrations involontaires et indirectes d'estrogènes ont été observées. Elles peuvent alors être de diagnostic très difficile : estrogènes administrés au bétail et présents dans le lait [61] ; estrogènes contenus dans les cosmétiques, estrogènes utilisés en percutané ou intravaginal par la conjointe (crème vaginale, gel pour application cutanée : OESTROGEL®) [33 ; 86].

#### **2.1.2. Anti-androgènes et agonistes de la LH-RH**

Ces médicaments, également utilisés chez l'homme dans le traitement des cancers de la prostate, entraînent fréquemment une gynécomastie. Ce sont l'acétate de cyprotérone (ANDROCUR®), le flutamide (EULEXINE®) et le nilutamide (ANANDRON®) pour les anti-androgènes ; la triptoréline (DECAPEPTYL®), la leuproréline (ENANTONE LP 37,5 mg® et LUCRIN®), la buséréline (SUPREFACT®) et la goséréline (ZOLADEX®) pour les agonistes de la LH-RH.

L'acétate de cyprotérone est un progestatif de synthèse dérivé de la 17- $\alpha$ -hydroxyprogestérone ayant une action antiandrogénique qui s'exerce par inhibition compétitive de la liaison de la 5- $\alpha$ -dihydrotestostérone à son récepteur cytosolique dans les cellules cibles. Chez l'homme, l'acétate de cyprotérone empêche l'action des androgènes sécrétés par les testicules et les cortico-surrénales sur les organes cibles androgéno-dépendants tels que la prostate.

Le flutamide et le nilutamide sont des anti-androgènes spécifiques non stéroïdiens, sans action sur les récepteurs stéroïdiens (estrogènes, progestérone, minéralo et glucocorticoïdes), et donc dépourvus de toute autre activité hormonale ou antihormonale. Ils ont une action périphérique, ils agissent en s'opposant à l'action des androgènes sur la prostate par inhibition de la captation de la testostérone par les cellules cibles et blocage de la liaison de la dihydrotestostérone aux récepteurs cytoplasmiques et nucléaires.

Les agonistes de la LH-RH entraînent une stimulation initiale de la sécrétion des hormones gonadotropes (élévation des taux sanguins de FSH, de LH, de testostérone, de dihydrotestostérone), puis en 2 à 4 semaines une inhibition de cette sécrétion aboutissant à un hypogonadisme persistant pendant toute la durée du traitement.

### 2.1.3. Androgènes et stéroïdes anabolisants

L'utilisation de stéroïdes a connu un véritable essor dans les années 70 avec l'envie pour certains sportifs d'accéder à un niveau de performance physique plus élevé.

On sait aujourd'hui que les stéroïdes exercent une action sur le taux de testostérone circulant ce qui entraîne des atrophies testiculaires, une baisse de la spermatogenèse et des anomalies morphologiques des spermatozoïdes chez l'homme. Une gynécomastie apparaît aussi fréquemment et semble être liée à la dose administrée. Bien que ces effets soient généralement réversibles, l'évolution vers un retour à la normale est variable.

Chez la femme l'utilisation de stéroïdes est associée au développement d'acné, à la raucité de la voix, à l'hirsutisme, à la calvitie, à l'interruption ou à l'arrêt du cycle menstruel. L'acné, la raucité de la voix et parfois l'hirsutisme peuvent être réversibles. Ce n'est pas le cas pour les autres effets cités.

Des cas de gynécomastie ont été rapportés, notamment chez les athlètes utilisant ces médicaments [52 ; 106]. Ces molécules ont des propriétés anabolisantes au niveau de tous les tissus mais surtout au niveau des muscles, des os et de la moelle osseuse et leur index thérapeutique (rapport du pouvoir anabolisant sur le pouvoir virilisant) est plus élevé que celui de la testostérone.

Leur aromatisation périphérique entraîne une production accrue d'estrogènes. De plus, les fortes doses utilisées altèrent la fonction hépatique d'où une baisse du métabolisme des androgènes qui seront alors aromatisés en estrogènes.

Pour prévenir l'apparition de gynécomastie les athlètes utilisent en association avec les stéroïdes des androgènes non aromatisables pour relever la balance estrogène-androgène en faveur des androgènes. Mais compte tenu des posologies élevées de stéroïdes le taux d'estrogènes atteint par aromatisation est souvent suffisant pour entraîner une gynécomastie. De plus ces androgènes non aromatisables altèrent la fonction hépatique, les stéroïdes restent donc plus longtemps dans la circulation et sont plus efficacement aromatisés en estrogènes.

## 2.2. Antibiotiques

### 2.2.1. Kétoconazole

Le kétoconazole (NIZORAL®) est un antifongique du groupe des imidazolés actif par voie orale. Il est fongistatique par inhibition de la synthèse de l'ergostérol et présente un spectre antifongique large.

L'utilisation du kétoconazole, puissant inhibiteur de synthèse de la testostérone et du cortisol, est parfois responsable d'une diminution nette des taux sanguins de testostérone. La survenue d'une gynécomastie, rare pour des posologies quotidiennes faibles (200-500 mg/jour), devient fréquente (jusqu'à 20 %) pour des doses de 800 à 1200 mg/jour. Selon De Felice, il n'y aurait pas de réaction mammaire pour des traitements ne dépassant pas 2 semaines [30].

### 2.2.2. Métronidazole [37]

Le métronidazole (FLAGYL®) est un anti-infectieux de la famille des nitro-5 imidazolés ayant un mode d'action particulier : il agit suite à une réduction intra-cellulaire en produits cytotoxiques. Ceci explique son spectre d'activité original, il agit sur les germes anaérobies et les protozoaires, qui, seuls possèdent cette capacité de réduction.

Le kétoconazole et le métronidazole ayant en commun un groupement imidazole, celui-ci pourrait être responsable de cet EIM commun aux deux médicaments. De plus, comme pour le kétoconazole il apparaît nécessaire que la durée du traitement par métronidazole soit supérieure à 2 semaines pour qu'apparaisse une gynécomastie. Il faut cependant noter que ces deux médicaments sont normalement prescrits pour des périodes inférieures à 10 jours.

Fagan [37] a rapporté le cas d'un homme de 36 ans souffrant d'épisodes récurrents d'inflammation au niveau de sa poche de colostomie, ces épisodes ne répondant qu'à de courts traitements associant métronidazole et vancomycine. Après une période sans médicament le métronidazole était réintroduit à la posologie de 250 mg par jour. Les symptômes de l'inflammation avaient disparu depuis plus d'un mois quand les deux seins devinrent sensibles. L'examen clinique révéla une masse de 1 cm sur le sein gauche. La réintroduction à deux occasions du métronidazole entraîna la réinduction de l'EIM bien qu'à chaque fois le médicament fut arrêté avant l'apparition d'une masse palpable.

Le métronidazole agirait en déplaçant l'estradiol mais pas l'androstanolone de son site de fixation à la TeBG.

### 2.2.3. Minocycline

La minocycline (MINOCYCLINE®, METHIOCIL®, MINOLIS®, MYNOCINE®, SPICLINE®, ZACNAN®, MESTACINE®) est un antibiotique semi-synthétique de la famille des tétracyclines qui a une action bactériostatique. Elle augmente l'excrétion sébacée et possède une action anti-inflammatoire et antilipasique.

Davies [28] décrit en 1995 le cas d'un garçon de 15 ans adressé à l'hôpital pour une gynécomastie unilatérale sensible. Celle-ci s'était développée 6 semaines auparavant et avait été précédée par l'initiation d'un traitement par minocycline prescrit par son généraliste pour soigner une acné du visage. Le patient n'avait jamais présenté de gynécomastie auparavant. A l'examen clinique on retrouvait une tumescence mammaire sensible rétroaréolaire, de consistance glandulaire. Ses caractères sexuels secondaires étaient bien développés. Les taux de testostérone, d'estradiol, de prolactine étaient normaux de même que les valeurs des enzymes thyroïdiennes et hépatiques. La minocycline fut arrêté et la gynécomastie s'amenda en 2 semaines.

Nous n'avons pas retrouvé d'autres observations publiées dans la littérature évoquant la possible implication de la minocycline dans l'apparition d'une gynécomastie. Cependant entre 1973 et 1993 le « Committee on Safety of Medicines » a rapporté 1270 effets secondaires associés à la prise de minocycline chez 754 personnes. Parmi ces effets indésirables on notait 6 cas de gynécomastie. Les patients étaient âgés de 18 à 32 ans, et hormis la minocycline aucun autre facteur n'était retrouvé, ce qui incrimine fortement la molécule dans la genèse de l'effet indésirable.

## 2.3. Anti-ulcéreux [99]

### 2.3.1. Antihistaminiques de type H2

Les antihistaminiques de type H2 comme la cimétidine (TAGAMET®, CIMETIDINE®) et la ranitidine (AZANTAC®, RANIPLEX®, RANITIDINE®, ULCIREX®, ZIDAC®) font partie des médicaments pouvant induire des gynécomasties [113].

Les antihistaminiques de type H2 sont des antisécrétoires gastriques réduisant la sécrétion gastrique par blocage des récepteurs histaminiques de type H2 de la cellule pariétale. Ils inhibent la sécrétion acide maximale stimulée par l'histamine, la pentagastrine, l'insuline, la caféine ou par les aliments et abaisse le débit total de pepsine par diminution du volume de suc gastrique. La ranitidine de part sa structure qui a été modifiée par rapport à la cimétidine ne se fixe pas aux cytochromes P450 et de ce fait ne présente pas les nombreuses interactions médicamenteuses de la cimétidine.

#### **Cimétidine** [35]

Une étude effectuée aux USA portant sur 81 535 patients a montré que l'incidence de la gynécomastie induite par la cimétidine était de 3,29 cas pour 1000 patients. Ceci représentait un risque relatif 7,2 fois plus élevé que chez les patients non traités par cimétidine [43 ; 79].

Les cas de gynécomastie surviennent surtout lors de l'utilisation de la cimétidine à posologie élevée pendant plus de 2 mois et essentiellement pour le traitement de la maladie de Zollinger-Ellison [55].

La période de risque la plus importante pour développer une gynécomastie se situe entre le septième et le douzième mois après le début du traitement [79]. La gynécomastie disparaît à l'arrêt du traitement. Dans certains cas, elle disparaît lors du remplacement de la cimétidine par la ranitidine, bien que la ranitidine elle-même soit responsable de gynécomastie.

La gynécomastie résulterait d'un effet anti-androgène périphérique. Le mécanisme est un effet compétitif de celui de la dihydrotestostérone au niveau des sites récepteurs des androgènes. On observe également une augmentation du taux circulant d'estradiol par inhibition de son métabolisme hépatique et de son excrétion urinaire, mais aussi une inhibition de la synthèse de la testostérone et peut-être une augmentation de la sécrétion de prolactine [42].

### **Ranitidine**

La ranitidine, antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine, a elle aussi été imputée dans la survenue de gynécomastie. En revanche, à la différence de la cimétidine, l'interaction entre le métabolisme hépatique et l'excrétion urinaire d'estradiol et la ranitidine n'a pas été décrite à ce jour [42].

Bera [5] en 1994 rapporte pour la première fois un cas de gynécomastie après un traitement par 450 mg/jour de ranitidine pour lequel a été mis en évidence une hyperprolactinémie. Dans ce cas le taux sanguin de testostérone étant normal, il est donc probable que la gynécomastie résultait uniquement de l'hyperprolactinémie induite par la ranitidine.

Knigge [63] qui a dosé la prolactinémie chez 10 hommes traités par 100 ou 200 mg de ranitidine pendant deux ans a constaté que la sécrétion basale de prolactine était abaissée au bout de 6 mois de traitement et légèrement augmentée après 2 années de traitement mais se situait toujours dans les valeurs normales.

Pour Bera comme pour Knigge la durée de traitement est de deux ans, seule la posologie journalière de ranitidine (2 à 3 fois plus élevée pour Bera) diffère ce qui permet de relier l'hyperprolactinémie à la posologie.



### 2.3.2. Inhibiteurs de la pompe à protons (H<sup>+</sup>)

#### **Oméprazole [21]**

L'oméprazole (MOPRAL®, ZOLTUM®) est un anti-ulcéreux de structure benzimidazole. C'est un inhibiteur spécifique de la pompe à protons H<sup>+</sup> K<sup>+</sup> ATPase de la cellule pariétale gastrique. Grâce à son mécanisme d'action (action au niveau de la phase terminale de la sécrétion), il diminue la sécrétion d'acide quelle que soit la nature de la stimulation.

Santucci [103] rapporte un cas de gynécomastie chez un homme de 53 ans. L'oméprazole lui avait été prescrit à la posologie de 20 mg en une prise unique le matin pour traiter un ulcère duodénal réfractaire. Après 8 semaines de traitement une gynécomastie bilatérale douloureuse s'était développée. Les symptômes régressaient en 4 semaines après l'arrêt de ce seul médicament. La réintroduction de l'oméprazole 4 mois plus tard entraîna une réinduction de l'EIM en 6 semaines. La gynécomastie s'amendait à l'arrêt du traitement.

Un cas similaire a été observé par Durand [36]. Il s'agissait d'un homme de 69 ans qui se plaignait d'une gynécomastie douloureuse 15 jours après avoir débuté un traitement par oméprazole pour un ulcère duodénal. Le patient était en rémission d'un lymphome non hodgkinien. Le traitement était arrêté et l'effet disparaissait en 6 semaines. Deux mois plus tard le patient qui souffrait à nouveau d'une douleur épigastrique s'automédiqua à raison de 20 mg/jour d'oméprazole. Au bout de 10 jours la gynécomastie réapparaissait. L'oméprazole était donc à nouveau interrompu et la gynécomastie disparaissait en 2 mois. Celle-ci n'avait pas réapparu lors de la dernière visite 8 mois plus tard.

Dans ces deux observations la gynécomastie est apparue à la suite d'un traitement par oméprazole et l'effet a régressé à l'arrêt du médicament. Chez ces deux sujets la réintroduction de l'oméprazole entraîna une réinduction de l'EIM, régressif à l'arrêt du traitement. C'est cette chronologie remarquable qui renforce l'imputabilité de cette molécule dans l'apparition de la gynécomastie.

## 2.4. Antimitotiques

Selon Thompson [111] une gynécomastie est observée avec un taux variant de 5 à 50 % chez des hommes ayant atteint la puberté et recevant une combinaison d'antimitotiques comprenant des vinca-alcaloïdes (vinorelbine : NAVELBINE®, vindésine : ELDISINE®, vincristine ONCOVIN® VINCRISTINE®, vinblastine ou vincalécoblastine VELBE®) de la bléomycine (BLEOMYCINE®) et du cyclophosphamide (ENDOXAN®).

Cependant aucune donnée quantitative ne permet actuellement de rendre responsable d'une gynécomastie une association particulière d'antimitotiques ou un médicament seul.

Il semblerait que la chimiothérapie anticancéreuse altère le tissu leydigien induisant un hypogonadisme susceptible d'entraîner une gynécomastie.

Les agents alkylants sont classiquement incriminés [53]. Il s'agit :

- du chlorambucil (CHLORAMINOPHENE®),
- du melphalan (ALKERAN®),
- de la chlorméthine ou méchloroéthamine (CARYOLYSINE®),
- de l'estramustine (ESTRACYT®),
- de l'ifosfamide (HOLOXAN®),
- du cyclophosphamide (ENDOXAN®)

### 2.4.1. Melphalan

Le melphalan (ALKERAN®) est un anticancéreux et un immunosuppresseur. C'est un agent alkylant cytostatique bifonctionnel du groupe des moutardes azotées. Il agit en empêchant la séparation et la réplication de l'ADN. Par ses deux groupements alkylés, il établit des liaisons covalentes stables avec les groupements nucléophiles des deux brins d'ADN, empêchant la réplication cellulaire.

Cohen [20] rapporte chez un homme de 83 ans l'observation d'une gynécomastie au cours d'un myélome traité par melphalan. Dans ce cas, le délai d'apparition de la gynécomastie depuis l'introduction du traitement et l'évolution favorable après son arrêt étaient en faveur d'une origine médicamenteuse. L'application des critères d'imputabilité selon Bégaud [4] rendait « probable » la responsabilité du melphalan dans la survenue de cette gynécomastie. Avant cette publication, seul le cas de Large en 1983 [67] retenait le melphalan lors d'une polychimiothérapie dans la survenue d'une gynécomastie chez un patient traité pour myélome.

#### 2.4.2. Méthotrexate

Le méthotrexate (METHOTREXATE®, LEDERTREXATE®, NOVATREX®) est un antinéoplasique cytostatique du groupe des antifoliques. C'est un analogue structural de l'acide folique qui agit comme faux substrat inhibant compétitivement la dihydrofolate-réductase et bloquant la synthèse des bases puriques et pyrimidiques.

De nombreux cas de gynécomasties ont été rapportés suite à la prise de fortes posologies de méthotrexate. Mais plus récemment des observations mettant en cause le méthotrexate à de faibles posologies ont été décrites.

Del Paine [32] a retenu le rôle du méthotrexate dans l'apparition d'une gynécomastie chez un homme de 19 ans. La posologie était de 2,5 mg toutes les 12 heures. Bilatérale, cette gynécomastie était apparue 2 semaines après l'initiation du traitement. Le taux de testostérone était de 3,7 mg/ml (valeurs usuelles comprises entre 4 et 12 mg/ml). Le méthotrexate était arrêté et 1 semaine plus tard le sein n'était plus sensible et la taille de la poitrine avait fortement diminuée. Trois mois plus tard le méthotrexate était réintroduit conduisant à une réinduction de l'effet.

Finger [39] a rapporté 2 cas de gynécomastie pour de faibles posologies de méthotrexate (10 mg par semaine) chez deux hommes traités pour polyarthrite rhumatoïde.

Chez le premier patient, un homme de 32 ans, la gynécomastie survenait après deux mois de traitement. Les taux de testostérone, d'estradiol et de gonadotrophines étaient normaux.

L'autre patient, âgé de 65 ans, développait une gynécomastie dans les 5 mois suivant l'initiation du traitement. Les taux de testostérone libre et totale étaient diminués alors que le taux de gonadotrophines était élevé.

Dans les 2 cas l'arrêt du méthotrexate entraînait la disparition de la gynécomastie en 3 mois.

Dans les cas décrits par Finger et Del Paine le méthotrexate était utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et non en tant qu'anticancéreux. Les posologies utilisées lors de ces traitements sont donc nettement moins élevées que celles utilisées en cancérologie. Pour le méthotrexate, cet EIM ne semble donc pas être dose-dépendant.

L'étude effectuée par Thomas [110] confirme cette notion puisque sur 26 hommes traités par méthotrexate pour polyarthrite rhumatoïde 2 ont développé une gynécomastie.

Bien que le mécanisme responsable de l'apparition d'une gynécomastie lors de la prise de méthotrexate ne soit pas complètement élucidé, l'effet doit être pris en compte tant pour sa fréquence que pour sa survenue même à de faibles posologies. D'autre part il faut noter le nombre croissant de patients bénéficiant d'un traitement par méthotrexate.

Comme le méthotrexate a un effet sur le métabolisme hépatique on peut supposer que la balance estrogène-testostérone soit perturbée par une augmentation de l'aromatisation des androgènes et par une augmentation de synthèse de leurs protéines de transport.

## 2.5. Médicaments cardiovasculaires

### 2.5.1. Digitaliques

Les digitaliques sont des glucosides cardiotoniques. Ils possèdent un effet inotrope négatif augmentant la contractilité myocardique, associé à des effets chronotrope et dromotrope négatifs ralentissant la fréquence sinusale et la conduction du noeud auriculoventriculaire essentiellement par stimulation vagale.

Les digitaliques : la digoxine (DIGOXINE®, HEMIGOXINE®), le deslanoside (CEDILANIDE®) et la digitoxine (DIGITALINE®) sont considérés comme pouvant classiquement induire une gynécomastie qui serait due à l'effet estrogénique de ces substances (analogie structurale avec certains stéroïdes). Cependant, les observations imputant les digitaliques sont souvent mal documentées, et certains auteurs mettent en doute leur responsabilité dans la survenue de cet EIM [111].

### 2.5.2. Inhibiteurs calciques

La gynécomastie est un effet secondaire reconnu des inhibiteurs calciques. Le vérapamil (ISOPTINE®, VERAPAMIL®, OCADRIK®, TARKA®) est le plus fréquemment impliqué [109], mais on note aussi des cas avec la nifédipine (NIFEDIPINE®, ADALATE®, NIFEDIREX®, CHRONADALATE®, BETA-ADALATE®, TENORDATE®), le diltiazem (TILDIEM®, BI-TILDIEM®, CARDIOSTA®, DIACOR®, DILRENE®, DILTIAZEM®, MONO-TILDIEM®, DELTAZEN®) et l'amlodipine (AMLOR®) [23 ; 122].

Les inhibiteurs calciques diminuent les mouvements transmembranaires du calcium sans modifier, aux concentrations représentatives des concentrations thérapeutiques, les mouvements des autres ions. Tous les cas répertoriés de gynécomastie mettant en cause des inhibiteurs calciques concernent des inhibiteurs sélectifs des canaux calciques lents.

Le vérapamil a un effet anti-arythmique réduisant la conduction auriculo-ventriculaire, un effet anti-angoreux, un effet antihypertenseur, un effet démontré dans l'accès maniaque, mais aussi un effet inotrope négatif marqué.

Le diltiazem a un effet anti-arythmique, un effet anti-angoreux et un effet antihypertenseur, avec des effets inotrope négatif et chronotrope négatif moins marqués que ceux du vérapamil.

La nifédipine appartient à la famille des dihydropyridines, molécules qui agissent au niveau vasculaire de façon prépondérante avec un effet vasodilatateur artériel très puissant, supérieur à celui des autres inhibiteurs calciques.

La nifédipine s'oppose aux spasmes des coronaires et diminue les résistances périphériques totales et la pression artérielle sans effet inotrope négatif et sans effet bradycardisant.

L'amlodipine appartient également à la famille des dihydropyridines et a une activité comparable à celle de la nifédipine.

30 cas de gynécomasties apparues lors d'un traitement par inhibiteur calcique ont été rapportés à la « Food and Drug Administration » : 11 cas avec la nifédipine, 18 cas avec le vérapamil et 1 cas avec le diltiazem [109]. Dans 1 cas impliquant la nifédipine, la réadministration du médicament a entraîné la réinduction de l'EIM. D'autres cas de gynécomasties induits par nifédipine (13 au total) ont été rapportés au « Committee on Safety of Medicine » au Royaume-uni [19].

Le mécanisme physiologique responsable de cet EIM reste encore indéterminé. Il faut noter que les IC augmentent le taux de prolactine [92 ; 111].

Cornes [23] a rapporté en 2001 un cas imputant l'amlodipine. Il s'agissait d'un homme de 70 ans traité par amlodipine à raison de 5 mg/jour depuis 15 mois venu consulter pour un élargissement du sein gauche et une tension mammaire apparus il y a 12 mois déjà. L'examen clinique confirmait le diagnostic de gynécomastie. Le traitement par amlodipine était arrêté et en 3 semaines la gynécomastie régressa en même temps que la douleur disparut. La relation chronologique entre l'introduction de l'amlodipine et l'apparition de la gynécomastie au même titre que la rapidité de régression de l'EIM après l'arrêt du médicament confirmerait l'imputabilité de l'amlodipine dans l'apparition de cette gynécomastie.

Enfin, Otto [90] rapporte le cas d'un homme de 69 ans traité pour hypertension artérielle par du diltiazem à la posologie de 360 mg/jour et qui devait développer une gynécomastie unilatérale 9 mois après la mise en route de ce traitement. La posologie quotidienne était alors réduite à 180 mg/jour et la gynécomastie régressait rapidement en quelques semaines pour disparaître complètement à l'arrêt du traitement confirmant la relation dose-dépendante de l'EIM.

### 2.5.3. IEC (Inhibiteurs de l'enzyme de conversion)

Le captopril (CAPTOPRIL®, CAPTIREX®, CAPTOLANE®, LOPRIL®) et l'énalapril (RENITEC®, CO-RENITEC®) sont des inhibiteurs de la kinase II : enzyme responsable de la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II qui est une substance vasoconstrictrice mais également stimulant la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien. L'enzyme est aussi responsable de la dégradation des kinines endogènes.

Ces molécules ont une action antihypertensive et vasodilatatrice, entraînant une réduction de la pré-charge et de la post-charge.

Nakamura [88] rapporte le cas d'un homme qui a présenté une gynécomastie suite à la prise de captopril (75 mg/jour). La gynécomastie disparaissait à l'arrêt du traitement tandis que l'introduction d'énalapril (5 mg/jour) entraînait 2 semaines plus tard la réinduction de l'EIM. La gynécomastie disparut lors du remplacement de l'énalapril par un médicament d'une autre classe. La chronologie de l'événement lors de l'introduction de ces deux IEC permet d'évoquer un effet de classe pour cet EIM.

### 2.5.4. Diurétiques

#### **Spironolactone**

La spironolactone est un diurétique épargneur potassique antagoniste de l'aldostérone. Elle a des effets antihypertenseurs et natriurétiques modérés.

La molécule provoque une baisse du taux sérique de la testostérone par inhibition de sa biosynthèse et un accroissement de son élimination et de sa conversion périphérique en estrogènes. De plus elle possède une activité anti-androgène périphérique (inhibition compétitive de la dihydrotestostérone à son récepteur).

Chez les patients hypertendus, et non chez les personnes normotendues, la spironolactone entraîne une augmentation significative de la conversion de testostérone en estradiol. Il est aussi envisageable que ce soit les métabolites de la spironolactone qui puissent être impliqués dans la survenue d'une gynécomastie.

Plusieurs études ont montré la survenue d'une gynécomastie au cours de traitements par spironolactone seule (SPIRONOLACTONE®, SPIRONONE®, SPIROPHAR®, SPIROCTAN®, ALDACTONE®, FLUMACH®, PRACTON®) ou associée à un diurétique hypokaliémiant : altizide SPIROCTAZINE®, ALTIZIDE-SPIRONOLACTONE®, ALDACTAZINE®, PRACTAZIN®, PRINACTIZIDE®) ou furosémide (ALDALIX®).

Cette gynécomastie dose-dépendante, apparaît dans un délai de plusieurs mois après la mise en route du traitement et régresse habituellement en quelques semaines.

Sur une série de 699 hypertendus traités par spironolactone, et suivis au moins 2 mois, 91 cas de gynécomastie ont été observés (soit 13 %) [56]. L'incidence de la gynécomastie a été de 6,9 % pour des posologies quotidiennes égales ou inférieures à 50 mg/jour, et de 52,2 % pour des posologies égales ou supérieures à 150 mg [79]. Le délai moyen d'apparition de la gynécomastie dépend également de la posologie (27 mois pour les posologies les plus faibles vs 9 mois pour les posologies les plus fortes). La régression de la gynécomastie est de règle à l'arrêt du traitement : disparition totale dans 64 cas, et régression dans 22 cas de cette série. Trois patients étaient perdus de vue, et dans 2 cas la gynécomastie n'avait pas régressé (un patient cirrhotique alcoolique, et un patient traité par digitalique).

## 2.6. Médicaments psychoactifs

### 2.6.1. Phénytoïne

La phénytoïne (DI-HYDAN®, DILANTIN®) est un anti-épileptique utilisable dans les crises tonico-cloniques généralisées et partielles. C'est un stabilisant membranaire : elle diminue le flux ionique excitateur ( $\text{Na}^+$  et  $\text{Ca}^{++}$ ) et augmente le flux ionique inhibiteur ( $\text{Cl}^-$  et  $\text{K}^+$ ). Elle agit plus spécifiquement sur les canaux sodiques voltage-dépendants.



Monson [85] en 1987 rapporte 5 cas de gynécomastie chez des patients épileptiques traités par phénytoïne à raison de 300 mg/jour sur une période de 2 à 20 ans ou 300 à 400 mg/jour sur une période de 10 ans. L'examen clinique des patients était normal et aucun d'entre eux ne se plaignait d'une baisse de la libido. A l'exception d'un cas les concentrations plasmatiques de phénytoïne obtenues chez ces patients s'étaient toujours situées dans des valeurs normales. Chez 3 patients on notait cependant des anomalies biologiques telle qu'une baisse de la fraction libre d'androgènes avec un taux normal d'estrogènes dans 2 cas, et un taux normal d'androgènes avec une élévation des estrogènes dans 1 cas.

Pour Monson, une gynécomastie doit être considérée comme un EIM de la phénytoïne lors de son utilisation pendant de nombreuses années.

#### 2.6.2. Paroxétine

La paroxétine (DEROXAT®) est un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine.

Cristian [26] rapporte le cas d'un homme de 30 ans qui a développé une gynécomastie unilatérale gauche alors qu'il était traité par paroxétine depuis plusieurs mois. La posologie était de 40 mg/jour.

Deux mécanismes d'action étaient proposés pour expliquer le rôle de la stimulation sérotoninergique dans la libération de prolactine. Il pourrait s'agir d'une inhibition présynaptique, par les récepteurs sérotoninergiques, de la libération de dopamine ou alors d'une stimulation directe des récepteurs sérotoninergiques postsynaptiques hypothalamiques.

#### 2.6.3. Neuroleptiques

Des gynécomasties ont été imputées à divers neuroleptiques qui sont des médicaments utilisés dans les psychoses. La physiopathologie de ces gynécomasties n'est pas encore connue [77]. L'hyperprolactinémie, fréquemment associée à ce traitement, entraînerait un certain degré d'hypogonadisme, mais sans diminution du rapport T/E2.

Cette hyperprolactinémie pourrait entraîner des effets à court et long terme. Les effets à court terme seraient une irrégularité menstruelle, un dysfonctionnement sexuel, une gynécomastie, une galactorrhée et/ou une dépression. Le principal effet à long terme est l'ostéoporose. Malgré l'existence reconnue de ces effets indésirables un dosage de prolactine n'est qu'occasionnellement recherché [73].

### **Rispéridone**

La rispéridone (RISPERDAL®) est un antipsychotique appartenant à la classe chimique des dérivés benzisoxazoles. C'est un antagoniste des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques, sérotonnergiques 5-HT<sub>3</sub> et dopaminergiques D<sub>2</sub>. Le profil pharmacodynamique de la rispéridone diffère des autres neuroleptiques classiques par un effet moindre sur l'activité motrice et par de rares effets extrapyramidaux.

Mabini [71] rapporte en 2000 le cas d'un homme de 38 ans qui présente une galactorrhée et une gynécomastie 12 jours après l'initiation d'un traitement par rispéridone. Le traitement était arrêté au 14<sup>ème</sup> jour. Le taux de prolactine qui avait fortement augmenté à 48,20 ng/ml (2 fois la limite de la valeur usuelle) se normalisait 10 jours après l'arrêt de la rispéridone. Les EIM disparaissaient progressivement. 23 jours après l'arrêt du médicament la taille de la poitrine avait diminué de moitié et il n'y avait plus de galactorrhée. Ce cas concernait un patient atteint d'une hypothyroïdie primaire. Pour Mabini ce statut thyroïdien favoriserait une plus grande sensibilité aux neuroleptiques entraînant ainsi une élévation du taux de prolactine.

### **Sulpiride**

Le sulpiride (DOGMATIL®, SYNEDIL®, AIGLONYL®), benzamide appartenant à la classe des neuroleptiques, est doué de propriétés desinhibitrices. Il interfère dans les transmissions nerveuses dopaminergiques cérébrales et exerce une action activante simulant un effet dopaminomimétique.

Le sulpiride a récemment été mis en cause par Kaneda [57] dans l'apparition d'une gynécomastie unilatérale chez un homme de 38 ans traité par sulpiride (100 mg/jour) depuis 5 mois. Devant l'augmentation du taux de prolactine et la baisse du ratio T/E<sub>2</sub>, il a été envisagé que le sulpiride pourrait induire une gynécomastie en inhibant la fonction pituitaire hypothalamique.

## 2.7. Anti-émétiques

Il faut rapprocher aux gynécomasties des neuroleptiques celles attribuées à un autre médicament hyperprolactinémiant utilisé comme antiémétique : le métoclopramide. Plusieurs cas de gynécomastie observés chez des patients traités par métoclopramide (PRIMPERAN®, ANAUSIN®, PROKINYL®) ont été publiés [60 ; 72]. C'est un antiémétique puissant de la famille des benzamides ayant un effet antireflux dû à son action prokinétique par stimulation de la motricité oesogastroduodénale.

Cette molécule agit par blocage des récepteurs dopaminergiques au niveau de la Trigger Zone, centre du vomissement qui n'est pas protégé par la barrière hémato-méningée. A la différence des neuroleptiques qui diffusent à travers la barrière hémato-méningée pour exercer leur effet antagoniste dopaminergique au niveau du SNC, ce médicament ne la traverse pas sauf lorsqu'il est utilisé à fortes doses, d'où ses propriétés neuroleptiques « cachées ».

Madani [72] rapporte 2 cas de gynécomastie chez un nourrisson et un adolescent suite à la prise de métoclopramide.

Un nourrisson de 9 jours souffrait d'un reflux gastro-oesophagien. Le traitement était débuté à la posologie de 0,1 mg/kg jusqu'à 0,2 mg/kg 4 fois par jour. Trois semaines plus tard, il présentait une gynécomastie bilatérale associée à une galactorrhée. Son taux de prolactine était à 37 ng/ml (taux usuel pour cet âge variant de 3,6 à 12 ng/ml). Le métoclopramide était arrêté. La gynécomastie disparaissait avec normalisation du taux de prolactine en 6 semaines.

Dans le 2<sup>ème</sup> cas un adolescent avait débuté un traitement par métoclopramide à l'âge de 13 ans (posologie non précisée) pour reflux gastro-oesophagien. Son taux de prolactine était dosé tous les 6 à 12 mois avec des résultats normaux. A l'âge de 17 ans une gynécomastie unilatérale fut remarquée au sein gauche alors que le taux de prolactine était à 20,7 ng/ml. Le métoclopramide était remplacé par du cisapride et 3 mois plus tard le taux de prolactine était normal. Un an après la gynécomastie se résorbait lentement.

## 2.8. Antirétroviraux

Les molécules antirétrovirales disponibles actuellement agissent à deux endroits du cycle de réplication du VIH :

- Inhibition de la transcriptase inverse, enzyme clef de la transformation de l'ARN viral en ADN, étape précédant l'intégration dans le génome de la cellule-hôte. Deux classes de médicaments ont pour cible la transcriptase inverse : les inhibiteurs analogues nucléosidiques et une classe plus récente les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.
- Inhibition de la protéase, enzyme qui permet le clivage de précurseurs polypeptidiques fabriqués. Les inhibiteurs de la protéase, troisième classe d'antirétroviraux, conduisent à la production de virions immatures non infectieux et donc à l'interruption du cycle de réplication virale.

### 2.8.1. Mécanisme d'action

#### 2.8.1.1. Les Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INTI)

Les analogues nucléosidiques sont des prodrogues qui agissent sur la transcriptase inverse virale. Cette enzyme virale permet la transcription de l'ARN viral en ADN double brin ou provirus qui va s'intégrer dans le génome de la cellule infectée.

Ces promédicaments agissent au niveau intracellulaire après avoir subi une triple phosphorylation indispensable pour leur activité. Ces dérivés interviennent par inhibition compétitive avec les nucléosides naturels endogènes au niveau du site de fixation de la transcriptase inverse et interrompent ainsi l'élongation de l'ADN viral.

Six molécules sont actuellement disponibles en France:

<b><u>DCI</u></b>	<b><u>Nom commercial</u></b>
Zidovudine (AZT)	RETROVIR®
Didanosine (ddl)	VIDEX®
Zalcitabine (ddC)	HIVID®
Stavudine (d4T)	ZERIT®
Lamivudine (3TC)	EPIVIR®
Abacavir (1592U89)	ZIAGEN®
Zidovudine +Lamivudine	COMBIVIR®

#### 2.8.1.2. Les Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTI)

Les INNTI constituent une famille d'inhibiteurs puissants et très sélectifs de la transcriptase inverse. Ces molécules sont structurellement et chimiquement différentes des analogues nucléosidiques.

Les INNTI ne sont actifs que sur le VIH1 du groupe M et n'ont pas d'action sur les VIH1 du groupe O ni sur les VIH2. Ce sont des inhibiteurs non compétitifs qui agissent à des concentrations très faibles. Ils présentent un indice de sélectivité élevé avec une faible toxicité cellulaire. Les INNTI bloquent directement la transcriptase inverse, en se fixant au niveau du site catalytique de l'enzyme. Ce ne sont pas des prodrogues et leur activité est indépendante de la capacité de phosphorylation de la cellule.

Trois molécules sont actuellement disponibles en France :

<b><u>DCI</u></b>	<b><u>Nom commercial</u></b>
Delavirdine	RESCRIPTOR®
Efavirenz	SUSTIVA®
Névirapine	VIRAMUNE®

### 2.8.1.3. Les Inhibiteurs de Protéase (IP)

Durant la réplication virale, le VIH synthétise de longues chaînes polypeptidiques dérivées essentiellement des gènes gag et pol. La protéase des rétrovirus est une enzyme composée de deux chaînes protéiques identiques qui s'assemblent pour former un site actif symétrique.

Cette protéase virale en suivant les chaînes protéiques immatures permet la formation de protéines fonctionnelles comme la transcriptase inverse, la RNase, ou encore l'intégrase.

Selon leur site d'action sur l'enzyme, il existe plusieurs catégories d'inhibiteurs de protéases du VIH :

- les inhibiteurs peptidomimétiques ; ils bloquent le site actif en l'encombrant. Ce sont des molécules dont la structure chimique s'apparente à celle des substrats naturels.
- les inhibiteurs symétriques : ils empêchent la formation de la structure symétrique de la protéase.
- les inhibiteurs qui capturent une molécule d'eau indispensable à la réaction enzymatique impliquant la protéase.

Les médicaments inhibiteurs de la protéase actuellement commercialisés en France sont présentés dans le tableau suivant :

<b><u>DCI</u></b>	<b><u>Nom commercial</u></b>
Indinavir (IDV)	CRIXIVAN®
Ritonavir (RTV)	NORVIR®
Saquinavir	INVIRASE®
Saquinavir SGC	FORTOVASE®
Nelfinavir	VIRACEPT®
Amprénavir	AGENERASE®
ABT 378/r	KALETRA®

### 2.8.2. Imputabilité des antirétroviraux dans l'apparition d'une gynécomastie

Le VIH peut directement et indirectement affecter le tissu lymphoïde, glandulaire, mésenchymateux et intramammaire des patients séropositifs.

La gynécomastie semble être une complication rare du VIH. Couderc [24] a publié le cas de 2 patients qui ont développé une gynécomastie en dehors de toute thérapie antirétrovirale.

Une étude effectuée en 2001 par Piroth [94] a évalué l'incidence d'une gynécomastie chez les hommes infectés par le VIH et traités par antirétroviraux à 0,8 % par an avec une prévalence de 2,8 % chez ceux traités depuis deux ans ou plus.

Bien que chez les patients traités par antirétroviraux le mécanisme d'accumulation de ces principes actifs au niveau des tissus mammaires ne soit pas encore clairement défini, il semblerait que :

- l'hyperlipidémie associée à la thérapie,
- la durée du traitement,
- le stress associé à l'infection,
- les facteurs génétiques prédisposants,
- l'augmentation de production d'estrogènes et,
- les interactions pharmacologiques

soient autant de facteurs jouant un rôle dans le développement d'une gynécomastie.

La survenue d'une gynécomastie lors d'une thérapie antirétrovirale chez des patients infectés par le VIH est un problème croissant. Seules de rares observations ont été rapportées n'incriminant ainsi que certains antirétroviraux notamment l'efavirenz (SUSTIVA®), la didanosine (VIDEX®), la stavudine (ZERIT®) et différents inhibiteurs de protéases [17 ; 70 ; 76 ; 81].

#### 2.8.2.1. Etudes concernant le rôle des antirétroviraux dans l'apparition d'une gynécomastie.

Une enquête sur 470 personnes atteintes par le virus HIV a été réalisée par Paech [91] pour étudier les cas de gynécomastie en tenant compte de la possible relation avec les anciennes et les actuelles thérapies antirétrovirales de chaque patient.

Tous les patients infectés par le VIH ayant reçu des antirétroviraux pendant au moins 6 mois entre le 30 juin 1999 et le 30 juin 2001 ont été inclus dans cette étude rétrospective. L'historique et l'état actuel de la maladie ont été décrits pour chaque patient et un examen clinique a été réalisé lors du premier rendez-vous. Tous les patients ont ensuite été examinés régulièrement afin de déceler l'apparition d'effet indésirable.

La gynécomastie était généralement découverte par le patient lui-même qui se plaignait d'un élargissement unilatéral ou bilatéral de la poitrine. La confirmation de cet EIM se faisait par un examen clinique et/ou une échographie.

Paech a analysé pour chaque patient avec ou sans gynécomastie les thérapies anciennes et actuelles, la charge virale dans l'organisme, le nombre de lymphocytes T CD4, les triglycérides, la lactate déshydrogénase et la glycémie [16 ; 17 ; 49 ; 87].

Parmi les 470 patients infectés participants 24 ont présentés une gynécomastie et parmi ces 24 patients 17 avaient une gynécomastie unilatérale et 7 une gynécomastie bilatérale .

Neuf des 17 patients avec une gynécomastie unilatérale et 4 des 7 patients avec gynécomastie bilatérale avaient des masses nodulaires indurées palpables au niveau mammaire. Les autres individus présentaient une augmentation du volume mammaire sans nodules.

Les sujets présentant une gynécomastie avaient entre 17 et 63 ans avec une moyenne d'âge de 40 ans. Leur taux de lymphocytes T CD4 était compris entre 95 et 996 cellules/mm<sup>3</sup> (en moyenne 419 cellules/mm<sup>3</sup>) et leur charge virale variait de 0 à 75000 copies/ml (en moyenne 27 copies/ml).



Les 446 patients non atteints de gynécomastie avaient entre 15 et 73 ans avec une moyenne d'âge de 39 ans, le taux de lymphocytes T CD4 variait de 44 à 1436 cellules/mm<sup>3</sup> (en moyenne 404 cellules/mm<sup>3</sup>) et la charge virale était comprise entre 0 et 1 290 000 copies/ml (en moyenne 40 copies/ml).

Il faut noter d'autre part que :

- 41,6 % des patients se plaignant de gynécomastie avaient un taux élevé de lactate déshydrogénase contre 28,3 % des patients sans gynécomastie.
- Un tiers (33,3 %) des hommes avec gynécomastie et 21,2 % des individus non atteints avaient un taux élevé de triglycérides.
- Finalement 20,8 % des patients avec gynécomastie ont vu leur taux de glycémie augmenter contre seulement 10,8 % des patients non atteints.

Parmi tous les antirétroviraux, les différences les plus significatives en ce qui concerne l'apparition de gynécomastie ont été obtenues pour : la stavudine (ZERIT®) = INTI , la didanosine (VIDEX®) = INTI et le nelfinavir (VIRACEPT®) = IP.

Tous les patients ayant présenté une gynécomastie avaient précédemment été traités par stavudine. Seul 56 % des individus ne présentant pas de gynécomastie avaient été traités par stavudine. La didanosine a été utilisée chez 62,5 % des patients ayant une gynécomastie et chez 44,3 % des individus ne présentant pas l'EIM. Le nelfinavir a été prescrit à 62,5 % des patients ayant une gynécomastie et seulement à 25 % des sujets n'ayant pas de gynécomastie.

D'autres études effectuées par Brinkmann [10 -12] ont aussi permis d'obtenir des informations confirmant la possible association entre gynécomastie et antirétroviraux. Ce fut le cas plus spécialement avec le nelfinavir, la didanosine et la stavudine. Tous les patients présentant une gynécomastie avaient été traités à un moment donné par stavudine, et 80 % d'entre eux bénéficiaient d'une thérapie comportant de la stavudine quand la gynécomastie est apparue.

La gynécomastie induite par les thérapies antiVIH pourraient être le résultat, à un moment donné, de l'association de certains antirétroviraux entre eux.

#### 2.8.2.2. Etudes de Qazi sur le mécanisme d'apparition des gynécomasties avec les antirétroviraux.

Qazi 2000 [96] a étudié le profil hormonal, biochimique (cholestérol, triglycérides) et les marqueurs tumoraux de 11 patients infectés par le VIH et présentant une gynécomastie. Ces patients étaient traités par une combinaison de différents antirétroviraux dont l'efavirenz (SUSTIVA®).

Un historique médicamenteux a permis d'exclure tout autre médication concomitante comme cause potentielle de cette gynécomastie [96]. Les 11 patients traités par antirétroviraux avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml et une bonne progression du nombre de lymphocytes T CD4.

La cohorte était alors étendue à 15 patients et parmi ces 15 patients 12 avaient eu une réduction complète de leur gynécomastie après une période de 2 mois sans traitement antirétroviral [97]. Face à la croissance rapide des lymphocytes T CD4, à la baisse de la charge virale à moins de 50 copies/ml, à l'absence d'autre événement pathologique et à la résorption rapide de l'hypertrophie mammaire, il est permis de penser que cet EIM est tout autant lié à la restauration du statut immunitaire du patient qu'à un effet spécifique des antirétroviraux.

Le mécanisme intervenant dans le développement d'une gynécomastie reste encore imprécis. Cependant après l'initiation d'une thérapie antirétrovirale on observe une augmentation des cytokines et plus spécialement une augmentation des IL2 (interleukine 2) [54]. Or il a été démontré que les IL2 augmentaient *in vitro* la prolifération des cellules de carcinome mammaire humain [59]. D'autre part, l'augmentation de l'IL6 favorise l'activité de l'aromatase dans le tissu mammaire, avec pour conséquence une augmentation des estrogènes disponibles pour stimuler la croissance mammaire [105].

Cette augmentation des cytokines qui a lieu pendant la restauration immunitaire pourrait entraîner une altération de la disponibilité des estrogènes dans le tissu mammaire aboutissant ainsi à une gynécomastie.

Une fois la restauration immunitaire obtenue le taux de cytokines baisse, entraînant alors un retour à la normale du ratio E2/T avec disparition de la gynécomastie sans traitement symptomatique.

Ce mécanisme de restauration immunitaire est l'hypothèse actuelle la plus plausible pour expliquer le développement de gynécomastie chez les patients traités par antirétroviraux [98]. Des études sont encore nécessaires pour confirmer ou infirmer cette hypothèse.

#### 2.8.2.3. Mécanismes d'apparition d'une gynécomastie propres à chaque classe d'antirétroviraux.

##### ➤ INTI (Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse)

Des cas de gynécomastie ont été rapportés chez des patients infectés par le VIH et traités par une thérapie antirétrovirale comprenant des INTI [12 ; 93 ; 104].

Brinkmann [9] a montré que les INTI induisaient une toxicité mitochondriale par leur accumulation endommageant ainsi la  $\gamma$  polymérase mitochondriale. Plusieurs effets indésirables des antirétroviraux et notamment la gynécomastie sont attribués à ce mécanisme [48].

Le fait que les taux de lactate déshydrogénase, de triglycérides et de glucose soient augmentés chez les personnes atteintes de gynécomastie aurait son importance car l'élévation de ces paramètres est souvent considérée comme responsable de toxicité mitochondriale ou de lipodystrophie [9-11 ; 87]. Cependant l'élévation de ces paramètres n'est en rien prédictive de l'apparition d'une gynécomastie.

➤ IP (Inhibiteur de Protéases)

Des rapports isolés suggèrent que les IP entraînent des gynécomasties chez les femmes [34 ; 46 ; 51 ; 70] et chez les hommes [69 ; 104 ; 112]. La prévalence de gynécomastie avec les IP varie de 1 à 13 % selon les auteurs [101].

Le mécanisme par lequel les inhibiteurs de protéases entraîneraient une gynécomastie reste indéterminé. Les IP pourraient avoir un effet estrogène-like sur le tissu mammaire ou conduire à une diminution du ratio T/E2 qui entraînerait une gynécomastie. Cependant ces variations seraient indécélables par les méthodes actuelles de dosage en endocrinologie [7].

➤ INNTI (Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse)

**Efavirenz (SUSTIVA®)**

Des cas de gynécomasties chez des hommes traités par efavirenz ont été récemment rapportés par Caso [18] en 2001. Trois hommes infectés par le VIH, âgés respectivement de 33, 37 et 40 ans, ont développé une hypertrophie asymétrique et sensible de la poitrine 6 à 9 mois après l'introduction de l'efavirenz dans leur thérapie antirétrovirale.

Mercie [82] a récemment rapporté 6 cas d'hypertrophie mammaire chez des patients atteints par le VIH et traités par une thérapeutique antirétrovirale incluant l'efavirenz.

Les 6 patients infectés par le VIH ont été traités par une polythérapie antirétrovirale entraînant différents signes cliniques de lipodystrophie, mais la gynécomastie n'est apparue qu'après l'introduction de l'efavirenz. Dans les 6 cas la gynécomastie était douloureuse et elle apparaissait dans les 6 premiers mois de traitement. L'ensemble des données biologiques dont les taux hormonaux étaient toujours compris dans les valeurs normales.

Enfin, parmi 330 patients suivis par Mercie à Bordeaux, 258 avaient une trithérapie. Parmi ces 258, 74 avaient bénéficié d'une trithérapie associant de l'efavirenz (28,7%), 8,1% d'entre eux ont présenté une gynécomastie.

Les cas de gynécomastie décrits par Mercie et Caso n'avaient reçu aucune confirmation anatomopathologique. Mais récemment Caso [18] a rapporté 3 cas de gynécomastie sans lipodystrophie, confirmés anatomopathologiquement chez des patients infectés par le VIH et traités par efavirenz.

Les patients n'avaient reçu aucun autre traitement pouvant induire une gynécomastie, et celle-ci apparaissait quelques mois après le début du traitement par efavirenz. Les patients ne présentaient aucune lipodystrophie aussi bien avant la polythérapie comprenant les IP, qu'après l'introduction de l'efavirenz. Aucune anormalité biologique n'expliquait la gynécomastie chez ces patients.

Dans les 3 cas l'efavirenz avait été introduit pour simplifier le traitement en remplacement des IP, l'utilisation des INRT n'ayant pas été modifiée.

Ceci suggère que l'efavirenz peut entraîner des gynécomasties sans lipodystrophie par un mécanisme qui reste encore indéterminé.

## 2.9. Autres médicaments

### 2.9.1. Théophylline

La théophylline (DILATRANE®, EUPHYLLINE®, TEDRALAN®, THEOLAIR®, THEOSTAT®, XANTHIUM®) est un bronchodilatateur agissant par inhibition de la phosphodiesterase entraînant une relaxation des muscles lisses bronchiques et du diaphragme.

Dardick [27] en 1984 rapporte le cas d'un homme de 61 ans qui a développé une gynécomastie après avoir débuté un traitement par théophylline. La gynécomastie a régressé à l'arrêt du médicament. Aucune autre cause endogène ou exogène hormis la théophylline n'a pu être mise en cause.

### 2.9.2. Finastéride

Le finastéride est un inhibiteur spécifique de la 5  $\alpha$ -réductase, enzyme intracellulaire qui permet la synthèse, à partir de la testostérone, de la dihydrotestostérone.

La dihydrotestostérone entraîne le développement de la glande prostatique. On utilise donc le finastéride dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate (CHIBRO-PROSCAR®). Il permet une diminution de 20 à 30 % du volume de la prostate, une amélioration des symptômes liés à un adénome prostatique et une diminution de la survenue de rétention aiguë d'urines.

Le finastéride est aussi utilisé comme anti-alopécique (PROPECIA®) car la dihydrotestostérone est responsable au niveau des zones alopecées d'un raccourcissement du cycle de la croissance pileuse à l'origine d'une miniaturisation des cheveux.

Le finastéride a été plusieurs fois évoqué dans l'apparition de gynécomastie aussi bien dans son utilisation à fortes posologies (5mg/jour) dans l'adénome prostatique [13 ; 84], qu'à faibles posologies (1mg/jour) dans l'alopecie [116].

Ferrando [38] rapporte 4 cas de gynécomastie chez des hommes âgés de 18 à 29 ans traités par finastéride à la posologie de 1 mg/jour. La gynécomastie apparaissait 2 à 12 mois après l'initiation du traitement.

Le premier patient présentait un élargissement douloureux du sein droit qui disparut dans les 10 mois suivant l'arrêt du médicament.

Le second patient développait une induration solide du sein droit avec un taux élevé de prolactine. Après arrêt du finastéride la gynécomastie s'amendait en 2 mois mais, l'hyperprolactinémie persistait. Le finastéride était réintroduit à la posologie de 1 mg tous les 2 jours et 2 mois plus tard on ne notait pas de réinduction de l'EIM.

Le troisième patient développait un nodule du sein gauche qui disparaissait 3 mois après l'arrêt du finastéride.

Enfin le quatrième patient présentait un élargissement mammaire unilatéral (l'évolution de l'EIM était inconnue, le patient étant perdu de vue).

A la dose de 5mg/jour l'incidence des cas est de 0,4% après 1 an de traitement. D'autres effets indésirables y sont souvent associés : problèmes d'érection, d'éjaculation et baisse de la libido [118].

Théoriquement, il semblerait que la gynécomastie soit liée à une baisse du taux de dihydrotestostérone alors que le taux d'estradiol et la balance T/E2 ne semblent pas affectés [2]. Un faible taux de testostérone avant l'initiation du traitement par finastéride à 5 mg/jour serait un facteur de risque dans l'apparition d'une gynécomastie [62]. Une résorption partielle ou complète de la gynécomastie apparaît dans 80 % des cas après arrêt du finastéride.

L'utilisation de tamoxifène (10 mg/jour) s'est avérée efficace pour traiter des gynécomasties douloureuses chez les patients traités par finastéride autorisant ainsi la poursuite du traitement [107].

### 2.9.3. Thalidomide

Le thalidomide (THALIDOMIDE®) est un médicament de prescription particulière réservé aux hôpitaux. Ses indications sont strictement limitées. Il est réservé à certaines affections sévères et rebelles à tout autre traitement mais où son action est souvent spectaculaire (érythème noueux lépreux, aphtoses sévères, lupus érythémateux cutanés, infiltration lymphocytaire de la peau, réactions chroniques du greffon contre l'hôte, maladie de Behçet, prurigo actinique, myélomes multiples réfractaires).

Pulik [95] rapporte le cas d'un homme de 55 ans avec de multiples myélomes qui développa une gynécomastie unilatérale pendant un traitement par thalidomide.

Dix mois après avoir subi une transplantation de cellules sanguines, le patient commença un traitement par thalidomide à la posologie de 200 mg/jour. Aucune autre médication n'était administrée. Deux semaines plus tard il développait une gynécomastie unilatérale. La mammographie et l'ultrasonographie révélaient un élargissement mammaire alors que la glande mammaire était normale. Le reste du bilan était sans particularité. Le traitement était poursuivi et avec un recul de 4 mois la gynécomastie ne s'était pas modifiée.

Cette observation qui est la première mettant en cause le thalidomide dans la survenue d'une gynécomastie permet d'imputer cette molécule parce qu'elle a été prescrite en monothérapie et que la gynécomastie est apparue dans un délai de 15 jours.

#### 2.9.4. Rofécoxib

Le rofécoxib (VIOXX®) est un anti-inflammatoire non stéroïdien de 3<sup>ème</sup> génération. Il est, par voie orale, un inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2). La cyclo-oxygénase est responsable de la synthèse des prostaglandines. Deux isoformes, la COX-1 et la COX-2 ont été identifiés. La COX-2 est l'isoforme de l'enzyme induite par des stimuli pro-inflammatoires et est supposée être principalement responsable de la synthèse des médiateurs prostanoïdes de la douleur, de l'inflammation et de la fièvre.

Martinez [78] rapporte le cas d'un homme de 45 ans ayant développé une gynécomastie unilatérale après avoir reçu du rofécoxib pour une dorsalgie survenue lors d'un effort important.

Deux jours après avoir terminé un traitement de 5 jours de rofécoxib à la posologie de 5 mg/jour, le patient qui ne prenait aucun autre médicament, remarqua une croissance de sa glande mammaire gauche avec une gêne au frottement. A l'examen clinique, la palpation du sein gauche révélait une gynécomastie unilatérale. La mammographie montrait une augmentation du tissu glandulaire gauche comparativement à celui de droite. Malgré l'arrêt du rofécoxib la gynécomastie n'avait pas diminué 1 mois plus tard. La gêne quant à elle était moins perceptible. Trois mois après l'arrêt du médicament, la gêne et la gynécomastie avaient disparu.

A ce jour il ne paraît pas raisonnable d'évoquer cet EIM comme étant un potentiel effet de classe pour les COX-2.

#### 2.9.5. Auranofine

L'auranofine (RIDAURAN®) est un sel d'or utilisé dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde.

Cette molécule a été rendue responsable d'une gynécomastie par Williams [117] en 1988 suite à l'observation d'un patient de 41 ans traité par auranofine depuis 5 mois.

La gynécomastie apparaissait suite à l'augmentation des posologies d'auranofine et s'amendait dans les 4 mois suivant l'arrêt du médicament.



### 2.9.6. Somatropine

La somatropine recombinante ou somatropine humaine (GENOTONORM®, MAXOMAT®, NORDITROPINE®, SAIZEN®, UMATROPE®, ZOMACTON®) est un polypeptide obtenu par génie génétique (r-hGH). Sa structure (191 acides aminés) et ses propriétés sont celles de l'hormone de croissance humaine d'origine hypophysaire. Son effet principal est une activation de la croissance osseuse par stimulation des cartilages de conjugaison des os longs. Elle a aussi un effet anabolisant, lipolytique et peut induire un hyperinsulinisme modéré.

Une étude des effets secondaires rapportés à la « FDA » « Food and Drug Administration » faite par Malozowski [74] en 1995 a mis en évidence 22 cas de gynécomastie prépubertaire chez des garçons âgés de 2 à 12 ans ayant été traités par hormone de croissance pour un déficit somatotrope (18 cas) ou pour une petite taille.

Pour 16 des 18 patients les posologies étaient comprises entre 0,3 à 1,8 mg/kg/semaine. Seuls 3 de ces patients bénéficiaient d'une polythérapie.

Pour 13 patients la gynécomastie était diagnostiquée entre 15 jours et 7 mois après l'initiation du traitement par somatropine. Pour les 8 autres patients la gynécomastie n'était apparue qu'après 1 à 8 ans de traitement.

La gynécomastie était unilatérale dans 9 cas et bilatérale dans 7 cas.

La gynécomastie s'amendait chez 2 patients suite à l'arrêt de la thérapeutique. Elle était réinduite chez un patient après réintroduction du médicament. Chez 5 patients la gynécomastie disparaissait alors que le traitement par somatropine était poursuivi.

Selon Malozowski la gynécomastie pourrait être due aux propriétés lactogéniques de l'hormone [75].

Actuellement un nombre croissant de personnes est traité par hormone de croissance c'est pourquoi un examen clinique des seins devrait être effectué d'office chez ces patients.

### 2.9.7. Bézafibrate

Le bézafibrate (BEFIZAL®) est un hypolipémiant. C'est un fibrate de 2<sup>ème</sup> génération. Il active la lipoprotéine lipase ce qui favorise la transformation des VLDL en LDL. Les VLDL étant essentiellement constitués de triglycérides ce médicament est principalement hypotriglycéridémiant. D'autre part il réduit la synthèse hépatique des VLDL et du cholestérol par inhibition de 50 % de l'activité de l'HMG-CoA réductase, d'où son effet hypocholestérolémiant modéré.

Les dossiers de 122 patients traités depuis au moins 6 mois par bézafibrate ont été examinés par Yeshurun en 1992 [119]. Le bézafibrate était utilisé pour traiter des hyperlipidémies de type IIb, IV et V ne répondant pas à des mesures purement diététiques. Chez ces patients, le taux plasmatique de triglycérides avait baissé en moyenne de 45 % et le taux de cholestérol total de 10 à 12 % avec une augmentation du HDL-cholestérol de 8 %. Le médicament était généralement bien toléré. Le principal effet secondaire correspondait à des troubles gastro-intestinaux dans 6,5 % des cas. Chez 4 % des patients il fut constaté une baisse de la libido et 2 patients développèrent une gynécomastie. Celle-ci comme les autres effets fut réversible à l'arrêt du traitement.

Nous verrons plus tard que cette publication ne correspond en rien au nombre de cas rapportés dans la Banque Française de Pharmacovigilance avec les hypolipémiants.

## 2.10. Toxiques et stupéfiants

### 2.10.1. Hachisch et marijuana

Ces drogues contiennent du tétrahydrocannabinol, qui possède une activité estrogénique propre, et entraîne une diminution du taux plasmatique de testostérone.

### 2.10.2. Alcool

Une atrophie testiculaire et une gynécomastie sont fréquentes chez les alcooliques, en l'absence même d'atteinte hépatique importante, en raison de l'action toxique exercée directement par l'alcool sur le testicule endocrine.

L'absorption aiguë ou chronique d'alcool diminue, même chez le sujet sain, les taux sanguins de testostérone, et ce par plusieurs mécanismes : inhibition directe de la synthèse et de la libération de l'hormone ; diminution du nombre des récepteurs testiculaires aux gonadotrophines.

De plus, il s'y associe souvent des signes d'hyperestrogénisme, par diminution de la dégradation hépatique des estrogènes et augmentation sous la dépendance directe de l'éthanol du nombre des récepteurs tissulaires aux hormones femelles.

# **IV.**

# **PHARMACOVIGILANCE**

## **IV. PHARMACOVIGILANCE**

L'enquête réalisée dans cette partie de notre travail analyse des données recueillies dans la Banque Française de Pharmacovigilance. Il nous a donc semblé important de préciser les différentes définitions, missions et obligations de la Pharmacovigilance à partir de la législation française en vigueur.

### **1. Présentation de la pharmacovigilance**

La pharmacovigilance est tout à la fois un système réglementaire, une science à part entière et un acte quotidien de l'exercice médical [100].

Elle est composée de : 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) couvrant l'ensemble du territoire national, un Comité Technique (CT) et une Commission Nationale (CN). La mise en oeuvre du système national de pharmacovigilance est assurée aujourd'hui par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS).

La définition de la pharmacovigilance est tout sauf homogène, on retiendra comme définition celle de l'article R. 5144-1 du décret 95-278 [29] :

« La Pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain mentionnés à l'article L. 511-1 (définition des différentes sortes de médicaments), des produits mentionnés à l'article L.658-11 (insecticides, acaricides et produits pour l'entretien et l'application de lentilles de contact) et des médicaments et contraceptifs mentionnés à l'article 2 du décret n°69-104 du 3 février 1969 »

L'article R. 5144-2 précise d'autre part que la Pharmacovigilance comporte :

- Le signalement des effets indésirables mentionnés à l'article R. 5144-1 et le recueil des informations les concernant ;
- L'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention ;
- La réalisation de toutes études et de tous travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et produits mentionnés à l'article R. 5144-1 »

Ce même article stipule que :

« l'exercice de la pharmacovigilance peut impliquer la recherche et l'analyse des données contenues dans le dossier préclinique d'expérimentation animale ou dans le dossier des essais cliniques d'un médicament ou produit, ainsi que des informations relatives à la fabrication, à la conservation, à la vente, à la délivrance et aux pratiques de consommation, de prescription et d'administration au patient de ce médicament ou produit ».

## **2. Rôles de la pharmacovigilance**

Le dispositif français peut être présenté en 3 niveaux :

- Le premier niveau est composé par l'ensemble des professionnels de santé qui ont une obligation légale de notifier.

L'anonymat qui protège l'informateur déclarant ne peut que l'inciter à utiliser les compétences des CRPV. De plus, en enrichissant par ses déclarations d'EIM la Banque Nationale de Pharmacovigilance c'est lui, mais aussi ses confrères que chaque praticien protège.

### Obligations de signalement (Art R. 5144-19)

1. Médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme :

« Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5144-1, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de Pharmacovigilance ».

2. Pharmacien :

« De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5144-1 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de Pharmacovigilance ».

3. Membre d'une profession de santé :

« Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de Pharmacovigilance ».

- Le 2<sup>ème</sup> niveau regroupe les 31 centres régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et le Comité technique (CT)

### Missions des centres régionaux de Pharmacovigilance

Les CRPV sont des structures publiques à localisation hospitalière (CHU) qui ont comme but principal d'aider par les moyens mis à leur disposition, leurs confrères et collègues dans la prise en charge de toute les pathologies iatrogéniques médicamenteuses.

« Article R.5144-14-Les CRPV sont chargés :

1. De recueillir les déclarations que doivent leur adresser, en application de l'article R. 5144-9, les médecins, les chirurgiens-dentistes, les sages-femmes et les pharmaciens ;
2. De recueillir les informations relatives aux effets indésirables des médicaments ou produits mentionnés à l'article R. 5144-1 qui doivent leur être communiquées par les établissements publics de santé, par les centres antipoison et par les établissements de santé privés qui assurent l'exécution du service public hospitalier ou sont associés à son fonctionnement ;
3. De réunir les informations de même nature qui leur sont transmises par les autres établissements de santé ou, à titre individuel, par les membres de professions de santé ;
4. De transmettre au directeur général de l'Agence du médicament les informations recueillies en application des 1, 2 et 3, celles qui concernent des effets indésirables graves devant lui être transmises sans délai (en pratique moins de 15 jours) ;
5. De remplir auprès du ministre chargé de la santé et du directeur général de l'Agence du médicament une mission d'expertise, en conduisant les études et travaux qui leur sont demandés par ces autorités et en procédant à l'évaluation des informations relatives aux effets indésirables ;
6. De contribuer au développement des connaissances sur les méthodes de la Pharmacovigilance et sur la nature et les mécanismes des effets indésirables des médicaments et produits mentionnés à l'article R. 5144-1 ».



« Article R.5144-15 -- Les CRPV doivent en outre, sur leur territoire géographique d'intervention :

- contribuer au développement de l'information en matière de pharmacovigilance, notamment en renseignant les membres des professions de santé et en participant à leur information,
- remplir une mission d'expertise et de conseil en matière de pharmacovigilance auprès des établissements de santé, en collaboration avec les pharmacies à usage intérieur de ces établissements,
- porter à la connaissance des instances compétentes en matière de pharmacodépendance les constatations d'usage abusif ou détourné d'un médicament.

Ils doivent au sein de l'établissement dans lequel ils sont implantés, donner avis et conseils en matière de pharmacovigilance aux membres des professions de santé et aux patients, participer aux activités de pharmacologie clinique et de pharmaco-épidémiologie et remplir une mission d'expertise et de conseil auprès des instances consultatives spécialisées de l'établissement ».

- Le 3<sup>ème</sup> niveau correspond à la Commission nationale de Pharmacovigilance

Les missions de la Commission nationale sont :

- 1) D'évaluer les informations sur les effets indésirables des médicaments ;
- 2) De donner un avis au ministre chargé de la santé et au directeur général de l'Agence du médicament sur les mesures à prendre pour faire cesser les incidents et accidents qui se sont révélés liés à l'emploi de ces médicaments ou produits ;
- 3) De proposer au ministre chargé de la santé et au directeur général de l'Agence du médicament les enquêtes et travaux qu'elle estime utiles à l'exercice de la Pharmacovigilance »

### **3. Méthode d'imputabilité** [4]

La méthode d'imputabilité envisage séparément l'imputabilité intrinsèque concernant exclusivement la possibilité de relation de cause à effet de chaque médicament face à un événement clinique et/ou paraclinique et l'imputabilité extrinsèque, seulement basée sur les connaissances bibliographiques.

#### **3.1. Imputabilité intrinsèque**

Elle utilise deux groupes de critères : chronologiques et séméiologiques pour définir le degré de relation de cause à effet entre un médicament et un événement clinique ou biologique chez un patient donné.

Si plusieurs médicaments sont administrés en même temps, l'imputabilité intrinsèque est déterminée de manière indépendante pour chacun des médicaments, sans tenir compte de l'imputabilité des médicaments associés.

##### **3.1.1. Les critères chronologiques**

###### **▪ Administration du médicament**

Le délai observé entre la prise du médicament et la survenue de l'effet indésirable, peut être qualifié de :

- délai très suggestif : par exemple un choc anaphylactique survenant immédiatement après une injection parentérale.
- délai compatible : l'événement survient après le début du traitement sans que le délai de survenue soit particulièrement évocateur.
- délai incompatible : par exemple une cirrhose détectée quelques jours après la prise d'un médicament.

- Arrêt du traitement

L'évolution de la réaction, à l'arrêt du médicament, peut être qualifiée de :

- évolution suggestive : régression de l'événement à l'arrêt du traitement.
- évolution non concluante : pas de relation établie entre la régression de l'événement et l'arrêt du traitement.
- évolution non suggestive : pas de régression d'un événement de type réversible à l'arrêt du traitement.

- Les conséquences de la réadministration (R) du médicament incriminé (fortuite ou volontaire sous surveillance)

Elle peut être :

- positive (R+) lorsque la réadministration est suivie de récurrence.
- négative (R-) lorsqu'elle est non suivie de récurrence.
- non disponible ou non interprétable (R0).

- La combinaison de ces trois critères chronologiques donne un score chronologique intermédiaire C :

C3 : chronologie vraisemblable

C2 : chronologie plausible

C1 : chronologie douteuse

C0 : chronologie incompatible

### 3.1.2. Les critères séméiologiques

- La séméiologie proprement dite

On prend en compte les signes évoquant le rôle du médicament.

- séméiologie évocatrice : du rôle du médicament (clinique ou paraclinique).
- autres éventualités séméiologiques.

- Les facteurs favorisants

L'existence de facteurs très favorisants et bien validés peut augmenter l'imputabilité du médicament. Exemples de facteurs favorisants : une maladie, un état physiologique, une interaction médicamenteuse.

- Autres causes

Il faut effectuer un bilan approprié afin d'éliminer d'éventuelles causes non médicamenteuses à l'origine de l'événement en question.

- autre explication absente : après un bilan adapté.
- autre explication possible : non recherchée ou présente.

- Des examens complémentaires spécifiques (L)

Ils peuvent être en faveur du rôle causal du médicament, par exemple : la recherche d'anticorps antimédicament en cas d'anémie hémolytique.

- L(+) : examen positif.
- L(-) : examen négatif.
- L(0) : non disponible : non effectué, ou n'existe pas, ou examen négatif mais insuffisamment sensible.

- L'association des critères séméiologiques définit le score séméiologique S

- S3 : séméiologie vraisemblable
- S2 : séméiologie plausible
- S1 : séméiologie douteuse

### 3.1.3. Association des critères chronologiques et séméiologiques

L'association des critères chronologiques et séméiologiques permet de déterminer le score d'imputabilité intrinsèque I :

- I4 : imputabilité très vraisemblable
- I3 : imputabilité vraisemblable
- I2 : imputabilité plausible
- I1 : imputabilité douteuse
- I0 : imputabilité incompatible.

### 3.2. Imputabilité extrinsèque

Le concept d'imputabilité extrinsèque a évolué vers une cotation systématisée de la bibliographie.

Ceci permet de qualifier le degré de nouveauté de l'effet inattendu ou toxique médicamenteux au moment de sa constatation.

Il existe 4 degrés :

- **B3** : effet notoire décrit dans le RCP du produit.
- **B2** : effet non notoire publié ou cité dans des ouvrages de référence.
- **B1** : effet décrit ne correspond ni à la définition du score B3, ni à celle du score B2.
- **B0** : effet rapporté semble tout à fait nouveau et n'a jamais été publié.

La méthode d'imputabilité doit être basée sur des données fiables et validées, pour qu'une conclusion puisse être apportée.

## **4. Exploitation des données de la Banque Française de Pharmacovigilance dans le cadre des gynécomasties médicamenteuses.**

### 4.1. Méthodologie

Le but de cette enquête a été de recenser rétrospectivement les cas de gynécomastie spontanément déclarés aux CRPV pendant une période de 3 ans du 1<sup>er</sup> janvier 1999 au 31 décembre 2001 et de déterminer les principaux médicaments impliqués dans la survenue de cet effet indésirable (par opposition aux médicaments associés lors de la survenue de l'EIM). Seules les molécules ayant un degré d'imputabilité suffisant ont été prises en compte dans l'enquête. Les résultats sont ensuite comparés avec les données de la littérature actuelle.

C'est en accord avec l'AFSSAPS que nous avons interrogé la Banque Française de Pharmacovigilance ce qui nous a permis de réaliser l'enquête suivante.

## 4.2. Résultats

### 4.2.1. Année 1999

En 1999, la Banque Française de Pharmacovigilance a enregistré 16313 effets indésirables médicamenteux (EIM) et 58 d'entre eux (0,36 %) étaient des gynécomasties.

Un EIM étant défini comme : « une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament » [29].

#### Hommes

54 dossiers concernant des gynécomasties médicamenteuses sont répertoriés dans la Banque Française de Pharmacovigilance. La moyenne d'âge des patients est de 55 ans et les extrêmes vont de 16 à 89 ans.

#### Femmes

4 dossiers concernant des gynécomasties médicamenteuses sont répertoriés dans la Banque Française de Pharmacovigilance. La moyenne d'âge est de 31 ans et les extrêmes vont de 1 à 68 ans.

Parmi les 58 dossiers on en compte 12 (11 chez les hommes et 1 chez les femmes) pour lesquels le médicament imputé est utilisé en monothérapie. Les 46 dossiers restants concernent des médicaments utilisés dans le cadre d'une polythérapie.

Les molécules imputées en monothérapie sont les suivantes :

Antigoutteux :

- l'allopurinol

Anti-épileptique :

- la carbamazépine

Bêta-bloquant :

- le céliprolol

Anti-émétique :

- le cisapride

Estrogène :

- le 17- $\beta$ -estradiol

Antimitotique :

- l'estramucine

Anti-acnéïque :

- l'isotrétinoïne

Benzodiazépine :

- le lormétazépan

Anti-ulcéreux :

- l'oméprazole

Anti-énurétique :

- l'oxybutyrine

Diurétique :

- la spironolactone

Anti-asthmatique :

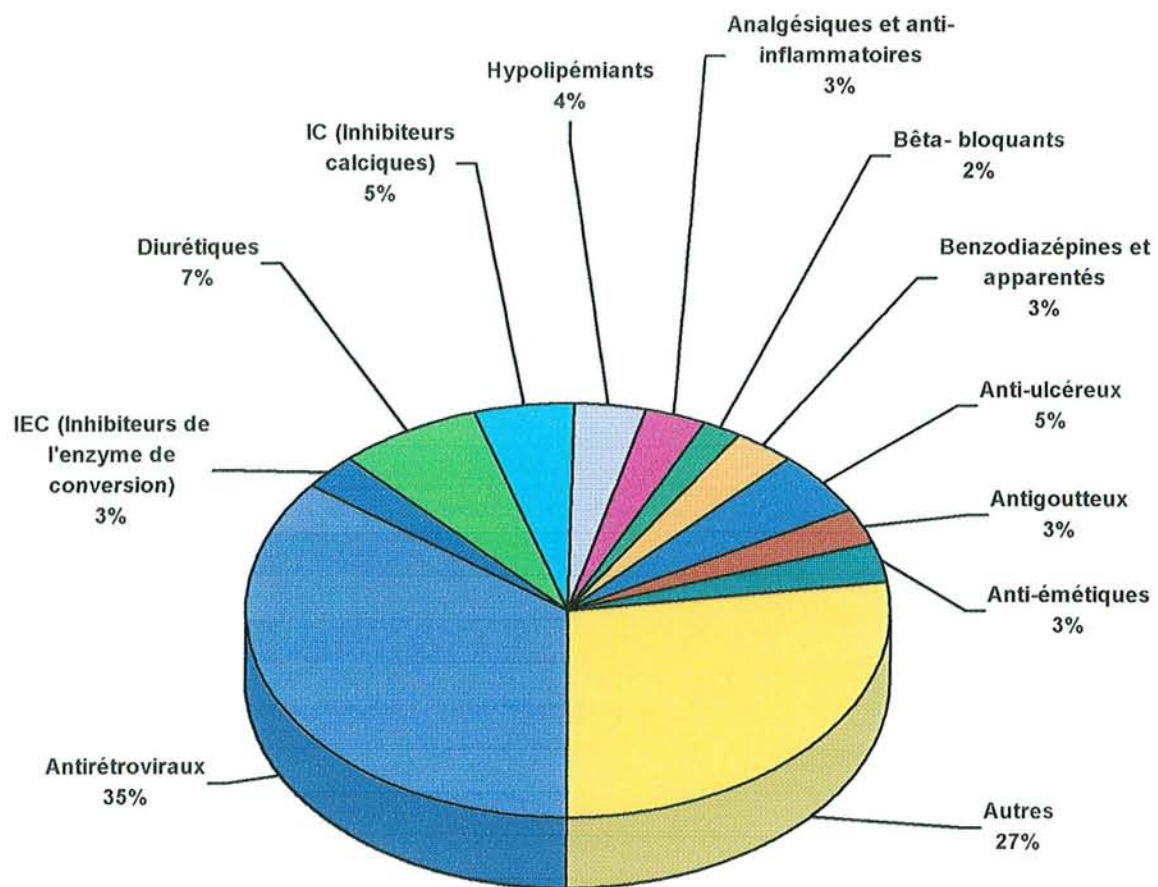
- la théophylline

Médicaments incriminés dans l'apparition d'une gynécomastie

<b><u>Antirétroviraux</u></b>	<b><u>INTI</u></b> Didanosine Lamivudine Stavudine Zidovudine  <b><u>INNTI</u></b> Efavirenz  <b><u>IP</u></b> Indinavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir
<b><u>Diurétiques</u></b>	Furosémide Hydrochlorothiazide Spironolactone
<b><u>Hypolipémiants</u></b>	Fénofibrate Atorvastatine Simvastatine
<b><u>Anti-ulcéreux</u></b>	Lansoprazole Oméprazole
<b><u>Inhibiteurs de l'enzyme de conversion</u></b>	Bénazépril Ramipril
<b><u>Inhibiteurs calciques</u></b>	Amlodipine Diltiazem Félodipine Nicardipine
<b><u>? éta-bloquants</u></b>	Acébutolol Céliprolol Labétolol
<b><u>Benzodiazépines et apparentés</u></b>	Alprazolam Clonazépam Lormétazépam Zolpidem

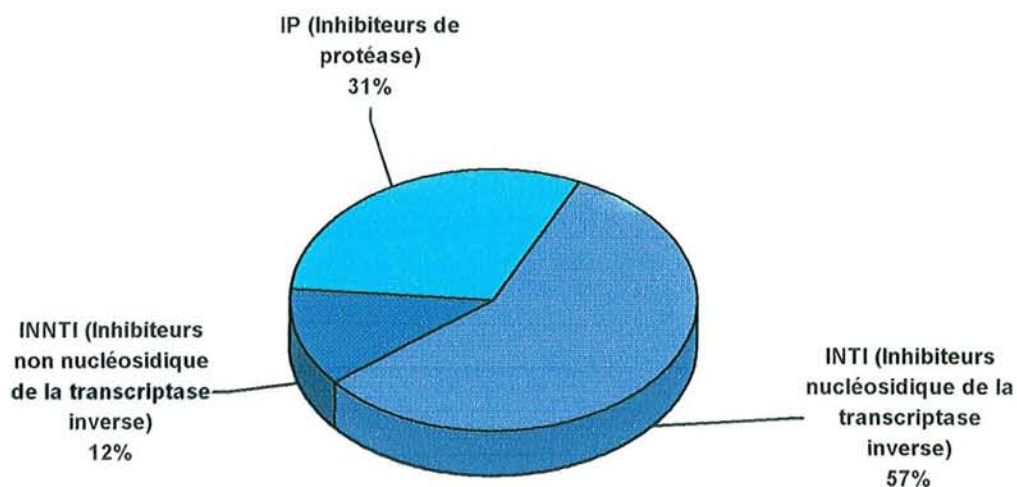


<b><u>Anti-émétiques</u></b>	Dompéridone Cisapride
<b><u>Analgésiques et anti-inflammatoires</u></b>	Aspirine Codéine Dextropropoxyphène Naproxène Paracétamol
<b><u>Antigoutteux</u></b>	Allopurinol
<b><u>Autres</u></b>	<p><u>Anti-agrégants plaquettaires</u> : Clopidogrel, Dipyridamole, Ticlopidine</p> <p><u>Antibiotiques</u> : Sulfaméthoxazole + Triméthoprime, Tétracycline</p> <p><u>Dérivés nitrés</u> : Isosorbide dinitrate, Trinitrine</p> <p><u>Anti-asthmatiques</u> : Salbutamol, Théophylline</p> <p><u>Psychotropes</u> : Buprénorphine, Méthadone (chlorhydrate)</p> <p>Acétylcystéine, Béclométasone dipropionate, Carbamazépine, Ciclosporine, Cinnarizine, Diacérhéine, 17 β-estradiol, Estramustine, Fluconazole, Fluoxétine, Glibenclamide, Insaponifiables d'avocat et de soja, Isotrétinoïne, Lopéramide, Loratadine, Mercaptopurine, Minoxidil, Molsidomine, Oxybutyrine, Prednisone, Rutosides, Somatropine recombinante, Tamsulosine, Trimétazidine</p>



### Médicaments enregistrés dans la Banque Française de Pharmacovigilance comme responsables de gynécomastie en 1999

PS : la notion de famille, groupe, classe et molécule n'est pas retenue dans cette présentation afin de faciliter l'exploitation des résultats.



**Répartition des différentes classes  
d'antirétroviraux enregistrés dans la  
Banque Française de  
Pharmacovigilance comme  
responsables de gynécomastie en 1999**

Parmi toutes ces « entités » médicamenteuses représentées sur l'année 1999 on remarque la nette prédominance du groupe des antirétroviraux qui à lui seul représente 35 % des cas de gynécomastie médicamenteuse répertoriés sur l'année.

Les autres entités (hormis le groupe « autres ») ont toutes des pourcentages de responsabilité variant de 2 à 7 %.

Les antirétroviraux sont représentés par 3 classes :

- les INTI (Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse),
- les INNTI (Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse),
- les IP (Inhibiteurs de Protéase).

La répartition de ces trois classes est représentée sur un graphique, où on remarque que les INTI sont les plus souvent impliqués dans la survenue de l'effet avec un pourcentage de 57% contre 31 % pour les IP et 12 % pour les INNTI.

Ramenés à l'ensemble des cas de gynécomastie répertoriés en 99 :

- les INTI représentent 20%,
- les IP représentent 11%,
- les INNTI représentent 4%.

#### 4.2.2. Année 2000

En 2000, 17320 effets indésirables ont été enregistrés dans la Banque Française de Pharmacovigilance et 76 d'entre eux (0,44 %) étaient des gynécomasties.

##### Hommes

68 dossiers concernant des gynécomasties médicamenteuses sont répertoriés dans la Banque Française de Pharmacovigilance. La moyenne d'âge des patients est de 49 ans et les extrêmes vont de 3 à 91 ans.

##### Femmes

8 dossiers concernant des gynécomasties médicamenteuses sont répertoriés dans la Banque Française de Pharmacovigilance. La moyenne d'âge est de 35 ans et les extrêmes vont de 2 à 64 ans.

Parmi les 76 dossiers on en compte 16 (14 chez les hommes et 2 chez les femmes) pour lesquels le médicament imputé est utilisé en monothérapie. Les 60 dossiers restants concernent des médicaments utilisés dans le cadre d'une polythérapie.

Les molécules imputées en monothérapie sont les suivantes :

Hypolipémiants :

- la cérivastatine
- la pravastatine

Diurétiques :

- la spironolactone

Association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'un diurétique :

- captopril + hydrochlorothiazide
- spironolactone + altizide
- périndopril + indapamide

Anti-émétique

- le cisapride

Anti-agrégant plaquettaire :

- le clopidogrel

Antirétroviral :

- l'efavirenz
- la stavudine

Inhibiteur calcique :

- la félodipine

Antituberculeux :

- l'isoniazide

Neuroleptique :

- la rispéridone
- le sulpiride

Vitamine :

- l'acide ascorbique

Interféron :

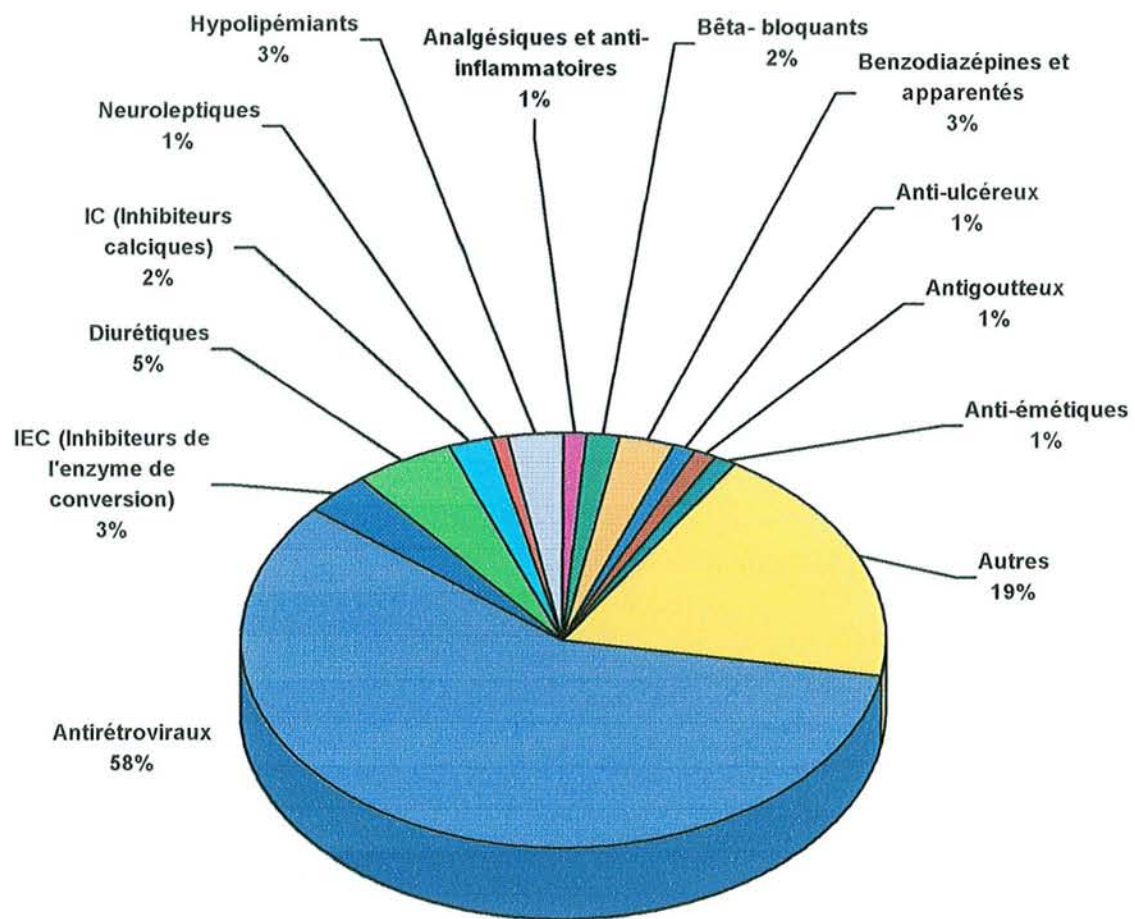
- l'interféron a humain recombinant

Médicaments incriminés dans l'apparition d'une gynécomastie

<b><u>Antirétroviraux</u></b>	<p><b><u>INTI</u></b></p> <p>Abacavir</p> <p>Didanosine</p> <p>Lamivudine</p> <p>Stavudine</p> <p>Zidovudine</p> <p><b><u>INNTI</u></b></p> <p>Efavirenz</p> <p>Névirapine</p> <p><b><u>IP</u></b></p> <p>ABT 378</p> <p>Amprénavir</p> <p>Indinavir</p> <p>Nelfinavir</p> <p>Ritonavir</p> <p>Saquinavir</p>
<b><u>Diurétiques</u></b>	<p>Altizide</p> <p>Furosémide</p> <p>Hydrochlorothiazide</p> <p>Indapamide</p> <p>Spirolactone</p>
<b><u>Hypolipémians</u></b>	<p>Fénofibrate</p> <p>Atorvastatine</p> <p>Cérvastatine</p> <p>Pravastatine</p> <p>Tocophérol</p>
<b><u>Anti-ulcéreux</u></b>	<p>Cimétidine</p> <p>Oméprazole</p>
<b><u>Inhibiteurs de l'enzyme de conversion</u></b>	<p>Captopril</p> <p>Lisinopril</p> <p>Périndopril</p> <p>Quinapril</p> <p>Ramipril</p>

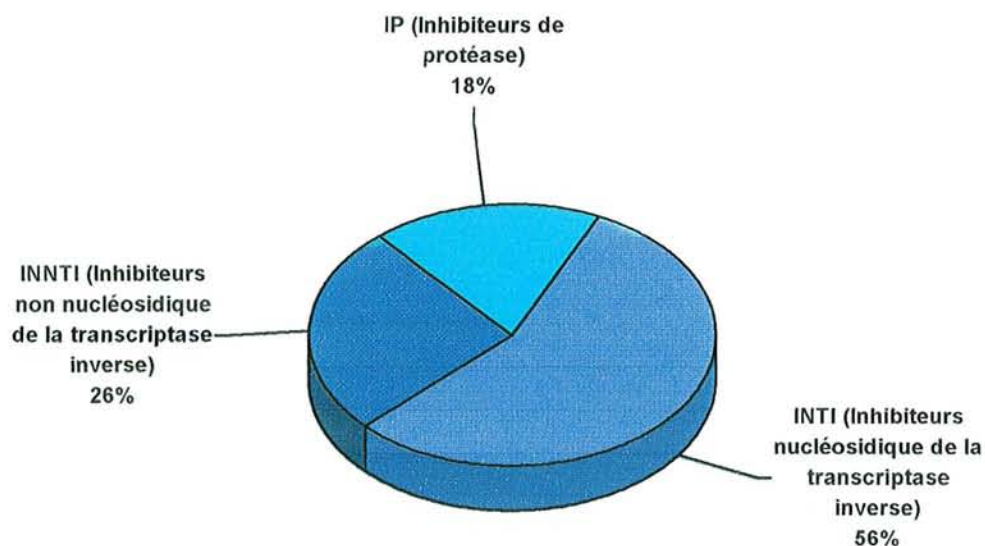
<b><u>Inhibiteurs calciques</u></b>	Amlodipine Félodipine Isradipine Nifédipine
<b><u>? éta-bloquants</u></b>	Aténolol Métoprolol
<b><u>? enzodiazépines et apparentés</u></b>	Bromazépam Clobazam Oxazépam Prazépam Zolpidem
<b><u>Neuroleptiques</u></b>	Risperidone Sulpiride
<b><u>Analgésiques et anti-inflammatoires</u></b>	Acétylsalicylate de lysine Dextropropoxyphène Paracétamol
<b><u>Antigoutteux</u></b>	Allopurinol
<b><u>Anti-émétiques</u></b>	Dompéridone Cisapride
<b><u>Autres</u></b>	<u>Dérivés nitrés</u> : Isosorbide dinitrate, Trinitrine <u>Antibiotiques</u> : Clarithromycine, Minocycline, Sulfaméthoxazole + Triméthoprim  Aciclovir, Acide ascorbique, Alfuzosine, Amiodarone, Azathioprine, Chondroïtine sulfate, Clopidogrel, Digoxine Ethinylestradiol, Finastéride, Flécaïnide, Fluindione, Hydrocarbamide, Interféron Alpha humain recombinant Isoniazide, Kétoconazole, Lévonorgestrel, Lopéramide, Losartan, Melphalan, Métoclopramide, Naftidrofuryl, Nicergoline, Phloroglucinol, Prednisone, Silicate, Tacrolimus, Valsartan





### Médicaments enregistrés dans la Banque Française de Pharmacovigilance comme responsables de gynécomastie en 2000

PS : la notion de famille, groupe, classe et molécule n'est pas retenue dans cette présentation afin de faciliter l'exploitation des résultats.



**Répartition des différentes classes  
d'antirétroviraux enregistrés dans la  
Banque Française de  
Pharmacovigilance comme  
responsables de gynécomastie en 2000**

Les « entités » médicamenteuses incriminées dans la survenue d'une gynécomastie sur l'année 2000 sont les mêmes que sur l'année 1999. Il faut y ajouter les neuroleptiques responsables de 1 % des cas répertoriés.

Les antirétroviraux sont très fortement représentés par rapport aux autres entités. En effet ils sont incriminés à eux seuls dans 58 % des cas de gynécomastie répertoriés dans la Banque. Ce pourcentage qui était déjà le plus important en 1999 (35 %) est celui qui connaît la plus forte progression en 2000.

Les autres entités ont des pourcentages qui s'échelonnent entre 1 et 5 % ce qui diffère peu de l'année précédente.

Les trois classes d'antirétroviraux sont cette fois-ci incriminées de la façon suivante :

- INTI : 56 %
- INNTI : 26 %
- IP : 18 %.

Ramenés à l'ensemble des cas de gynécomastie répertoriés en 2000 :

- les INTI représentent 33%,
- les IP représentent 15%,
- les INNTI représentent 10%.

On remarque donc que le groupe des INTI est toujours le plus fortement représenté avec un pourcentage plus élevé qu'en 1999 (33% des gynécomasties en 2000 contre 20% en 1999). L'implication des IP mais surtout des INNTI devient de plus en plus importante.

#### 4.2.3. Année 2001

En 2001, 18322 effets indésirables ont été enregistrés dans la Banque Française de Pharmacovigilance et 94 d'entre eux (0,51 %) étaient des gynécomasties.

##### Hommes

86 dossiers concernant des gynécomasties médicamenteuses sont répertoriés dans la Banque Française de Pharmacovigilance. La moyenne d'âge des patients est de 50 ans et les extrêmes vont de 7 à 82 ans.

##### Femmes

8 dossiers concernant des gynécomasties médicamenteuses sont répertoriés dans la Banque Française de Pharmacovigilance. La moyenne d'âge est de 38 ans et les extrêmes vont de 6 à 77 ans.

Parmi les 94 dossiers on en compte 18 (16 chez les hommes et 2 chez les femmes) pour lesquels le médicament imputé est utilisé en monothérapie. Les 76 dossiers restants concernent des médicaments utilisés dans le cadre d'une polythérapie.

Les molécules imputées en monothérapie sont les suivantes :

Diurétique :

- la spironolactone dans 3 dossiers

Association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'un diurétique :

- amiloride + hydrochlorothiazide
- spironolactone + altizide

Anti-ulcéreux :

- le lansoprazole
- l'oméprazole dans 2 dossiers

Hypolipémiant :

- la cérivastatine

Antihistaminique H1 :

- la cétirizine
- la loratadine

Antirétroviral :

- l'éfavirenz

Neuroleptique :

- l'amisulpiride

Anti-alopécique :

- le finastéride dans 2 dossiers

Anti-acnéique :

- l'isotrétinoïne

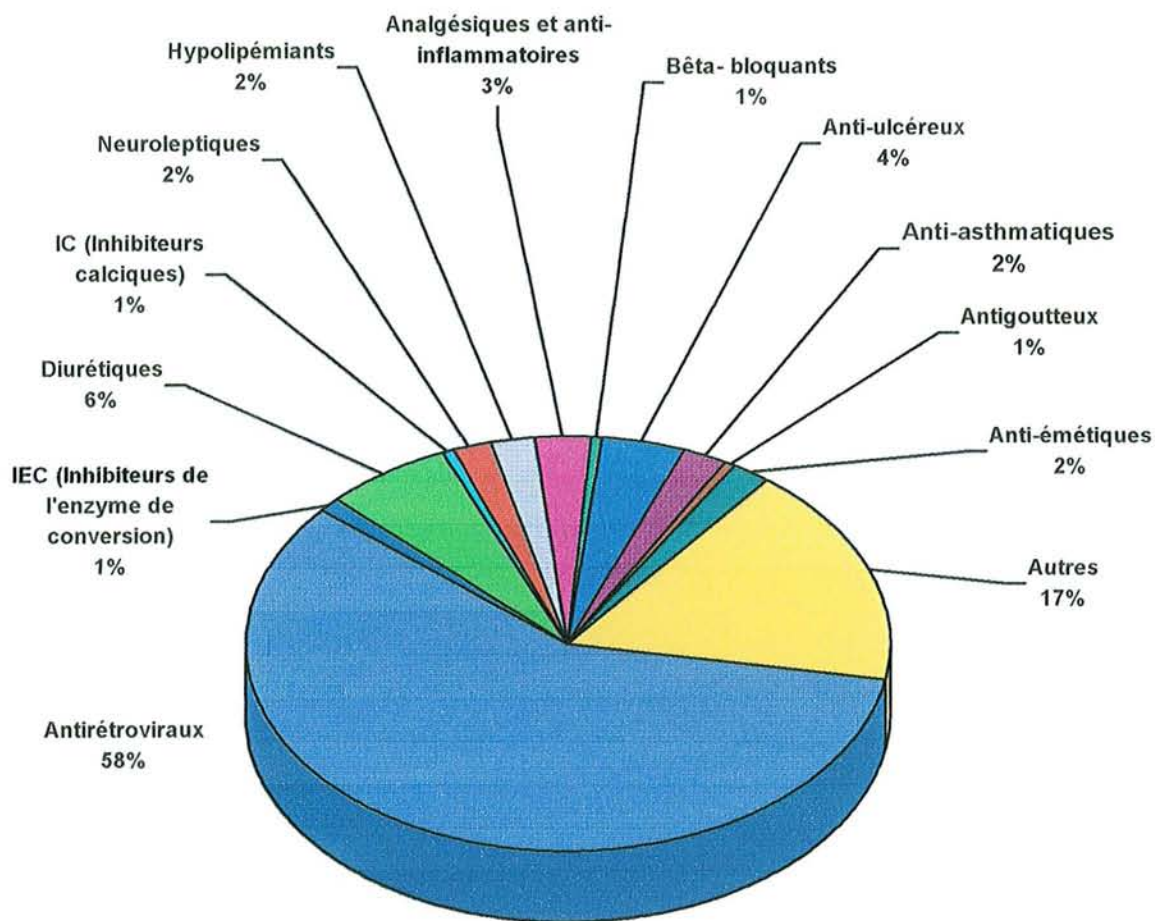
Analgésiques :

- la noramidopyrine
- le tramadol

Médicaments incriminés dans l'apparition d'une gynécomastie

<b><u>Antirétroviraux</u></b>	<div data-bbox="584 294 915 606"> <b><u>INTI</u></b>  Abacavir  Didanosine  Lamivudine  Stavudine  Zalcitabine  Zidovudine </div> <div data-bbox="584 681 900 769"> <b><u>INNTI</u></b>  Efavirenz  Névirapine </div> <div data-bbox="584 844 906 1156"> <b><u>IP</u></b>  Amprénavir  Indinavir  Lopinavir  Nelfinavir  Ritonavir  Saquinavir </div>
<b><u>Diurétiques</u></b>	Altizide Amiloride Furosémide Hydrochlorothiazide Spironolactone Triamtérène
<b><u>Hypolipémiants</u></b>	Atorvastatine Cérvastatine Gemfibrozil
<b><u>Anti-ulcéreux</u></b>	Lansoprazole Oméprazole Pantoprazole
<b><u>Inhibiteurs de l'enzyme de conversion</u></b>	Enalapril Ramipril
<b><u>Inhibiteurs calciques</u></b>	Félodipine

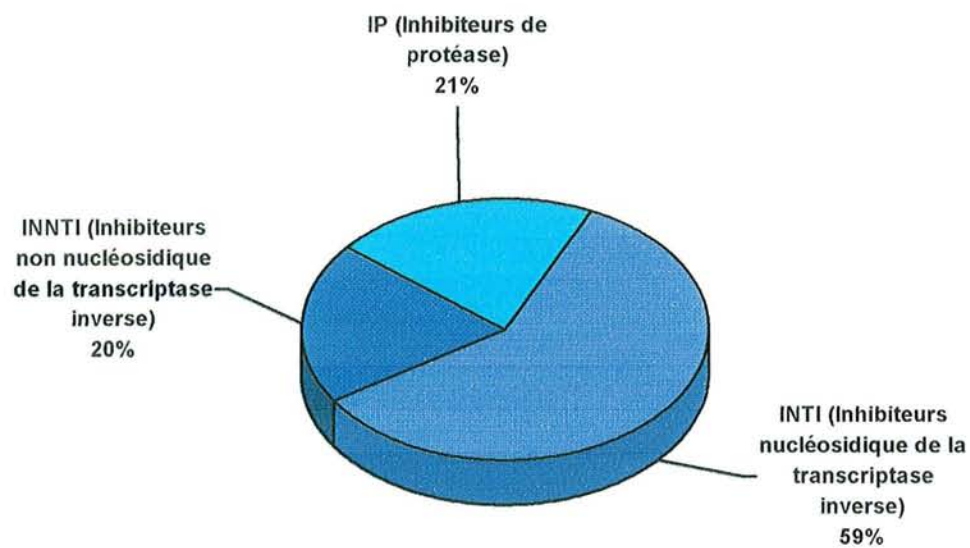
<b><u>? éta-bloquants</u></b>	Propranolol
<b><u>Neuroleptiques</u></b>	Amisulpiride Cyamémazine Halopéridol Olanzapine
<b><u>Analgésiques et anti-inflammatoires</u></b>	Célécoxib Codéine Kétoprofène Noramidopyrine Paracétamol Tramadol
<b><u>Anti-asthmiques</u></b>	Bamifylline Béclométasone dipropionate Ipratropium Montelukast Salbutamol
<b><u>Antigoutteux</u></b>	Allopurinol
<b><u>Anti-émétiques</u></b>	Dompéridone Cisapride
<b><u>Autres</u></b>	<u>Antidépresseurs</u> : Amitriptyline, Citalopram <u>Antibiotiques</u> : Doxycycline, Sulfaméthoxazole + Triméthoprim, Téicoplanine <u>Psychotropes</u> : Buprénorphine, Méthadone (chlorhydrate) <u>Anti-épileptiques</u> : Lamotrigine, Phénobarbital  Acide folinique, Acide folique, Amiodarone, Buflomédil, Carbimazole, Cétirizine, Fenspiride, Finastéride, Fluindione, Flunarizine, Interféron a-2b, Isotrétinoïne, Loratadine, Metformine, Minoxidil, Sérénoa repens, Sildénafil, Somatropine



### **Médicaments enregistrés dans la Banque Française de Pharmacovigilance comme responsables de gynécomastie en 2001**

PS : la notion de famille, groupe, classe et molécule n'est pas retenue dans cette présentation afin de faciliter l'exploitation des résultats.





**Répartition des différentes classes  
d'antirétroviraux enregistrés dans la  
Banque Française de  
Pharmacovigilance comme  
responsables de gynécomastie en 2001**

Les « entités » incriminées sur l'année 2001 sont les mêmes que pour les années 1999 et 2000 à deux exceptions près : les benzodiazépines ne sont plus représentées et les anti-asthmatiques sont incriminés dans plusieurs observations représentant ainsi 2 % des cas de gynécomastie sur l'année 2001.

Les antirétroviraux sont encore et de loin les plus fortement impliqués dans la genèse de gynécomastie (58 %). La classe des INTI est comme pour les années précédentes celle qui est la plus souvent rendue responsable dans la survenue d'une gynécomastie (59 %). Ceci s'explique par son ancienneté vis à vis de la classe des INNTI et des IP et par son utilisation systématique dans toute stratégie thérapeutique. Les IP et les INTI sont incriminés dans des proportions égales (21 % et 20 %).

Ramenés à l'ensemble des cas de gynécomastie répertoriés en 99 :

- les INTI représentent 35%,
- les IP représentent 12%,
- les INNTI représentent 11%.

Les autres classes de médicaments ont des pourcentages de responsabilité dans l'apparition de l'effet variant de 1 à 6 %.

#### 4.3. Conclusion : bilan des trois années (1999 à 2001)

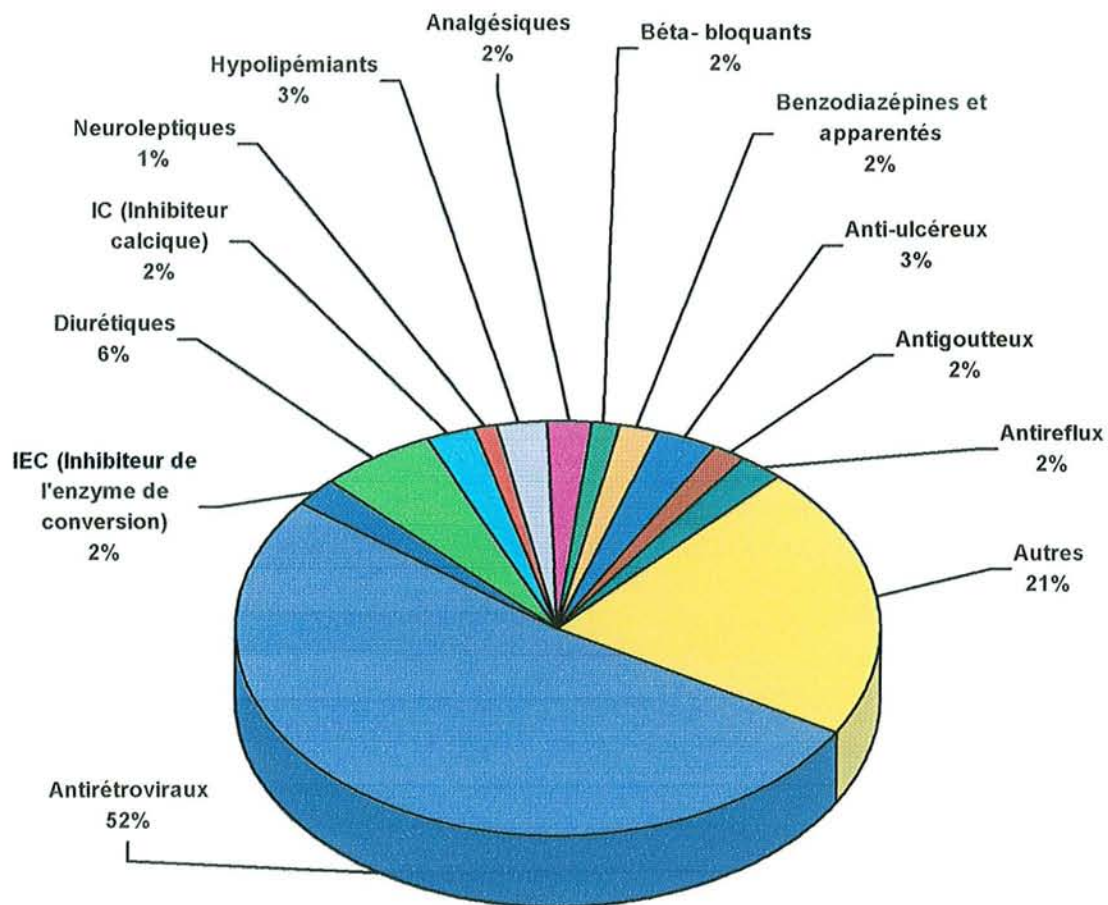
Durant les années 1999 à 2001, 51955 effets indésirables ont été enregistrés dans la Banque Française de Pharmacovigilance et 228 d'entre eux (0,44 %) étaient des gynécomasties.

##### Hommes

208 dossiers concernant des gynécomasties médicamenteuses sont répertoriés dans la Banque Française de Pharmacovigilance. La moyenne d'âge des patients est de 51 ans et les extrêmes vont de 3 à 91 ans.

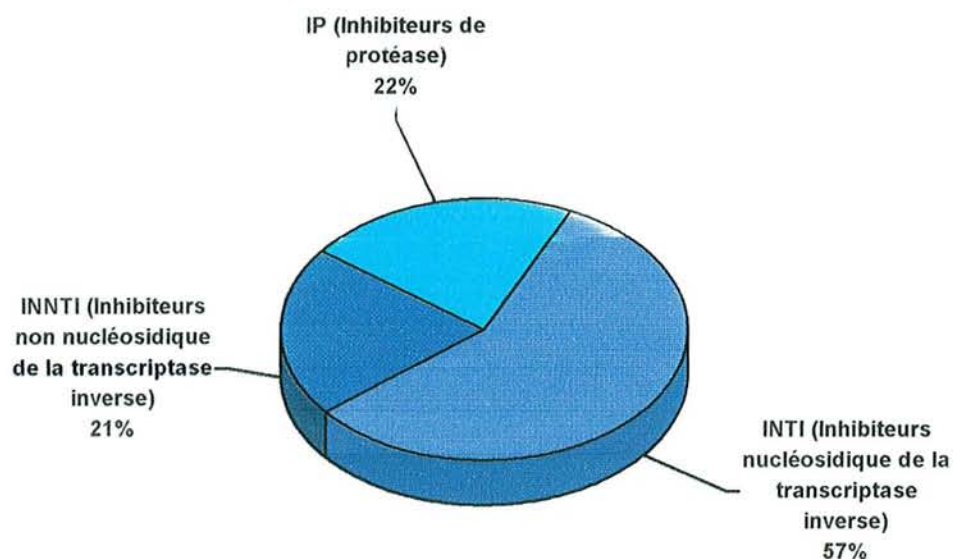
##### Femmes

20 dossiers concernant des gynécomasties médicamenteuses sont répertoriés dans la Banque Française de Pharmacovigilance. La moyenne d'âge est de 36 ans et les extrêmes vont de 1 à 77 ans.



### Médicaments enregistrés dans la Banque Française de Pharmacovigilance comme responsables de gynécomastie de 1999 à 2001

PS : la notion de famille, groupe, classe et molécule n'est pas retenue dans cette présentation afin de faciliter l'exploitation des résultats.



**Répartition des différentes classes  
d'antirétroviraux enregistrés dans la  
Banque Française de  
Pharmacovigilance comme  
responsables de gynécomastie de 1999  
à 2001**

Parmi tous les effets indésirables répertoriés dans la Banque, les cas de gynécomastie présentent un pourcentage qui apparaît comme croissant (rôle des antirétroviraux ?) de 1999 à 2001 (1999 : 0,36 %, 2000 : 0,44 %, 2001 : 0,51 %).

Les médicaments les plus incriminés dans l'apparition de gynécomastie sur ces trois années sont :

- les antirétroviraux avec une nette prédominance par rapport aux autres groupes de médicaments (52 %),
- les diurétiques (6 %) impliquant aussi bien les diurétiques hypokaliémiants (altizide, indapamide, hydrochlorothiazide, furosémide) qu'hyperkaliémiants (spironolactone, amiloride, triamterène),

Puis viennent ensuite deux classes impliquées à des pourcentages égaux (3 %).

- Il s'agit des hypolipémiants représentés aussi bien par les statines (atorvastatine, cérivastatine, pravastatine, simvastatine) que par les fibrates (fénofibrate, gemfibrozil) et par le tocophérol,
- Et d'autre part les anti-ulcéreux représentés essentiellement par les inhibiteurs de la pompe à protons (lansoprazole, oméprazole, pantoprazole) et les antihistaminiques H2 (cimétidine). La survenue d'une gynécomastie à la prise de cimétidine étant un effet connu de longue date et retrouvé dans la littérature les cas ne sont peut être plus aussi rigoureusement signalés aux 31 CRPV.

Enfin les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs calciques, les benzodiazépines et apparentés, les médicaments antireflux, les antigoutteux ont un pourcentage d'implication de 2%.

Les neuroleptiques et  $\beta$ -bloquants sont très faiblement représentés (1 %).

Si l'on compare les données de la littérature actuelle et celles de la Banque Française de Pharmacovigilance on se rend compte que la littérature ne mentionne guère les cas de gynécomastie médicamenteuse suite aux thérapeutiques antirétrovirales par rapport à l'importance des cas répertoriés au sein de la Banque. En effet sur ces 3 dernières années plus de la moitié des cas mentionnés dans la Banque mettent en cause les antirétroviraux.

Ce déséquilibre s'explique peut être par l'entrée encore récente des antirétroviraux sur le marché : les effets secondaires de ces médicaments sont encore peu connus et leur survenue est donc fréquemment mentionnée aux 31 CRPV. D'autre part la Banque recueille des données instantanées alors que les publications nécessitent toujours un délai de parution. C'est pourquoi on devrait trouver dans les publications à venir de nombreux cas incriminant les antirétroviraux dans l'apparition de gynécomastie.

Si dans la littérature la spironolactone est souvent mise en cause on ne trouve pas d'autres publications sur les diurétiques contrairement à ce que l'on constate dans la Banque.

Les anti-ulcéreux dont la responsabilité dans l'apparition d'une gynécomastie est connue depuis longtemps et bien documentée sont classiquement déclarés aux 31 CRPV.

Par contre il faut remarquer que les hypolipémiants qui, à partir des données de la Banque semblent souvent impliqués, n'ont pas bénéficié dans la littérature internationale de la présentation d'un nombre suffisant de cas. Cette situation préjudiciable pour le patient est une source d'errance thérapeutique pour le médecin traitant.

Enfin si pour les grandes entités médicamenteuses responsables de gynécomastie (+ de 30% de l'échantillon) l'analyse sur 3 ans autorise une approche explicative, les autres entités ne permettent pas, suite à un nombre de cas trop faible et à une déclaration aléatoire, de mesurer correctement l'évolution de cet EIM. Plus que jamais la déclaration aux 31 CRPV des EIM est de vigueur.

# **CONCLUSIONS**



## CONCLUSIONS

La gynécomastie se définit comme une hyperplasie uni ou bilatérale du tissu mammaire. Il s'agit d'un symptôme fréquent de diagnostic facile. Cependant les étiologies sont multiples et de gravité variable. Sa survenue impose donc une enquête étiologique rigoureuse.

Le facteur pathogénique essentiel est le déséquilibre de la balance hormonale entre les estrogènes et les androgènes conduisant à la diminution du rapport T/E2.

L'origine iatrogénique médicamenteuse est une cause fréquente (10 à 20 % des cas). Cependant il est difficile d'affirmer la responsabilité d'un médicament devant une gynécomastie. Néanmoins une bonne connaissance des médicaments incriminables et une analyse rigoureuse des conditions de survenue de la gynécomastie permettent souvent d'éviter des explorations inutiles.

En dehors de la chronologie du symptôme, les gynécomasties médicamenteuses n'offrent aucune particularité clinique. Le diagnostic repose donc avant tout sur un interrogatoire médicamenteux fouillé et soigné.

Les médicaments incriminés actuellement dans la littérature sont nombreux, mais les principaux responsables sont les estrogènes (diéthylstilbestrol, crème vaginale de la partenaire, cosmétiques...) et les médicaments susceptibles d'augmenter la production d'estrogènes (HCG, androgènes aromatisables, anti-estrogènes...). Les inhibiteurs de l'action de la testostérone tels que la spironolactone (diurétique) ou la cimetidine (anti-ulcéreux) sont souvent imputés dans l'apparition d'une gynécomastie. C'est également le cas des inhibiteurs de la synthèse de testostérone comme le kétoconazole (antifongique) et les antimétoprololiques. Le métoclopramide, antidopaminergique est une molécule fortement incriminée.

Un parallèle a été effectué entre les molécules incriminées dans la littérature actuelle et celles répertoriées dans la Banque Française de Pharmacovigilance comme responsables de gynécomastie.

La Pharmacovigilance est définie comme l'ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effet indésirable des médicaments et produits à usage humain disponibles sur le marché. Pour cela une de ses missions est de recueillir les notifications spontanées et de les informatiser après vérification de l'imputabilité sur un fichier centralisé à l'AFSSAPS appelé Banque Française de Pharmacovigilance.

Lors de l'analyse des cas de gynécomastie répertoriés de 1999 à 2001 dans la Banque Française de Pharmacovigilance on retrouve les principales molécules de la littérature. Mais plus de la moitié des cas répertoriés dans la Banque (58 %) concernent les antirétroviraux alors qu'il n'existe actuellement que quelques publications les incriminant.

Cette différence pourrait s'expliquer par l'arrivée encore récente des antirétroviraux sur le marché et la méconnaissance de leurs effets indésirables, ce qui incite les professionnels de la santé à déclarer.

De plus la Banque est un système de recueil de données instantanées alors que les documents de la littérature sont soumis à un délai de parution. Ceci laisse supposer que l'imputabilité des antirétroviraux dans l'apparition d'une gynécomastie retrouvée dans la Banque sera prochainement confortée par des publications.

Au cours de ce travail il n'a pas été réalisé de revue exhaustive de la littérature. Les « entités chimiques » citées sont celles pour qui l'imputabilité intrinsèque était la plus forte.



# **BIBLIOGRAPHIE**

## **BIBLIOGRAPHIE**



1. Adler RA.  
Clinically important effects of alcohol on endocrine function.  
J Clin Endocrinol Metab 1992 ; 74 : 957-60.
2. Anonymous.  
Gynaecomastia : A suspected side effect of finasteride therapy.  
Lakartidningen 1994 ; 91 : 2714.
3. Archambeaud-Mouveroux F, Dumas JP, Venat J, Vincent D, Laraumagne G, Loubie B.  
Tumeur à cellules de Leydig.  
Presse Med 1985 ; 14 : 1613.
4. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G.  
Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments.  
Thérapie 1985 ; 40 : 111-5.
5. Bera F, Joinville-Bera AP, Doustin P, Autret.  
Impuissance et gynécomastie secondaires à une hyperprolactinémie induite par la ranitidine.  
Thérapie 1994 ; 49 : 355-63.
6. Bercovici JP, Maudelonde TH.  
Les gynécomasties.  
Encycl Med Chir 1983. Endocrinologie-Nutrition, 10034 G.
7. Braunstein GD.  
Gynecomastia.  
N Engl J Med 1993 ; 328 : 490-5.
8. Braunstein GD.  
Aromatase and gynecomastia.  
Endocr Relat Cancer 1999 ; 6 : 315-24.
9. Brinkmann K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P.  
Mitochondrial toxicity induced by nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy.  
Lancet 1999 ; 354 : 1112-5.

10. Brinkmann K, Vrouenraets S, Kauffmann R, Weigel H, Frissen J.  
Treatment of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced lactic acidosis.  
AIDS 2000 ; 14 : 2801-2.
  
11. Brinkmann K, ter Hofstede HJM, Burger DM.  
Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway.  
AIDS 1998 ; 12 : 1735-44.
  
12. Caeiro JP, Visnergawala F, Rodriguez-Barradas MC.  
Gynecomastia associated with indinavir therapy.  
Clin Infect Dis 1998 ; 27 : 1539-40.
  
13. Carlin BI, Seftel AD, Resnick MI, Findlay J.  
Finasteride induced gynecomastia.  
J Urol 1997 ; 158 : 547.
  
14. Carlson HE.  
Current concepts : gynecomastia.  
N Engl J Med 1980 ; 303 : 957-62.
  
15. Caron PH, Duyennes JM, Pourrat J, Conte JJ, Louvet JP.  
Gynécomastie et insuffisance rénale chronique en hémodialyse périodique. Mise en évidence d'une diminution de la fraction libre de testostérone.  
Rev Med Interne 1984 ; 5 : 110-3.
  
16. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA.  
Diagnosis, prediction and natural course of HIV protease inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidemia and diabetes mellitus.  
Lancet 1999 ; 353 : 2893-9.
  
17. Carr A, Cooper DA.  
Adverse effects of antiretroviral therapy.  
Lancet 2000 ; 356 : 1423-30.
  
18. Caso JA, Prieto J de M, Casas E, Sanz J.  
Gynecomastia without lipodystrophy syndrome in HIV-infected men treated with efavirenz.  
AIDS 2001 ; 15 : 1447-52.

19. Clyne CAC.  
Unilateral gynaecomastia and nifedipine.  
Br Med J 1986 ; 292 : 380.
20. Cohen JD, Fulpin J, Chouc PY, Jeandel P.  
Apparition d'une gynécomastie au cours d'un myélome : rôle du melphalan ?  
Presse Med 2000 ; 29 : 1936.
21. Convens C, Verhelst J, Mahler C.  
Painful gynecomastia during omeprazole therapy.  
Lancet 1991 ; 2 : 1153.
22. Conway GS, Mc Connell T, Wells G, Slater SD.  
Importance of scrotal ultrasonography in gynaecomastia.  
Br Med J 1988 ; 297 : 1176-7.
23. Cornes PGS, Hole AC.  
Gynaecomastia in an elderly patient : case report.  
Breast 2001 ; 10 : 544-5.
24. Couderc LJ, Clauvel JP.  
HIV-infection-induced gynecomastia.  
Ann Intern Med 1987 ; 107 : 257.
25. Couzinet B, Schaison G.  
Gynécomasties.  
In : Médecine de la reproduction masculine. Flammarion Edit ; Paris. 1984 : 291-305.
26. Cristian D, Sterck R.  
About a case of gynecomastia during paroxetine : the role of SSRI in alteration of  
interaction dopamine-serotonin systems and induction of gynecomastia.  
Int Neuropsychopharmacol 2002 ; 5 : 143.
27. Dardick KR.  
Gynecomastia associated with theophylline.  
J Fam Pract 1984 ; 18 : 141-2.
28. Davies JP, Price-Thomas JM.  
Gynaecomastia in association with minocycline.  
Br J Clin Practice 1995 ; 49 : 179.

29. Décret n° 95-278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique.

Journal Officiel de la République Française, 14 mars 1995 : 3935-8.

30. De Felice R, Johnson DG, Galgiani JN.

Gynecomastia with kétoconazole

Antimicrob Agents Chemother 1981 ; 19 : 1073-4.

31. Delemer B.

Les gynécomasties.

La Lettre de gynécologie 1993 ; 183 : 30-8.

32. Del Paine DW, Leek JC, Jackle C, Robbins DL.

Gynecomastia associated with low dose methotrexate therapy.

Arth Rheum 1983 ; 26 : 691-2.

33. Di Raimondo CH, Roach A, Meador C.

Gynecomastia from exposure to vaginal estrogen cream.

N Engl J Med 1980 ; 302 : 1089-90.

34. Dong K, Bausserman LL, Flynn MM, Dickinson BP, Flanigan TP, Mileno MD, Tashima KT, Carpenter CC.

Changes in body habits and serum lipid abnormalities in HIV-positive women on highly active antiretroviral therapy (HAART).

J Acquir Immune Defic Syndr 1999 ; 21 : 107-13.

35. Dukes MNG. Gastrointestinal drugs.

In : Meyler's Side Effects of Drugs. 13<sup>th</sup> Ed : MNG DUKES 1996 ; 36 : 1066-89.

36. Durand JM, Cretel E, Kaplanski G, Soubeyrand J.

Gynécomastie et traitement par oméprazole.

Rev Med Interne 1993 ; 14 : 1139.

37. Fagan T, Johnson D, Grosso D.

Metronidazole induced gynecomastia.

J Am Med Assoc 1985 ; 254 : 3217.

38. Ferrando J, Grimalt R, Alsina M, Bulla F, Maniasievska E.

Unilateral gynecomastia induced by treatment with 1 mg of oral finasteride.

Arch Dermatol 2002 ; 138 : 543-4.

39. Finger DR, Klipple GL.  
Gynecomastia following low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis.  
J Rheum 1995 ; 22 : 796-7.
  
40. Frantz A, Wilson J.  
Endocrine disorders of the breast.  
In : Textbook of endocrinology (8<sup>th</sup> ed). Philadelphia : WB Saunders 1992 : 963-975.
  
41. Gabrilove JL, Nicolis GL, Mitty HA, Sohval AR.  
Feminizing interstitial cell tumor of the testis : personal observations and a review of the literature.  
Cancer 1975 ; 35 : 1184-202.
  
42. Galbraith RA, Michnovicz JJ.  
The effects of cimetidine on the oxydative metabolism of estradiol.  
N Engl J Med 1989 ; 321 : 269-74.
  
43. Garcia Rodriguez LA, Jick H.  
Risk of gynecomastia associated with cimetidine, omeprazole, and other antiulcer drugs.  
Br Med J 1994 ; 308 : 503-6.
  
44. Gauthier D, Bauduceau B, Zidi E, Lefebvre P, Schoonberg G, Fromentin M.  
Les multiples visages du syndrome de Klinefelter.  
Rev Fr Endocrinol Clin 1990 ; 31 : 385-92.
  
45. Gauthier D, Bauduceau B, Reboul P, Rabasa R, Jolibois P.  
Faut-il explorer les gynécomasties de l'adolescent et de l'adulte jeune ?  
Rev Fr Endocrinol Clin 1992 ; 33 : 283-92.
  
46. Gervasoni C, Ridolfo AL, Trifiro G, Santambrogio S, Norbatto G, Musicco M, Clerici M, Galli M, Moroni M.  
Redistribution of body fat in HIV-infected women undergoing combined antiretroviral therapy.  
AIDS 1999 ; 13 : 465-71.
  
47. Gooren LJ, Daantje CR.  
Psychological stress as a cause of intermittent gynecomastia.  
Horm Metabol Res 1986 ; 18 : 424.



48. Graham NM.  
Metabolic disorders among HIV-infected patients treated with protease inhibitors: a review.  
J Acquired Immune Defic Syndr 2000 ; 25 : S4-S11.
49. Heath KV, Hog RS, Chan KJ, Harris M, Montessori V, O'Shaughnessy MV, Montarena JS.  
Lipodystrophy-associated morphological, cholesterol and triglyceride abnormalities in a population-based HIV/AIDS treatment database.  
AIDS 2001 ; 15 : 231-9.
50. Hemsell D, Edman C, Marks J, Siiteri P, MacDonald P.  
Massive extraglandular aromatization of plasma androstenedione resulting in feminization of prepubertal boy.  
J Clin Invest 1977 ; 60 : 455-64.
51. Herry I, Bernard L, de Truchis P, Peronne C.  
Hypertrophy of the breasts in a patient treated with indinavir.  
Clin Infect Dis 1998 ; 26 : 1482.
52. Hickson RC, Ball KL, Falduto MT.  
Adverse effects of anabolic steroids.  
Med Toxicol Adv Drug Exp 1989 ; 4 : 254-71.
53. Hugues FC, Gurlot C, Le Jeune C.  
Les gynécomasties médicamenteuses.  
Ann Med Interne 2000 ; 151 : 10-7.
54. Imami N, Antonopoulos C, Hardy GA, Gazzard B, Goth FM.  
Assessment of type 1 and type 2 cytokines in HIV type 1-infected individuals: impact of highly active antiretroviral therapy.  
AIDS Res Hum Retroviruses 1999 ; 15 : 1499-508.
55. Jensen RT,  
Cimetidine. Impotence and breast changes.  
N Engl J Med 1983 ; 308 : 883.
56. Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C, Charru A, De Vries C, Plouin PF, Corvol P, Menard J.  
Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension.  
Am J Cardiol 1987 ; 60 : 820-5.

57. Kaneda Y, Fujii A.  
Gynecomastia with sulpiride.  
J Clin Pharm Ther 2002 ; 27 : 75-7.
58. Kang Y, Wile M, Schinella R.  
Gynecomastia-like changes of the female breast.  
Arch Pathol Lab Med 2001 ; 125 : 506-9.
59. Katano M, Matsuo T, Morisaki T, Naito K, Nagumo F, Kubota E, Nakamura M, Hisatsugu T, Tadano J.  
Increased proliferation of a human breast carcinoma cell line by recombinant interleukin-2.  
Cancer Immunol Immunother 1994 ; 39 : 161-6.
60. Keating JP, Rees M.  
Gynaecomastia after long-term administration of domperidone.  
Postgrad J Med 1991 ; 67 : 401-2.
61. Kimball AM, Hamadeh R, Mahmood RA, Khalfan S, Muhsin A, Ghabrial F, Armenian HK.  
Gynecomastia among children in Bahrain.  
Lancet 1981 ; i : 671-2.
62. Kirby KA.  
Gynaecomastia after finasteride therapy.  
South Med J 1995 ; 88 : S136.
63. Knigge U, Thuessen B, Dejgaard A, Benett, Christiansen PM.  
Plasma concentrations of pituitary and peripheral hormones during ranitidine treatment for two years in men with duodenal ulcer.  
Eur J Clin Pharmacol 1989 ; 37 : 305-7.
64. Krimou A.  
Gynécomasties d'origine médicamenteuse.  
Revue ADPHSO 1994 ; 19 : 5.
65. Kuhn JM, Roca R, Laudat MH, Rieu M, Luton JP, Bricaire H.  
Studies on the treatment of idiopathic gynaecomastia with percutaneous dihydrotestosterone.  
Clin Endocrinol 1983 ; 19 : 513-20.

66. Kuhn JM, Mahoudeau JA, Billaud L, Joly J, Rieu M, Gancel A, Archambeaud-Mouveroux F, Steg A, Luton JP.  
Evaluation of diagnostic criteria for Leydig cell tumours in adult men revealed by gynaecomastia.  
Clin Endocrinol 1987 ; 26 : 407-16.
67. Large DM, Jones JM, Schalet SM, Scarffe JH, Gibbs AC.  
Gynecomastia complicating the treatment of myeloma.  
Br J Cancer 1983 ; 48 : 69-74.
68. Lefebvre H, Kuhn JM, Wolf LM.  
Apparition d'une gynécomastie au cours de l'administration pulsatile prolongée de gonadoréline.  
Presse Med 1990 ; 19 : 1195.
69. Lioni A, Mavroidi N, Georgiu U.  
True gynecomastia and not adipose tissue deposition in 3 HIV(+) patients under triple antiretroviral regimen : a known adverse effect ?  
AIDS 1998 ; 12 : S56.
70. Lui A, Karter D, Turett G.  
Another case of breast hypertrophy in a patient treated with indinavir.  
Clin Infect Dis 1998 ; 26 : 1482.
71. Mabini R, Wergowske G, Baker FM.  
Galactorrhea and gynecomastia in a hypothyroid male being treated with risperidone.  
Psychiatr Serv 2000 ; 51 : 983-5.
72. Madani S, Tolia V.  
Gynecomastia with metoclopramide use in pediatric patients.  
J Clin Gastroenterol 1997 ; 24 : 79-81.
73. Maguire GA.  
Prolactin elevation with antipsychotic medications : mechanisms of action and clinical consequences.  
J Clin Psychiatry 2002 ; 63 : 56-62.
74. Malozowski S, Stadel BV.  
Prepubertal gynecomastia during growth hormone therapy.  
J Pediatr 1995 ; 126 : 659-61.

75. Malozowski S.  
Gynecomastia.  
N Engl J Med 1993 ; 329 : 209.
76. Manfredi R, Calza L, Chiodo F.  
Gynaecomastia associated with highly active antiretroviral therapy.  
Ann Pharmacother 2001 ; 35 : 438-9.
77. Marken PA, Haykal RF, Fisher JN.  
Management of psychotropic-induced hyperprolactinemia.  
Clin Pharm 1992 ; 11 : 851-6.
78. Martinez JA, Gonzalez PT, Sanpedro NG, Blanco PG.  
Gynecomastia secondary to rofecoxib.  
Medicina clinica 2002 ; 118 : 798-9.
79. Martindale-The Extra Pharmacopoea-31th ed, The Pharmaceutical Press, London  
1996 : 1210-1.
80. Mathur R, Braunstein GD.  
Gynecomastia : pathomechanisms and treatment strategies.  
Horm Res 1997 ; 48 : 95-102.
81. Melbourne KM, Brown SL, Silverblatt FJ.  
Gynaecomastia with stavudine treatment in an HIV-positive patient.  
Ann Pharmacother 1998 ; 32 : 1108.
82. Mercie P, Viallard JF, Thiebaut R, Faure I, Rispal P, Leng B, Pellegrin JL.  
Efavirenz-associated breast hypertrophy in HIV-infection patients.  
AIDS 2001 ; 15 : 126-9.
83. Meyer F, Jaffiol C.  
Les gynécomasties pubertaires : stratégie diagnostique et thérapeutique.  
Rev Fr Endocrinol Clin 1986 ; 27 : 311-9.
84. Miller JA, Pramanik B, Gilhooly P.  
Waxing and waning gynecomastia : an indication of noncompliant use of prescribed medication.  
South Med J 1999 ; 96 : 615-7.

85. Monson JP, Scott DF.  
Gynecomastia induced by phenytoin in men with epilepsy.  
Br Med J 1987 ; 294 : 612.
86. Moore N, Paux G, Nablet C, Andrejak M.  
Spouse-related drug side-effects.  
Lancet 1988 ; 1 : 468.
87. Mooser V, Carr A.  
Antiretroviral therapy associated hyperlipidaemia in HIV disease.  
Curr Opin Lipidol 2001 ; 12 : 313-9.
88. Nakamura T, Yohimoto K, Saima S.  
Gynecomastia induced by angiotensin converting enzyme inhibitor.  
Br Med J 1990 ; 300 : 541.
89. Nuttal FQ.  
Gynecomastia as a physical finding in normal men.  
J Clin Endocrinol Metab 1979 ; 48 : 338-40.
90. Otto C, Richter WO.  
Unilateral gynecomastia induced by treatment with diltiazem.  
Arch Intern Med 1994 ; 154 : 351.
91. Paech V, Lorenzen T, von Krosigk A, Graefe K, Stoehr A, Plettenberg A.  
Gynaecomastia in HIV-infected men: association with effects of antiretroviral therapy.  
AIDS 2002 ; 16 : 1193-5.
92. Pan Y, Grindstaff A, Cassada D, Goldman M, Taylor J.  
Bilateral reduction mammoplasty in a patient treated with calcium channel blocker and cyclosporine after renal transplant : a case report.  
Transplantation 1997 ; 63 : 1032-3.
93. Peyriere H, Mauboussin JM, Rouanet I, Merle C, Sotto A, Arnaud A, Hillaire-Buys D, Balmes P.  
Report of gynecomastia in five male patients during antiretroviral therapy for HIV infection.  
AIDS 1999 ; 13 : 2167-9.

94. Piroth L, Grappin M, Buisson M, Duong M, Chavanet P, Portier H.  
Incidence of gynecomastia in men infected with HIV and treated with highly active antiretroviral therapy.  
Scand J Infect Dis 2001 ; 33 : 559-60.
95. Pulik M, Genet P, Lionnet F, Touahri T.  
Thalidomide-associated gynecomasty in a patient with multiple myeloma.  
Am J Hematol 2002 ; 70 : 265.
96. Qazi NA, King DM, Nelson MR.  
True gynecomastia is not a form of lipodystrophy and can occur with all classes of antiretrovirals.  
In : Program and Abstracts of the Sixth Annual Conference of the British HIV Association (BHIVA) 2000 : 32.
97. Qazi NA, Morlese JM, Ahmad RS, King DM, Gazzard BG, Nelson MR.  
True gynecomastia, another manifestation of immune reconstitution disease?  
Int J STD AIDS 2002 ; 13 : 59-65.
98. Qazi NA, Morlese JM, Ahmad RS, King DM, Gazzard BG, Mark R.  
Gynaecomastia without lipodystrophy in HIV-1-seropositive patients on efavirenz: an alternative hypothesis.  
AIDS 2002 ; 16 : 506-7.
99. Rodriguez L, Jick H.  
Risk of gynecomastia associated with cimetidine, omeprazole and other anti ulcer drugs.  
Br Med J 1994 ; 308 : 503-6.
100. Royer RJ.  
La Pharmacovigilance.  
Communication Partenaires Santé (n° spécial) Paris 1992.
101. Safrin S, Grunfeld C.  
Fat redistribution and metabolic changes in patients with HIV infection.  
AIDS 1999 ; 13 : 2493-505.
102. Santen RJ.  
Male hypogonadism.  
In SSC Yen, RB Jaffe. Reproductive Endocrinology, Philadelphia, WB Saunders 1991 : 739-94.

103. Santucci L, Farroni F, Fiorucci S, Morelli A.  
Gynecomastia during omeprazole therapy.  
N Engl J Med 1991 ; 324 : 635.
104. Shurmann D, Bergman F, Ehrenstein T, Padberg J.  
Gynaecomastia in a male patient during protease inhibitor treatment for acute HIV disease.  
AIDS 1998 ; 12 : 2232-3.
105. Singh A, Purohit A, Ghilchik MW, Reed MJ.  
The regulation of aromatase activity in breast fibroblasts: the role of interleukin-6 and prostaglandin E2.  
Endocr Relat Cancer 1999 ; 6 : 139-47.
106. Spano F, Ryan WG.  
Tamoxifen for gynecomastia induced by anabolic steroids?  
N Engl J Med 1984 ; 311 : 861-2.
107. Staiman VR, Lowe FC.  
Tamoxifen for flutamide/finasteride induced gynecomastia.  
Urology 1997 ; 50 : 929-33.
108. Sultan CH.  
Gynécomasties pubertaires.  
Rev Pédiatr 1990 ; 26 : 155-67.
109. Tanner LA, Bosco LA.  
Gynaecomastia associated with calcium channel blocker therapy.  
Arch Intern Med 1988 ; 148 : 379-80.
110. Thomas E, Leroux JL, Blotman F.  
Gynaecomastia in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate.  
J Rheum 1994 ; 21 : 1777-8.
111. Thompson DF, Reading Carter J.  
Drug-induced gynecomastia.  
Pharmacotherapy 1993 ; 13 : 37-45.
112. Toma E, Therrien R.  
Gynecomastia during indinavir antiretroviral therapy in HIV infection.  
AIDS 1998 ; 12 : 681-2.

113. Tosi S, Cagnoli M.  
Painful gynecomastia with ranitidine.  
Lancet 1982 ; 1 : 160.
114. Tseng A, Horning S, Freiha F, Resser K, Hannigan J, Torti F.  
Gynecomastia in testicular cancer patients.  
Cancer 1985 ; 55 : 2534-8.
115. Vermeulen A.  
Androgens in the aging male.  
J Clin Endocrinol Metab 1991 ; 73 : 221-4.
116. Wade MS, Sinclair RD.  
Reversible painful gynaecomastia induced by low dose finasteride (1mg/day).  
Australas J Dermatol 2000 ; 41 : 55.
117. Williams HJ.  
Gynecomastia as a complication of auranofin therapy.  
J Rheum 1988 ; 15 : 1863-4.
118. Wilton L, Pearce G, Edet E, Freemantle S, Stephens MD, Mann RD.  
The safety of finasteride used in benign prostatic hypertrophy: A non-interventional observational cohort study in 14772 patients.  
Br J Urol 1996 ; 78 : 379-84.
119. Yeshurun D, Abukarshin R, Elias N, Naschitz JE.  
Long-term bezafibrate treatment in a lipid clinic.  
Harefuah 1992 ; 122 : 632-4.
120. Yeung VTF, Cockram CS.  
Drug-induced gynecomastia and galactorrhoea.  
Adverse Drug Reac Bull 1993 ; 162 : 611-4.
121. Zachmann M, Eiholzer U, Muritano M, Werder EA, Manella B.  
Treatment of pubertal gynaecomastia with testolactone.  
Acta Endocrinol 1986 ; 279 : 218-26.
122. Zochling MB, Large G, Fassett R.  
Gynecomastia and amlodipine.  
Med J Aust 1994 ; 160 : 807.



## DEMANDE D'IMPRIMATUR

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présenté par Sophie GOEURY

Sujet : Les gynécomasties médicamenteusesJury :

Président : M. Pierre LABRUDE

Juges : M. Philippe TRECHOT

M. Samuel MARTIN

M. Gérald CATAU

Vu,  
Nancy, le 16/1/03

Le président du Jury

Le directeur de thèse

M. Pierre LABRUDE

M. Philippe TRECHOT

Vu et approuvé,

Nancy, le 16/1/03

Le doyen de la Faculté de Pharmacie  
de l'Université Henri Poincaré – Nancy I  
Chantal FINANCE

n° 1551

Vu,

Nancy, le 16 janvier 2003

Le président de l'Université Henri Poincaré – Nancy I



Claude BURLET



**TITRE** PH Nancy 03 n° 5

LES GYNECOMASTIES MEDICAMENTEUSES  
: mise au point en 2003

Thèse soutenue le 18 février 2003

Par Sophie GOEURY

**RESUME :**

La gynécomastie se définit comme une hyperplasie uni ou bilatérale du tissu mammaire. Ses principales étiologies sont physiologiques, pathologiques et idiopathiques parmi lesquelles on classe les gynécomasties iatrogéniques médicamenteuses. Les médicaments incriminés dans la littérature sont nombreux. Les principaux responsables sont les estrogènes, les diurétiques et les anti-ulcéreux. Un parallèle entre les molécules incriminées dans la littérature et celles répertoriées dans la Banque Française de Pharmacovigilance a été effectué. On y retrouve les principales molécules de la littérature mais plus de la moitié des cas concernent les antirétroviraux qui sont des molécules récentes. La Banque Française de Pharmacovigilance étant un système de recueil instantané, l'imputabilité de ces molécules dans la genèse d'une gynécomastie sera probablement confortée par des publications à venir.

**MOTS CLES :** Gynécomastie – Médicament - Pharmacovigilance

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Philippe TRECHOT	Pharmacovigilance Hôpital Central -NANCY	Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographique <input type="checkbox"/>
		Thème 3

**Thèmes**

1 – Sciences fondamentales  
3 – Médicament  
5 – Biologie

2 – Hygiène/Environnement  
4 – Alimentation – nutrition  
6 – Pratique professionnelle