



HAL
open science

Les gynécomasties médicamenteuses : étude “ cas/non-cas ” dans la base nationale de pharmacovigilance

Benoît Llopis

► **To cite this version:**

Benoît Llopis. Les gynécomasties médicamenteuses : étude “ cas/non-cas ” dans la base nationale de pharmacovigilance. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01994673

HAL Id: dumas-01994673

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01994673v1>

Submitted on 25 Jan 2019

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

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

UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTÉ DE PHARMACIE D'AMIENS

ANNÉE 2017

N° 2017.2

**LES GYNÉCOMASTIES MÉDICAMENTEUSES : ÉTUDE
« CAS/NON-CAS » DANS LA BASE NATIONALE DE
PHARMACOVIGILANCE**

**MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE
HOSPITALIÈRE ET DES COLLECTIVITÉS**

tenant lieu de

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présenté et soutenu publiquement
le 06 octobre 2017

par

Benoît LLOPIS
né le 25 août 1988

Président du jury : Madame le Docteur Sophie LIABEUF

Membres du jury : Madame le Docteur Céline GONZALEZ
Monsieur le Docteur Nicolas SIMON

Directeur de thèse : Madame le Docteur Valérie GRAS

REMERCIEMENTS

A mon Président de thèse, Madame le Dr. Sophie Liabeuf,

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A ma Directrice de thèse, Madame le Dr. Valérie Gras,

Pour m'avoir proposé ce sujet, pour avoir accepté de diriger ce travail et pour le temps que vous m'avez accordé, veuillez trouver ici mes sincères remerciements.

Aux membres du jury :

Madame le Dr. Céline Gonzalez,

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Dr. Nicolas Simon,

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Mes remerciements s'adressent également à :

Monsieur le Dr. Kamel Masmoudi,

Tous mes remerciements pour m'avoir accueilli dans votre service durant mon année passée au CRPV d'Amiens. J'ai grandement apprécié ce stage qui m'a fait découvrir une autre facette du métier.

Monsieur le Pr. Michel Andréjak,

Toute ma reconnaissance pour vos conseils, votre disponibilité et votre gentillesse.

Monsieur le Dr. Julien Moragny,

Pour votre participation au recueil des données dans la BNPV et m'avoir aidé dans la mise en page de cette thèse. Hommage à votre savoir.

Toute l'équipe du CRPV pour votre accueil et votre gentillesse : Monsieur le Pr. Guillaume Decocq, Monsieur le Dr. Henri Masson, Emmanuelle, Ergay, Jacqueline, Odile, Pauline, Sylvie.

Je tiens également à remercier :

Toutes les personnes que j'ai eu l'occasion de rencontrer durant mes différents stages durant ces 4 années d'internat : pharmaciens, internes, préparateurs, agents de réception, secrétaires...

Je dédie cette thèse :

A mes parents,

Pour m'avoir soutenu tout au long de ces études, m'avoir toujours fait confiance dans mes choix et pour l'amour que vous m'avez toujours apporté.

Merci pour la relecture et la correction de toutes les fautes d'orthographe !

A ma sœur,

A toute ma famille,

A mes ami(e)s.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
I. Généralités sur la Gynécomastie	2
1. Définition et présentation clinique	2
1.1 Définition	2
1.2 Présentation clinique	3
2. Physiopathologie	4
3. Incidence et classification des gynécomasties	7
3.1 Incidence	7
3.2 Classification des gynécomasties	7
3.2.1 Les gynécomasties médicamenteuses	9
4. Critères diagnostiques	10
II. Généralités sur la pharmacovigilance en France et apport des études de pharmaco-épidémiologie dans la surveillance des médicaments	12
1. Généralités sur la pharmacovigilance en France	12
1.1 Contexte, définition et objectif de la pharmacovigilance	12
1.1.1 Contexte initial	12
1.1.2 Définition	12
1.1.3 Objectifs	13
1.2 Missions et rôles des différents acteurs de la pharmacovigilance (70-72)	14
1.2.1 L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)	14
1.2.2 Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)	15
1.2.3 Les notificateurs	17
1.2.3.1 Les professionnels de santé	17
1.2.3.2 Patients et associations de patients	18
1.2.4 L'industrie pharmaceutique	18
1.3 Méthodes d'imputabilités	18
1.3.1 La méthode Française d'imputabilité (81,88)	18
1.3.2 L'imputabilité OMS	19
2. Apport des études de pharmaco-épidémiologie dans la surveillance des médicaments	19
2.1 Définition de la pharmaco-épidémiologie	19
2.2 Les différents types d'études utilisées en pharmaco-épidémiologie	20
2.2.1 Etudes de disproportionnalité de déclaration sur les bases de notifications spontanées	20
2.2.1.1 Etudes « cas/non-cas »	21

III. Etude « cas/non-cas » à partir des données issues de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV)..... 22

1. Objectifs de l'étude.....	22
2. Matériels et méthodes.....	22
2.1 Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV)	22
2.2 Codage dans la BNPV	23
2.3 Choix d'une étude « cas/non-cas » sur la BNPV	24
2.4 Accord des autres CRPV	24
2.5 Définition des « cas » et des « non-cas »	24
2.6 Critères d'exclusion	25
2.7 Analyse des cas	25
2.8 Analyse statistique	26
2.9 Comparaison avec les données de la littérature	26
3. Résultats.....	27
3.1 Type de notification	28
3.2 Type de patients	29
3.3 Type d'effet indésirable	29
3.4 Type de DCI	30
3.4.1 Classes pharmacologiques les plus fréquemment retrouvées	34
3.4.1.1 Les anti-rétroviraux.....	35
3.4.1.2 Les diurétiques	36
3.4.1.3 Les inhibiteurs de la pompe à protons.....	37
3.4.1.4 Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.....	38
3.4.1.5 Les neuroleptiques et apparentés	39
3.4.1.6 Les inhibiteurs calciques	40
3.4.1.7 Les inhibiteurs de la 5 α réductase.....	40
3.4.2 Molécules présentant les disproportionalités les plus fortes avec le risque de gynécomastie.....	41
3.4.3 Nombre de médicaments suspects par notifications	41
3.4.4 Classes pharmacologiques les plus représentées lorsqu'une seule DCI est suspectée	42
3.5 Synthèse des données de la littérature	43
4. Discussion.....	46
4.1 Prévalence	47
4.2 Type de notification	48
4.3 Type de patient	49
4.4 Type d'effet indésirable	49
4.5 Type de médicaments identifiés comme des signaux de pharmacovigilance	51
4.5.1 Les anti-rétroviraux	51
4.5.2 Les diurétiques	53

4.5.3	Les inhibiteurs de la pompe à protons.....	55
4.5.4	Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	56
4.5.5	Les neuroleptiques et apparentés.....	57
4.5.6	Les inhibiteurs calciques.....	58
4.5.7	Les inhibiteurs de la 5 α réductase.....	59
4.5.8	Les autres molécules.....	59
4.5.8.1	Les anti-épileptiques	59
4.5.8.2	Les anti-androgènes	60
4.5.8.3	Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.....	60
4.5.8.4	Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	61
4.5.8.5	Les médicaments utilisés dans la dépendance opioïde	61
4.5.8.6	Divers	62
4.6	Synthèse des résultats	64
CONCLUSION		65
BIBLIOGRAPHIE		67
ANNEXES		83

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Aspect anatomique du développement d'une gynécomastie (1)	2
Figure 2 : Anatomie tissulaire d'une gynécomastie (3)	3
Figure 3 : Classification des gynécomasties selon Cordova et Moschella (7)	4
Figure 4 : Origine des stéroïdes sexuels chez l'homme (21).....	5
Figure 5 : Principaux mécanismes physiopathologiques à l'origine d'une gynécomastie (35).....	6
Figure 6 : Liste (non exhaustive) des médicaments et substances associés aux gynécomasties (40)	9
Figure 7 : Mise en évidence d'une gynécomastie. Palpation de la région sous-aréolaire (35).....	10
Figure 8 : Stratégie diagnostique en cas de gynécomastie (62)	11
Figure 9 : Organisation générale du système français de pharmacovigilance (73)	14
Figure 10 : Répartition des 31 CRPV en France (75)	15
Figure 11 : Exemple de modification de RCP ou de retrait du marché de médicaments sur les bases d'études de notifications spontanées (92).....	21
Figure 12 : Hiérarchisation de la terminologie MedDRA (94)	23
Figure 13 : Critères de sélection/inclusion des « cas » et des « non-cas »	27
Figure 14 : Nombre de cas de gynécomasties notifiés entre 2008 et 2015.....	28
Figure 15 : Nombre de cas de gynécomastie en fonction de l'âge	29
Figure 16 : Evolution de la gynécomastie au moment de la notification.....	30
Figure 17 : Design complet de l'étude	31
Figure 18 : Classes pharmacologiques les plus fréquemment retrouvées dans les cas de gynécomastie où au moins une des 54 DCI analysées a été retrouvée.....	34
Figure 19 : Répartition des anti-rétroviraux par sous-classes.....	35
Figure 20 : Répartition des diurétiques par sous-classes	36
Figure 21 : Répartition des IPP	37
Figure 22 : Répartition des statines	38
Figure 23 : Répartition des neuroleptiques et apparentés par sous-classes	39
Figure 24 : Répartition des inhibiteurs calciques par sous-classes	40
Figure 25 : Nombre de médicament(s) suspect(s) par notification parmi les 327 cas de gynécomastie	41
Figure 26 : Classes pharmacologiques les plus fréquemment retrouvées dans les cas de gynécomastie ne comportant qu'une DCI suspecte.....	42
Figure 27 : Table de décision combinant les critères chronologiques de la méthode française d'imputabilité (inspiré de (81)).....	93
Figure 28 : Table de décision combinant les critères sémiologiques de la méthode française d'imputabilité (inspiré de (81)).....	95
Figure 29 : Table de décision de l'imputabilité intrinsèque (81).....	97

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Etiologie des gynécomasties (inspiré de (40))	8
Tableau 2 : Méthode de calcul des Reporting Odds Ratio	26
Tableau 3 : Médicaments pour lesquels une association significative entre la prise de médicaments et la survenue d'une gynécomastie a été mise en évidence.....	32
Tableau 4 : Récapitulatif des données disponibles dans la littérature pour les molécules pour lesquelles une disproportionnalité avec le risque de gynécomastie a été mise en évidence.....	43

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
ATC	Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BNPV	Base Nationale de Pharmacovigilance
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
CSP	Code de la Santé Publique
CTPV	Comité Technique de Pharmacovigilance
DCI	Dénomination Commune Internationale
DHT	Dihydrotestostérone
E1	Œstrone
E2	Œstradiol
EI	Effet Indésirable
EIG	Effet Indésirable Grave
EIM	Effet Indésirable Médicamenteux
EMA	Agence Européenne du Médicament
FSH	Hormone Folliculo-Stimulante
GnRH	Hormone de Libération des Gonadotrophines Hypophysaires
hCG	Hormone Chorionique Gonadotrope humaine
HCT	Hydrochlorothiazide
HLGT	High-Level Group Terms (Termes de Groupe de Haut Niveau)
HLT	High-Level Terms (Termes de Haut Niveau)
IC	Intervalle de Confiance
IEC	Inhibiteur Enzyme de Conversion
IGF-1	Insulin-like Growth Factor-1 (Facteur de Croissance de l'Insuline-1)
IL-2	Interleukine-2
IL-6	Interleukine-6
IMC	Indice de Masse Corporelle
INNTI	Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

INTI	Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
IP	Inhibiteur Protéase
IPP	Inhibiteur Pompe à Protons
LH	Hormone Lutéinisante
LLT	Lowest Level Terms (Termes de Niveau le plus bas)
MDS	Médicament Dérivé du Sang
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PA	Principe Actif
PT	Preferred Terms (Termes Préférentiels)
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RFCRPV	Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance
ROR	Reporting Odds Ratio
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SHBG	Sex Hormone Binding Globulin
SMQ	Standardized MedDRA Queries
SOC	System Organ Class
T	Testostérone
TSH	Thyréostimuline
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

La gynécomastie est une entité clinique et anatomique, correspondant à une prolifération bénigne de la glande mammaire chez l'homme, résultant, dans la majorité des cas, d'un déséquilibre de la balance hormonale entre les androgènes et les œstrogènes.

Bien que généralement asymptomatique et non grave, la gynécomastie peut être psychologiquement pénible avec un impact fortement négatif sur la confiance en soi et l'image du corps. Elle peut toucher jusqu'à un tiers des hommes au cours de leur vie.

Il s'agit d'une pathologie multifactorielle pouvant être causée par de multiples situations physiologiques, pathologiques ou iatrogéniques.

Dans ce travail, nous nous sommes tout particulièrement intéressés aux gynécomasties d'origine médicamenteuse qui représentent près de 25 % des gynécomasties rencontrées en clinique. Ce chiffre justifie à lui seul que l'on y porte une attention toute particulière. De plus, l'utilisation croissante des médicaments et l'augmentation de la durée de vie, vont probablement entraîner, dans les années futures, une augmentation du « risque » d'exposition aux médicaments susceptibles d'engendrer ce type d'effets indésirables.

De nombreux médicaments sont en effet décrits comme pouvant entraîner ou favoriser la survenue d'une gynécomastie. Cependant, il s'agit le plus souvent d'observations de cas isolés, rencontrés avec certaines molécules ou certaines classes pharmacologiques. Mais il n'existe que très peu d'études présentant une synthèse des différentes données disponibles et permettant facilement d'identifier les plus fréquemment impliquées.

Partant de ce constat, l'objectif principal de ce travail, présenté dans la troisième partie, a été d'essayer d'identifier les principales classes pharmacologiques et les molécules les plus fréquemment impliquées dans la survenue d'une gynécomastie. Nous avons pour cela, réalisé une étude de disproportionnalité de type « cas/non-cas » à partir des données issues de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV).

Nous avons également, pour chaque molécule identifiée comme un signal de disproportion et pour leurs classes pharmacologiques respectives, discuté les principaux mécanismes physiopathologiques de la gynécomastie induite.

Afin de mieux comprendre et de remettre l'étude dans son contexte, il nous a semblé nécessaire, de présenter, au préalable (première et deuxième parties de la thèse), quelques généralités sur la gynécomastie ainsi que sur l'organisation de la pharmacovigilance en France.

I. Généralités sur la Gynécomastie

1. Définition et présentation clinique

1.1 Définition

La gynécomastie du grec *Gyne* signifiant « Femme » et *Mastos* « poitrine » peut être définie comme une prolifération bénigne du tissu glandulaire mammaire, le plus souvent associée à une accumulation graisseuse, aboutissant à une augmentation du volume des seins chez l'homme (Figure 1).

D'un point de vue anatomique, la glande mammaire existe chez l'homme « normal », mais elle est de type infantile, réduite à un simple bourgeon mammaire tout en étant réceptive aux stimulations hormonales comme chez la femme. Dans quelques cas, si l'environnement hormonal est propice, cette glande mammaire peut se développer. On parle alors de gynécomastie (1).

La gynécomastie n'est pas une pathologie grave mais peut parfois être douloureuse et psychologiquement pénible avec un impact négatif sur la confiance en soi et l'image du corps. Ce qui constitue un des principaux motifs de consultation (2).

Histologiquement, la gynécomastie correspond à une hyperplasie des canaux galactophores et du tissu conjonctif mammaire, associée à une augmentation de la vascularisation du stroma d'origine œstrogénique.

Sur le plan histologique, on distingue deux types de gynécomasties : la gynécomastie floride, liée à une prolifération essentiellement glandulaire et la gynécomastie fibreuse liée à une prolifération essentiellement stromale entraînant une fibrose diffuse.

La gynécomastie floride correspond, en général, à la première phase d'apparition qui, en l'absence de traitement spécifique, aboutit à une transformation fibreuse (Figure 2).

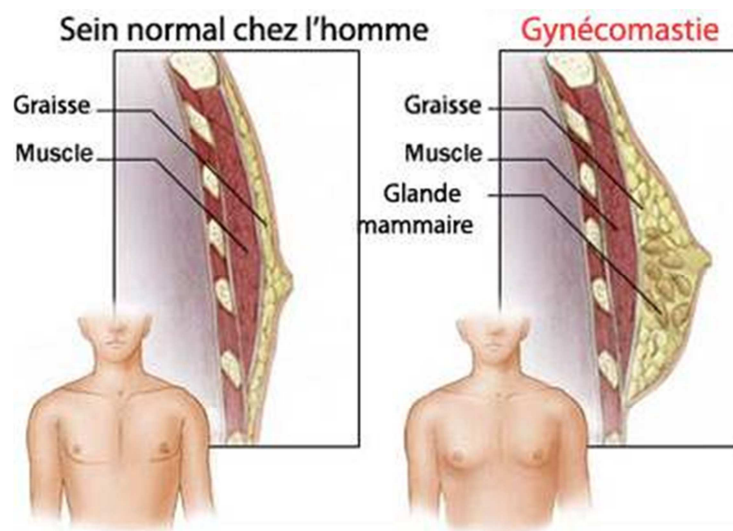


Figure 1 : Aspect anatomique du développement d'une gynécomastie (1)

1.2 Présentation clinique

Cliniquement, à la palpation, la gynécomastie apparaît comme une petite masse tissulaire, élastique, molle ou ferme mais non indurée, située de façon concentrique par rapport au mamelon et à l'aréole.

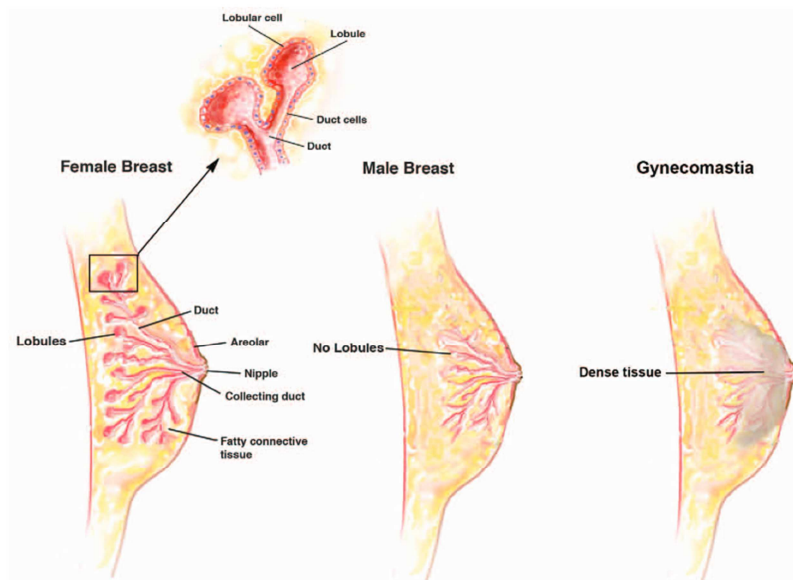


Figure 2 : Anatomie tissulaire d'une gynécomastie (3)

Il existe une gradation des formes cliniques allant de la simple protrusion aréolaire où il sera généralement retrouvé une légère hypertrophie mammaire associée uniquement à une augmentation du diamètre de l'aréole, jusqu'au développement de « véritables » seins avec la présence d'un pli infra mammaire pouvant aller jusqu'à la ptose glandulaire donnant une apparence féminine et induisant très souvent un malaise physique et/ou psychologique. Plusieurs classifications morphologiques ont été proposées afin de distinguer le type de gynécomastie (4-7).

La classification proposée par Cordova et Moschella (7) (Figure 3), est l'une des plus intéressante car elle permet une classification en fonction du degré de sévérité et permet donc d'orienter le choix de la prise en charge thérapeutique.

Cette classification prend en compte les différentes relations entre les composantes structurelles du sein, en particulier le pli infra mammaire et le complexe mamelon-aréole, qui est l'un des critères majeurs permettant la différenciation entre les formes minimales et les formes sévères de gynécomastie.

Sur la base de cette classification, les gynécomasties peuvent être classées en quatre catégories de sévérité croissante :

- Grade I : diamètre augmenté et légère protrusion limitée à la région aréolaire,
- Grade II : hypertrophie modérée de tous les composants structurels du sein, avec le complexe mamelon-aréole au-dessus du pli infra mammaire,

- Grade III : hypertrophie mammaire majeure, ptose glandulaire et complexe mamelon-aréole à la même hauteur ou jusqu'à 1 cm sous le pli infra mammaire,
- Grade IV : hypertrophie mammaire majeure avec redondance cutanée, ptose sévère et complexe mamelon-aréole placé à plus de 1 cm sous le pli infra mammaire.

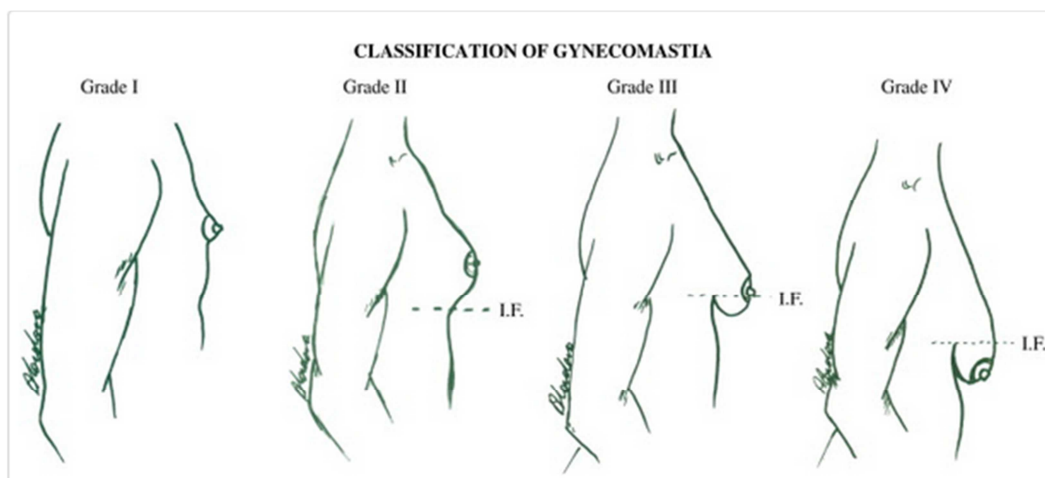


Figure 3 : Classification des gynécomasties selon Cordova et Moschella (7)

2. Physiopathologie

Il est actuellement bien connu que le tissu mammaire masculin contient de nombreux récepteurs aux hormones œstrogéniques et androgéniques (8,9).

En considérant que les œstrogènes : œstradiol (E2) et œstrone (E1), facteurs de croissance essentiels du sein, stimulent la prolifération des canaux galactophores, augmentent la vascularisation du stroma, et favorisent l'hypertrophie du tissu conjonctif, et que les androgènes : testostérone (T), au contraire, inhibent ce processus (10,11) ; un déséquilibre de la balance hormonale en faveur des œstrogènes, caractérisé par une augmentation du rapport œstrogènes/androgènes, est le facteur clé de la genèse d'une gynécomastie (12-14).

Chez l'homme, les testicules, sous l'influence de l'axe hypothalamo-hypophysaire, et plus particulièrement les cellules de Leydig sécrètent environ 95% de la testostérone circulante (le reste étant sécrété par les cellules du cortex des glandes surrénaliennes) ainsi que 15% de l'œstradiol et 5% de l'œstrone produits quotidiennement (14).

45 à 75% de la testostérone circulante est liée à la protéine de transport des stéroïdes sexuels, la Sex Hormone Binding Globulin (SHBG) (15-17).

La testostérone et l'œstradiol circulent en partie sous forme libre et sous forme liée à la SHBG. L'affinité de cette dernière est deux fois plus forte pour la testostérone que pour l'œstradiol, si bien que toute élévation de la SHBG plasmatique entraîne une baisse plus importante de la testostérone libre que de l'œstradiol libre et favorise donc ainsi la survenue d'une gynécomastie.

Physiologiquement, la concentration sérique des œstrogènes est très faible chez l'homme, de l'ordre de 2-3 ng/dl avec une production journalière de 25 à 40 µg (18).

75 à 90 % des œstrogènes sont produits par la conversion périphérique de deux précurseurs, l'androstènedione (sécritée par la corticosurrénale) et la testostérone, respectivement en œstrone et en œstradiol, sous l'influence de l'enzyme aromatase (Figure 4) qui joue un rôle essentiel dans la sécrétion des œstrogènes chez l'homme (19).

Cette conversion périphérique se produit essentiellement dans la graisse sous-cutanée et intra mammaire, mais peut également être observée dans le foie, la peau, les muscles et les reins. De plus, il semblerait que l'activité de l'aromatase augmente à la fois avec l'âge et avec l'augmentation de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) (20).

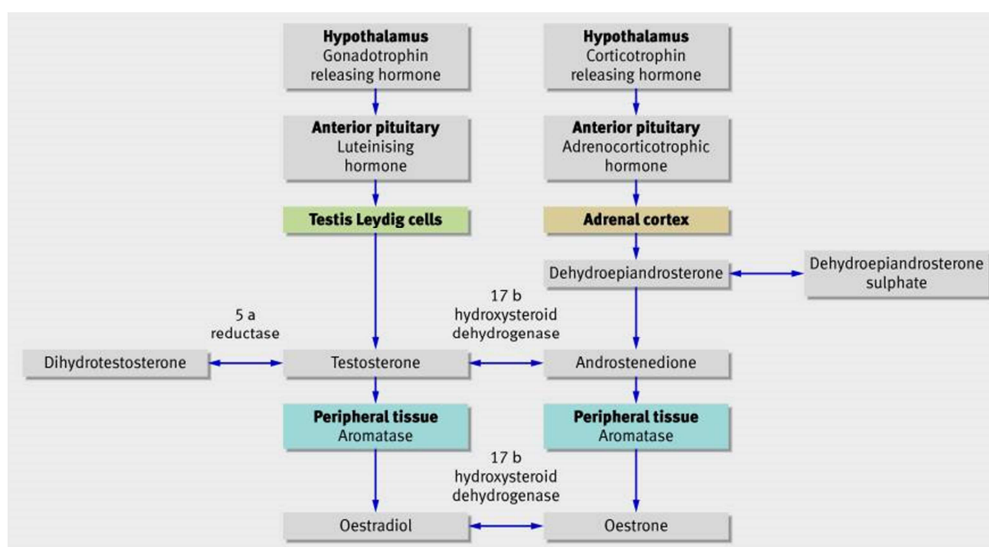


Figure 4 : Origine des stéroïdes sexuels chez l'homme (21)

Le déséquilibre hormonal entre les taux d'œstrogènes et d'androgènes peut résulter de nombreuses causes (Figure 5). Il peut être, d'une part, attribuable à l'augmentation du taux d'œstrogènes libres sécrétés par les testicules ou les glandes surrénaliennes, à l'augmentation de l'aromatase périphérique des précurseurs des œstrogènes, à l'exposition aux œstrogènes exogènes ou à des molécules ayant des propriétés œstrogène-like, ou encore à l'utilisation de médicaments provoquant un déplacement des œstrogènes de la SHBG et augmentant ainsi la forme libre plasmatique (10,13).

D'autre part, le déséquilibre peut résulter d'une diminution de la production d'androgènes par les testicules, d'une augmentation de la liaison des androgènes sur la SHBG, d'une modification du métabolisme des androgènes, d'un déplacement des androgènes de leurs récepteurs (d'origine médicamenteuse) ou d'une insensibilité des récepteurs aux androgènes (22-25).

Un autre déséquilibre hormonal stimulant le développement du tissu mammaire chez l'homme est observé secondairement à une hyperprolactinémie (26-28).

La prolactine est une hormone peptidique, synthétisée et sécrétée par les cellules de l'antéhypophyse impliquées dans le processus de lactation et le développement des seins chez la femme pendant la grossesse. Physiologiquement, le taux de prolactine est très faible chez l'homme.

Toute augmentation du taux de prolactine chez l'homme, quelle qu'en soit la cause (adénome hypophysaire, médicament...), peut favoriser le développement d'une gynécomastie qui sera alors, la plupart du temps, accompagnée d'une galactorrhée.

L'hyperprolactinémie joue un rôle probablement indirect dans le développement de la gynécomastie, car elle provoquerait un hypogonadisme central et altérerait ainsi le rapport œstrogènes/androgènes (29). Il a également été mis en évidence une surexpression des récepteurs à la prolactine dans le tissu mammaire des patient(e)s atteints de cancer du sein et de gynécomastie (30).

Cependant, la plupart des hommes atteints de gynécomastie ne présentent pas d'élévation du taux sérique de prolactine. De même que tous les hommes atteints d'hyperprolactinémie ne développent pas de gynécomastie (27).

En plus de la prolactine, de nombreuses autres hormones sont, directement ou indirectement, impliquées dans la régulation de l'équilibre œstrogènes/androgènes telles que les gonadotrophines hypophysaires : hormone lutéinisante (LH) et hormone folliculo-stimulante (FSH), le cortisol, les hormones thyroïdiennes, l'hormone Chorionique Gonadotrope humaine (hCG) ou encore l'insuline. Une augmentation du taux de ces hormones (quelle qu'en soit l'étiologie) semble favoriser la survenue d'une gynécomastie (31).

La progestérone semble également jouer un rôle dans le développement de la gynécomastie lors de la présence de certaines pathologies sous-jacentes. En effet, le développement des acini glandulaires, observé dans la gynécomastie, nécessite la présence de progestérone qui agirait en synergie avec le Facteur de Croissance de l'Insuline-1 (IGF-1) (32). Ainsi, une hyperprogestéronémie est fréquemment rencontrée dans les gynécomasties secondaires à une hyperthyroïdie (33). De même, il a été mis en évidence une surexpression des récepteurs de la progestérone chez certains patients atteints du syndrome de Klinefelter et ayant développé une gynécomastie (34).

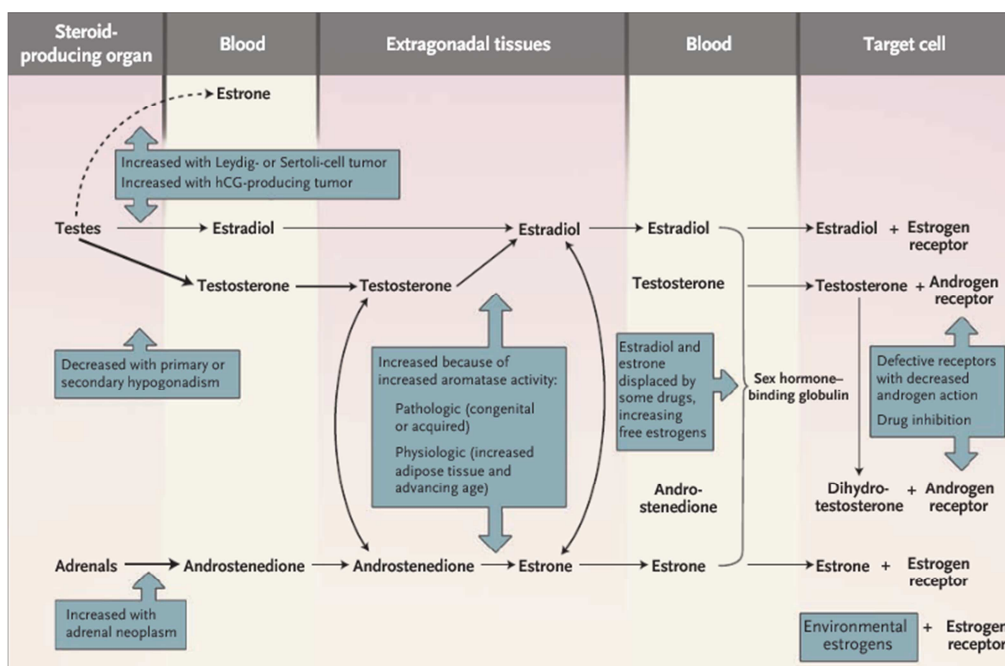


Figure 5 : Principaux mécanismes physiopathologiques à l'origine d'une gynécomastie (35)

3. Incidence et classification des gynécomasties

3.1 Incidence

La gynécomastie est une affection assez commune, pouvant toucher jusqu'à 1/3 des hommes adultes au cours de leur vie (36). Cependant, il existe une prédisposition physiologique durant trois périodes : la période néonatale, la puberté et la vieillesse (paragraphe I-3.2 « classification des gynécomasties »)

Certaines études rapportent une incidence de la gynécomastie chez 60 à 90 % des nouveaux nés, 50 à 60 % des adolescents et jusqu'à 70 % des hommes âgés de 50 à 70 ans (37).

Cependant, au cours de ces dernières décennies, il a été observé une augmentation de l'incidence des gynécomasties. Une des hypothèses, avancée par certains auteurs, serait qu'il existe une contamination croissante de l'environnement par des xénoœstrogènes ou des substances semblables aux œstrogènes pouvant, au moins théoriquement, stimuler la prolifération glandulaire du sein chez l'homme (38,39).

De plus, l'augmentation croissante de la consommation médicamenteuse augmente le « risque » d'exposition à des médicaments induisant ce type d'Effet Indésirable (EI).

3.2 Classification des gynécomasties

La gynécomastie est une pathologie multifactorielle pouvant être due à de nombreuses causes (Tableau 1).

Les gynécomasties sont classées en quatre catégories, représentant pour chacune d'elles environ 25 % des gynécomasties observées en clinique :

- les gynécomasties physiologiques (nouveau-né, adolescent, homme âgé),
- les gynécomasties pathologiques, relevant de nombreux mécanismes physiopathologiques,
- les gynécomasties médicamenteuses,
- les gynécomasties idiopathiques, pour lesquelles aucune des trois causes citées précédemment n'a pu être retrouvée.

Tableau 1 : Etiologie des gynécomasties (inspiré de (40))

Gynécomasties physiologiques	Prévalence
Gynécomasties: <ul style="list-style-type: none"> • Du nouveau-né (41) • De l'adolescent (13,42) • De l'homme âgé (> 50 ans) (13,23) 	60 – 90 % 50 – 70 % > 50 %
Gynécomasties non physiologiques	Fréquence
Idiopathique	25 %
Gynécomastie de la puberté persistante	25 %
Médicaments	25 %
Cirrhose/malnutrition (43,44)	8 %
Hypogonadisme : <ul style="list-style-type: none"> • Primaire (infection, traumatisme, chirurgie, radiothérapie...) • Secondaire (pathologie hypothalamo-hypophysaire, hyperprolactinémie...) (45-47) 	8 % 2 %
Tumeurs : <ul style="list-style-type: none"> • Testiculaires (tumeurs germinales, des cellules de Leydig ou de Sertoli) (48,49) • Surrénales (carcinome) (50) • Autres (poumons, foie...) (22-24) 	3 % Rare Rare
Hyperthyroïdie (51)	1 – 2 %
Insuffisance rénale chronique (52,53)	1 %
Autres : <ul style="list-style-type: none"> • Défauts enzymatiques de la production de testostérone (54) • Syndrome d'insensibilité aux androgènes (55) • Hermaphrodisme vrai (56) • Activité de l'aromatase augmentée (57,58) 	Rare

Les gynécomasties physiologiques et pathologiques, n'entrant pas dans le thème de ce travail, ne seront pas davantage développées.

Nous avons toutefois intégré, au Tableau 1, quelques références bibliographiques concernant les principaux mécanismes physiopathologiques sous-jacents, pouvant être intéressants à consulter parce qu'ils sont, pour la plupart, semblables à ceux induits par les médicaments.

3.2.1 Les gynécomasties médicamenteuses

Les gynécomasties induites par les médicaments peuvent représenter jusqu'à 25% de l'ensemble des gynécomasties chez l'adulte (59).

Actuellement, plus d'une quarantaine de molécules ont été décrites comme étant impliquées dans le développement d'une gynécomastie.

Bien que les mécanismes, par lesquels un grand nombre de médicaments peuvent donner une gynécomastie, ne soient pas clairement élucidés, la plupart de ces médicaments agissent soit en (Annexe 1) :

- mimant l'activité des œstrogènes (œstrogènes-like),
- stimulant la production testiculaire d'œstrogènes,
- inhibant la synthèse de la testostérone,
- inhibant l'action des androgènes,
- inhibant le métabolisme des œstrogènes,
- augmentant l'aromatisation périphérique,
- entraînant une hyperprolactinémie.

La figure 6 liste les principales molécules impliquées dans la survenue d'une gynécomastie.

Dans notre travail, pour les médicaments identifiés comme des signaux de disproportionnalité, les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la survenue d'une gynécomastie seront commentés dans la discussion de la troisième partie de cette thèse.

<p>Anti-androgènes/Inhibiteurs de la synthèse des androgènes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acétate de Cyproterone • Flutamide, bucatulamide • Finestride • Spironolactone • Ketoconazole • Traitement anti-VIH (efavirenz, antiprotéases) 	<p>Toxiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alcool • Amphétamines • Héroïne, méthadone • Marijuana
<p>Antibiotiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Éthionamide • Isoniazide • Métonidazole. 	<p>Hormones :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Androgènes, Oestrogènes • Stéroïdes anabolisants • hCG • Hormone de croissance
<p>Antiulcéreux</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cimétidine, Ranitidine • Oméprazole 	<p>Psychotropes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diazepam • Haloperidol • Phénothiazines • Antidépresseurs tricycliques
<p>Agents chimiothérapeutiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agents Alkylants • Méthotrexate • Vincristine, cisplatine, imatinib. 	<p>Divers :</p> <ul style="list-style-type: none"> • IEC(enalapril, captopril) • Anticalciques (nifedipine) • Amiodarone,digoxine • Méthoclopramide • Phénitoïne • Théophylline

Figure 6 : Liste (non exhaustive) des médicaments et substances associés aux gynécomasties (40)

4. Critères diagnostiques

Il est important de faire la distinction entre une vraie gynécomastie, une lipomastie (ou pseudogynécomastie) et une tumeur du sein.

La différenciation est basée, d'une part, sur l'interrogatoire du patient permettant d'orienter le diagnostic en recherchant plus particulièrement des antécédents familiaux du même type, de préciser des caractères tels que la douleur, la date d'apparition des symptômes, les modalités évolutives, ainsi que la prise éventuelle de certains médicaments.

D'autre part, sur l'examen clinique, par l'inspection visuelle et la palpation.

Lors de la palpation, le patient doit être allongé, les mains jointes sous la tête. L'examineur palpe soigneusement avec ses doigts la région mammaire afin de détecter le tissu glandulaire puis, avec le pouce et l'index, rapproche lentement les doigts des deux côtés du sein (Figure 7).



Figure 7 : Mise en évidence d'une gynécomastie. Palpation de la région sous-aréolaire (35)

Dans le cas d'une gynécomastie, un disque de tissu ferme, concentrique au complexe mamelon-aréole est ressenti. Il peut être douloureux ou non. L'examen clinique permet également de préciser le caractère uni ou bilatéral, (sachant que la gynécomastie est cliniquement bilatérale chez plus de la moitié des patients) (13), la symétrie éventuelle de la gynécomastie et le volume de la tuméfaction.

Dans de rares cas, la gynécomastie peut être accompagnée d'un écoulement mamelonnaire appelé galactorrhée, secondaire à une hyperprolactinémie.

Le principal diagnostic différentiel à évoquer est l'adipomastie qui est une pathologie fréquente chez les hommes obèses ou en surpoids, correspondant uniquement à une accumulation locale de graisse sans prolifération de la glande mammaire sous-jacente.

La palpation mettra alors en évidence une masse de consistance plus molle, granuleuse, généralement non centrée sur le mamelon (60). Il n'y a en général aucune douleur à la palpation.

Les tumeurs du sein, bien que très rares chez l'homme (<1%), doivent également être recherchées, en particulier chez les patients présentant une hypertrophie mammaire unilatérale ou ayant des antécédents familiaux de cancer du sein. Le diagnostic doit être évoqué devant la présence d'un nodule dur, irrégulier et unilatéral situé à l'extérieur de l'aréole. Il est

fréquemment accompagné de bosselures cutanées, de rétraction du mamelon, d'une lymphadénopathie axillaire et parfois d'écoulement sanglant (61).

La mammographie est la technique d'imagerie à réaliser en première intention devant un soupçon de cancer. Elle permet d'affirmer le diagnostic de gynécomastie et d'éliminer un cancer du sein ou une simple adipomastie.

Si la différenciation entre gynécomastie et cancer du sein ne peut être faite sur la base des résultats cliniques et d'imagerie, la lésion doit être évaluée au moyen d'une biopsie percutanée en vue d'une analyse histologique.

D'autres problèmes locaux, comme les kystes dermoïdes, les lymphangiomes, les lipomes, les hématomes post-traumatiques, les neurofibromes et plusieurs tumeurs bénignes, peuvent être rencontrés. Ils peuvent aisément être distingués d'une gynécomastie.

L'examen clinique ne doit pas se limiter à l'examen de la seule région mammaire, mais doit au contraire être général avec en particulier la détermination du degré de virilisation, la présence ou l'absence de caractères sexuels secondaires et la recherche de symptômes de déficit en androgènes qui représentent une des causes physiopathologiques majeures de la gynécomastie.

Ainsi, la palpation mammaire doit systématiquement être complétée d'un examen testiculaire, permettant d'évaluer le développement pubertaire mais surtout, de détecter une éventuelle masse ou une atrophie.

La recherche de signes cliniques de pathologie hépatique, d'hyperthyroïdie, d'insuffisance rénale ou de néoplasie doit également être réalisée.

Des examens complémentaires sont généralement nécessaires afin d'affirmer et d'affiner le diagnostic.

Dès lors qu'il n'existe aucune cause évidente à la gynécomastie, ni d'argument pour une gynécomastie physiologique ou médicamenteuse, un bilan hormonal doit être réalisé comprenant le dosage de : testostérone, œstradiol, LH, FSH, TSH, T4 libre, hCG et prolactine.

En fonction des résultats du bilan hormonal, d'autres examens peuvent venir compléter l'exploration (Figure 8)

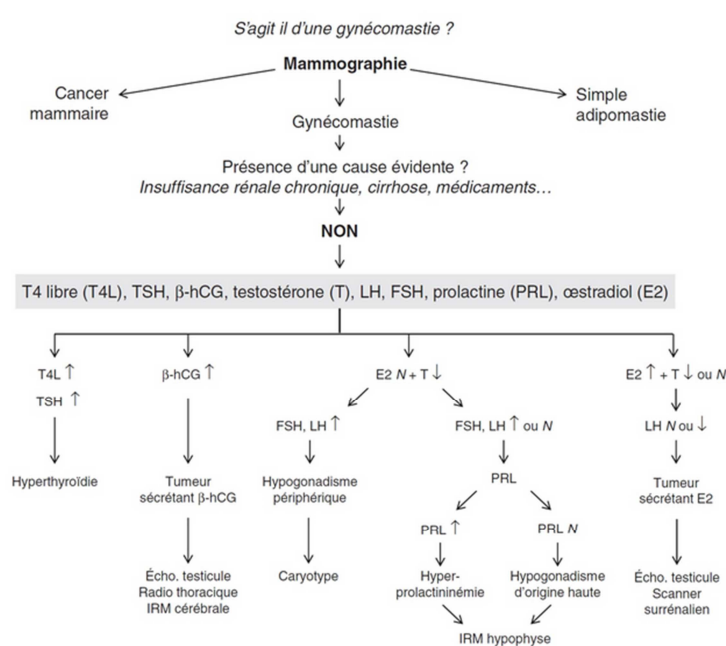


Figure 8 : Stratégie diagnostique en cas de gynécomastie (62)

II. Généralités sur la pharmacovigilance en France et apport des études de pharmaco-épidémiologie dans la surveillance des médicaments

1. Généralités sur la pharmacovigilance en France

1.1 Contexte, définition et objectif de la pharmacovigilance

1.1.1 Contexte initial

C'est dans les années 1960, à la suite de la terrible affaire de la Thalidomide® que se met progressivement en place dans le monde le système de pharmacovigilance.

La Thalidomide®, médicament commercialisé en 1956, était initialement utilisée comme hypnotique/sédatif puis pour lutter contre les nausées chez la femme enceinte et sera responsable de malformations congénitales graves (phocomélie et agénésie des membres) chez 12 000 à 20 000 nouveau-nés. Ce scandale sanitaire a entraîné l'apparition de nouvelles agences nationales d'enregistrement et de surveillance des médicaments, le développement de la pharmacovigilance au sein des firmes pharmaceutiques, la mise en place d'échanges internationaux concernant les effets indésirables médicamenteux ainsi que la mise en place d'une commission d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des médicaments par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (63).

1.1.2 Définition

Le Code de la Santé Publique (CSP) définit la pharmacovigilance comme « le signalement des effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse tels que définis à l'article R. 5121-152, ainsi que la surveillance des effets indésirables liés à une exposition professionnelle et le recueil des informations les concernant » (64).

La pharmacovigilance a donc pour mission principale l'étude des Effets Indésirables Médicamenteux (EIM) qui, dans l'article R. 5121-153 du CSP, sont définis comme étant « une réaction nocive et non voulue à un médicament et se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie, ou résultant d'un mésusage du médicament ».

1.1.3 Objectifs

L'activité de pharmacovigilance permet d'apporter des informations cruciales sur le profil de tolérance des médicaments après leur mise sur le marché. En effet, les essais cliniques (études de phases I à III) réalisés en vue de l'obtention de l'AMM des médicaments sont la plupart du temps menés sur un nombre limité d'individus, dans des conditions habituellement favorables, sous étroite surveillance et sur une courte période avec généralement, peu de médicaments concomitants et dans une population rigoureusement sélectionnée (peu d'individus à haut risque d'EIM).

Lors de la commercialisation du médicament, celui-ci est utilisé sur une population beaucoup plus large avec diverses comorbidités pouvant conduire à l'émergence d'un EIM non encore rencontré. De plus, du fait du faible nombre de patients généralement inclus dans les essais cliniques, les EIM rares sont peu susceptibles d'être identifiés lors de ces études de pré-commercialisation.

Les essais cliniques sont bien adaptés à la validation de l'efficacité thérapeutique des médicaments, mais n'ont qu'une valeur très limitée pour l'identification des EIM.

Chaque année, en France, environ 55 761 (donnée 2016) EIM sont collectés par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) (65).

On estime à plus de 100 000 les hospitalisations causées annuellement par les Effets Indésirables Graves (EIG) dont 50% sont considérées comme évitables (66). Un EIG est défini comme « un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale » (67). De plus, 10 000 à 30 000 décès annuels seraient liés à la survenue d' EIM en France (68).

Ces chiffres justifient bien la nécessité d'un système performant de surveillance post-AMM des médicaments afin d'assurer un bon usage des médicaments.

Le réseau de pharmacovigilance permet une évaluation continue du rapport bénéfique/risque des médicaments mis sur le marché. C'est un outil de surveillance de l'efficacité et de la sécurité d'utilisation des médicaments dans de grandes populations et dans des conditions réelles d'utilisation car un EIM peut survenir dans le cadre d'une utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'AMM. L'objectif est de pouvoir alerter, s'il est mis en évidence, que le risque de prendre ce médicament à l'échelle de la population devient supérieur à son bénéfice.

Le champ d'application de la pharmacovigilance s'exerce sur les (69) :

- spécialités pharmaceutiques avec une AMM,
- médicaments Dérivés du Sang (MDS),
- médicaments sous Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) ou sous Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU),
- médicaments radiopharmaceutiques / homéopathiques / immunologiques
- préparations magistrales, hospitalières ou officinales,
- produits de thérapie cellulaire soumis à AMM,
- préparations de thérapie génique,
- préparations de thérapie cellulaire xénogénique,
- insecticides et acaricides destinés à être appliqués sur l'homme,
- certains produits diététiques.

1.2 Missions et rôles des différents acteurs de la pharmacovigilance (70-72)

Le système français de pharmacovigilance, fait intervenir de nombreux acteurs (Figure 9) avec des missions spécifiques mais travaillant en étroite collaboration dans le but d'améliorer la sécurité des produits de santé.

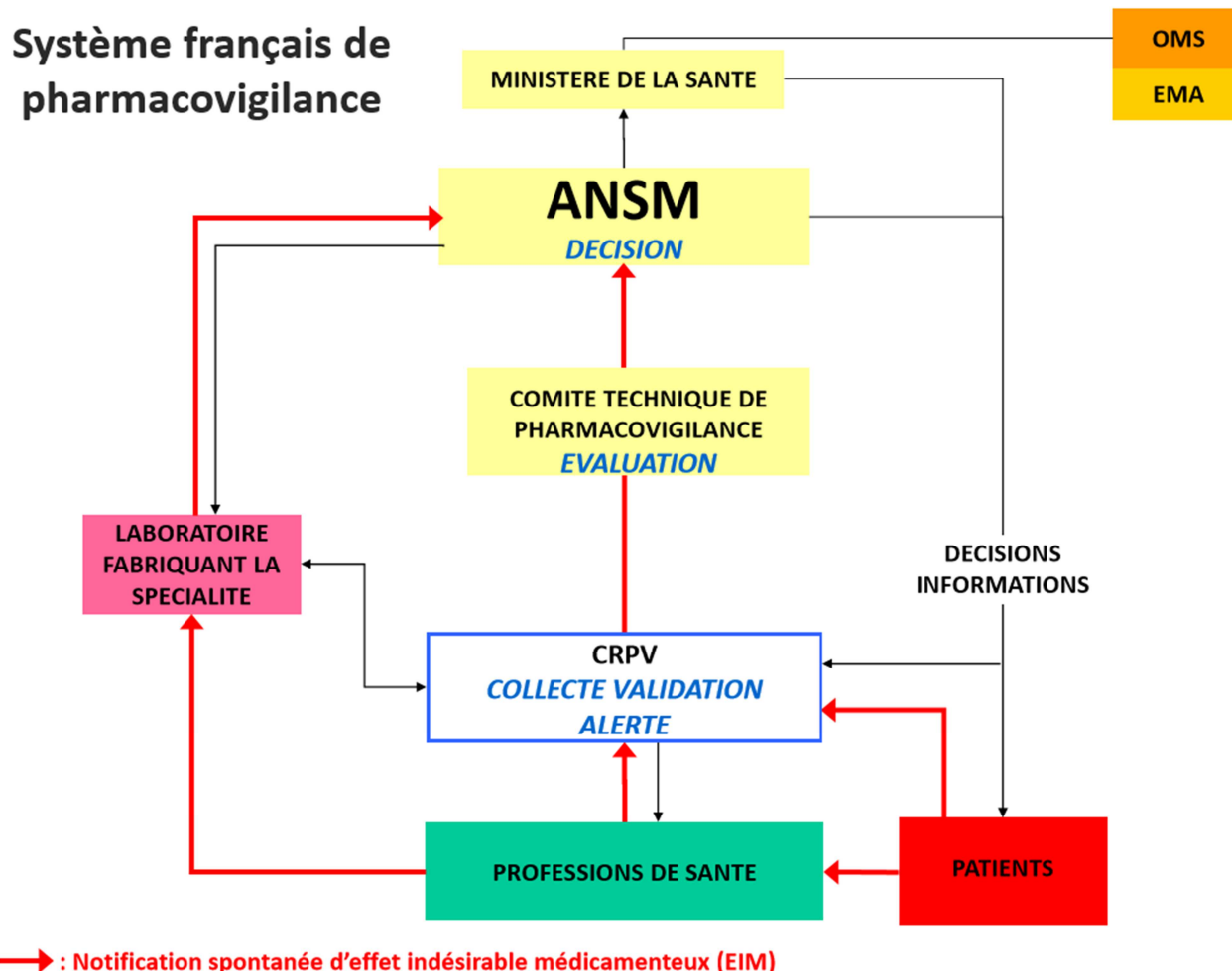


Figure 9 : Organisation générale du système français de pharmacovigilance (73)

1.2.1 L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)

En France, le dispositif de pharmacovigilance, placé sous la coordination de l'ANSM, repose sur deux échelons : national et régional.

L'ANSM est l'autorité compétente en matière de pharmacovigilance. Elle a pour principale mission de veiller à la sécurité de l'emploi des médicaments et de contribuer à leur bon usage.

L'ANSM assure la mise en œuvre et coordonne le système national de pharmacovigilance qui s'intègre dans une organisation européenne et mondiale en lien avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et l'OMS.

La surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effets indésirables par l'ANSM reposent essentiellement sur (71) :

- le signalement des EIM par les professionnels de santé, les patients, les associations de patients et les industriels de l'industrie pharmaceutique,
- le recueil, l'exploitation et l'évaluation de toutes les informations concernant le risque d'EIM,
- la réalisation d'études et de travaux sur la sécurité d'emploi des médicaments,
- la mise en place d'actions nécessaires à l'exercice de la pharmacovigilance,
- la mise en place de groupes de réflexion scientifiques et méthodologiques,
- la prise de mesures préventives ou correctives.

Le directeur de la surveillance de l'ANSM, ainsi que les responsables des 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) constituent le Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV).

Le CTPV a pour mission de planifier et de mener des enquêtes de pharmacovigilance. Il examine les données et délivre ses recommandations en matière de suivi, d'analyse et de prévention des risques. Il rend compte des résultats à la commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé de l'ANSM. Cette dernière est chargée, en fonction du résultat des enquêtes, de prendre des mesures spécifiques telles que le retrait du marché d'un médicament, la modification de la classification d'un médicament, la restriction de l'usage d'un médicament ou la modification du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) d'un médicament.

Des réunions mensuelles du CTPV sont organisées, une partie est consacrée à la présentation de « cas marquants » définis à l'aide d'un logigramme (annexe 2). Les ordres du jour, les comptes rendus des réunions, ainsi que toutes les informations utiles en cas de modification impactant la prescription, la délivrance ou l'administration des produits de santé sont disponibles et consultables sur le site de l'ANSM (74).

1.2.2 Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)

Les principales missions des CRPV sont de surveiller, évaluer et prévenir les risques d'EIM potentiels ou avérés et de promouvoir le bon usage du médicament.

En France, il existe 31 CRPV répartis sur l'ensemble du territoire (figure 10) et basés dans les services de pharmacologie clinique des Centres Hospitaliers Universitaires.

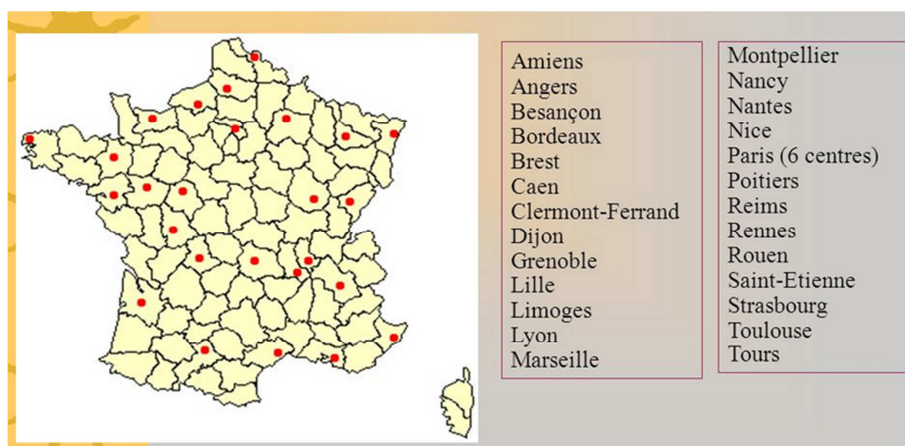


Figure 10 : Répartition des 31 CRPV en France (75)

Les CRPV sont au cœur du système de déclaration puisque qu'ils assurent le recueil, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation des EIM ainsi que leur transmission à l'ANSM.

En effet, selon l'article R-5121-161 du CSP, tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un EI (quel qu'il soit) susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5121-150, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au CRPV (76).

De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un EI (quel qu'il soit) susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5121-150 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au CRPV (76).

Les autres professionnels de santé peuvent en informer le CRPV (76).

Depuis l'arrêté du 10 juin 2011, les patients et associations de patients peuvent également déclarer directement un effet indésirable lié à un médicament aux CRPV, sans passer par un professionnel de santé (77).

Un décret, publié en août 2016 au Journal Officiel, institue un portail internet pour le signalement des événements sanitaires indésirables (78). Ce portail, mis en place par le Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, est accessible depuis mars 2017, aux professionnels de santé et au public, sur internet (79).

L'objectif principal de ce portail est de faciliter la déclaration et le recueil des événements indésirables sanitaires.

Le portail propose une double entrée en fonction du public : professionnel de santé ou usager.

Les déclarations effectuées sur ce portail, sont transmises de manière sécurisée aux tutelles régionales (CRPV, ARS) ou nationales (ANSM).

Le recueil des EIM repose donc essentiellement sur la notification spontanée qui est obligatoire, depuis la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 (article 28) (80), pour tous les EIM. Les professionnels de santé peuvent notifier de différentes manières : via le formulaire Cerfa N° 10011*05 disponible sur le site de l'ANSM (annexe 3), via le portail de signalement des EIM, ou en contactant directement les membres du CRPV (téléphone, courriel, fax de compte-rendu d'hospitalisation...)

Cette déclaration doit comporter au minimum les informations suivantes :

- une source identifiable (le déclarant),
- un patient identifiable,
- le nom du ou des produits suspectés,
- la nature de l'effet indésirable.

En pratique, pour que la déclaration soit évaluée correctement, elle doit inclure des informations plus précises :

- sur le patient : âge, sexe, poids, taille, antécédents médicaux,
- sur les médicaments suspects : posologie, voie d'administration, indication, dates de début et de fin de traitement,
- sur l'effet indésirable : description la plus exhaustive possible, date d'apparition et évolution.

Après avoir reçu cette notification, les CRPV vont d'abord documenter au mieux le cas. En effet, le plus souvent la notification est d'emblée assez succincte.

Il y a donc tout un travail d'observation et de documentation, parfois via l'analyse d'examen complémentaires (biologie, imagerie...), pour étayer ou écarter le constat d'EIM.

Une fois documenté et analysé, le cas est présenté en réunion d'imputabilité pour être validé. Il est ensuite enregistré dans la BNPV et envoyé via cette base à l'ANSM.

Le but de l'imputabilité est d'établir une probabilité de relation causale, plus ou moins importante, avec la prise du médicament (81) (paragraphe II-1.3 « Méthode d'imputabilité »).

Les notifications doivent être saisies dans la BNPV (82) :

- au plus tard dans les 15 jours suivant la réception pour les EIM graves,
- dans les 90 jours suivant la réception pour les EIM non graves.

Les CRPV sont également chargés de remplir des missions d'expertise au sein du système national de pharmacovigilance en conduisant des enquêtes de pharmacovigilance ou de pharmaco-épidémiologie en cherchant par exemple, des probabilités d'associations entre la survenue d'effets indésirables spécifiques et l'utilisation de certains médicaments (comme par exemple notre étude sur les gynécomasties médicamenteuses).

Ils assurent également une mission d'information en matière de pharmacovigilance. Les CRPV sont les interlocuteurs directs des professionnels de santé et des patients en les renseignant et en leur fournissant des informations sur les EIM, les interactions médicamenteuses, les éventuelles contre-indications et précautions d'emploi chez des populations particulières (femmes enceintes ou allaitantes, enfants) et participent ainsi à leur éducation et/ou formation.

Ils diffusent et expliquent les résultats des enquêtes de pharmacovigilance en publiant des bulletins d'information indépendants de l'industrie pharmaceutique, et objectifs sur les médicaments.

Par exemple, le CRPV d'Amiens publie tous les mois le bulletin Vigipharm Amiens® (83). De même, un bulletin des vigilances est périodiquement publié par l'ANSM (84).

Il existe également un site internet proposé par le Réseau Français des CRPV (RFCRPV) (85) et un compte twitter destinés à mieux faire connaître les activités des CRPV et faciliter ainsi leurs échanges avec les professionnels de santé et le public.

1.2.3 Les notificateurs

1.2.3.1 [Les professionnels de santé](#)

Pour que le système fonctionne, il est nécessaire que les professionnels de santé signalent tous les EIM dont ils ont connaissance car la pharmacovigilance repose essentiellement sur ce signalement.

En effet, comme nous l'avons déjà évoqué, la notification de tous les EIM est un devoir de santé publique et une obligation légale depuis la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 (article 28) (80), relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à AMM et à la pharmacovigilance.

Depuis ce décret, les notifications concernent également :

- le surdosage volontaire ou accidentel,
- le mésusage en dehors des indications de l'AMM,
- les erreurs médicamenteuses,
- l'exposition professionnelle.

1.2.3.2 Patients et associations de patients

La déclaration en ligne est accessible au patient sur le site de l'ANSM (86) via le formulaire Cerfa N° 15031*02 (annexe 4), simplifié par rapport au formulaire à destination des professionnels de santé. Ils peuvent également, tout comme les professionnels de santé, déclarer via le portail de signalement des EIM (79) ou en contactant directement le CRPV dont ils dépendent. Dans tous les cas, les CRPV essayeront de contacter le médecin traitant du patient afin de pouvoir confirmer médicalement la notification sauf si le patient s'y oppose.

1.2.4 L'industrie pharmaceutique

Parallèlement à la pharmacovigilance publique, chaque firme pharmaceutique doit maintenir un service de pharmacovigilance afin de collecter, évaluer et transmettre toutes les observations d'EIM rapportées avec les médicaments qu'elle commercialise (87). Comme pour la pharmacovigilance publique, les données doivent être transmises à l'ANSM.

1.3 Méthodes d'imputabilités

1.3.1 La méthode Française d'imputabilité (81,88)

L'imputabilité est évaluée selon une approche probabiliste. Elle peut être définie comme une estimation de la relation causale entre la prise d'un médicament et la survenue d'un EI, chez une personne donnée, à un moment donné. On distingue l'imputabilité intrinsèque et l'imputabilité extrinsèque.

La méthode utilisée en France a été élaborée en 1978 par Dangoumau *et al.* (89) et actualisée en 1985 par Bégaud *et al.* (81). C'est cette dernière qui est actuellement utilisée par les 31 CRPV et l'industrie pharmaceutique pour la transmission des cas survenus en France à l'ANSM.

Une nouvelle actualisation a été publiée en 2011 et validée en 2015 mais n'est pour l'heure, pas encore appliquée (90).

Il s'agit d'une méthode algorithmique reposant sur l'évaluation de huit critères répartis en trois groupes :

- chronologique,
- sémiologique,
- bibliographique.

Sept critères permettent d'établir un score chronologique (C) (annexe 5) et un score sémiologique (S) (annexe 6) qui, une fois combinés, aboutissent au score d'imputabilité intrinsèque à 5 degrés (I) (annexe 7) :

- I0 : imputabilité intrinsèque paraissant exclue
- I1 : douteux
- I2 : plausible
- I3 : vraisemblable
- I4 : très vraisemblable

Le huitième critère, correspond aux données bibliographiques disponibles (RCP, publications...) sur le couple médicament/effet indésirable. Il permet d'obtenir le score d'imputabilité extrinsèque ou bibliographique à 4 degrés (B) :

- B3 : effet notoire du médicament et bien décrit
- B2 : effet non notoire du médicament publié seulement une ou deux fois avec une sémiologie relativement différente, ou rapporté seulement avec un médicament voisin, ou pour lequel seules des données expérimentales sont disponibles
- B1 : effet non décrit conformément aux définitions B3 ou B2
- B0 : effet paraissant tout à fait nouveau et jamais publié

1.3.2 L'imputabilité OMS

Tout comme la méthode française, cette méthode est basée sur 3 critères :

- la relation chronologique entre la prise du médicament et l'EI,
- la probabilité médicale et/ou pharmacologique (données pathologiques, mécanismes, analyses biomédicales, ...),
- la présence ou l'absence d'autres causes.

Cependant, contrairement à la méthode française et aux autres méthodes algorithmiques, reposant sur le calcul d'un score de probabilité, cette méthode est plus globale et repose uniquement sur le « feeling » quant à la probable relation entre la prise d'un médicament et la survenue d'un EI, sans calcul d'un score.

Un médicament est considéré comme « suspect » si son rôle paraît probable, ou « concomitant » si son rôle semble au contraire peu probable.

Cette méthode est donc moins rigoureuse que les méthodes algorithmiques mais présente l'avantage d'être facile d'emploi et est internationalement acceptée.

A noter que pour le codage des cas dans la BNPV seul le caractère « suspect » ou « concomitant » de l'OMS est obligatoire. Le calcul du score d'imputabilité intrinsèque de la méthode française est facultatif.

2. Apport des études de pharmaco-épidémiologie dans la surveillance des médicaments

2.1 Définition de la pharmaco-épidémiologie

La pharmaco-épidémiologie peut être définie comme « l'étude de l'utilisation et des effets bénéfiques et indésirables des médicaments en population, destinée à favoriser leur bon usage et ainsi permettre d'améliorer la santé publique » (91).

Il s'agit de l'application des méthodes, du raisonnement et des connaissances épidémiologiques à l'étude des effets des médicaments à l'échelle d'une population. Elle vient donc compléter la pharmacovigilance, d'avantage centrée sur l'étude des EIM et reposant essentiellement sur une analyse individuelle, clinique et pharmacologique de cas observés en situation de soins courants.

2.2 Les différents types d'études utilisées en pharmaco-épidémiologie

De nombreux types d'études sont utilisés en pharmaco-épidémiologie pour évaluer le risque médicamenteux. Ces études sont plus ou moins rapides à mettre en œuvre et coûteuses :

- étude sur les bases de notifications spontanées,
- étude *ad hoc* (cohorte, cas-témoins),
- étude sur cohortes existantes,
- étude sur les bases de données médico-administratives,
- méta-analyse,
- essais cliniques post-AMM.

Nous ne détaillerons que le premier type d'études qui est celui que nous avons utilisé dans ce travail.

2.2.1 Etudes de disproportionnalité de déclaration sur les bases de notifications spontanées

Il s'agit de méthodes passives et peu coûteuses permettant d'estimer l'incidence d'un EIM et de comparer les médicaments entre eux.

Ces études reposent sur l'analyse des notifications spontanées d'EIM déclarées dans les bases de pharmacovigilance nationales ou internationales tels que par exemple :

- Base Nationale de Pharmacovigilance Française (ANSM),
- Base Nord-Américain AERS (FDA),
- Base Européenne EudraVigilance (EMA),
- Base Mondiale Vigibase (OMS).

Elles permettent de mettre en évidence une « sur-notification », pouvant être considérée comme une notification disproportionnelle, d'un EIM particulier associé à un médicament d'intérêt par rapport aux autres effets notifiés dans la même base de données.

L'objectif est de générer précocement des signaux de pharmacovigilance sur des EIM non connus ou sous-estimés à propos de certaines molécules ou classes pharmacologiques.

En effet, selon l'OMS, un signal fait référence à « une information notifiée concernant une possible relation de cause à effet entre la survenue d'un événement et la prise d'un médicament, la relation étant inconnue jusqu'alors ou bien non complètement documentée ».

Il s'agit donc d'un EIM ayant attiré l'attention par sa fréquence d'apparition et/ou par sa nouveauté. Il faut généralement plus d'un cas pour générer un signal, cela dépend de la gravité du cas et de la qualité de l'information.

Un des exemples d'étude de disproportionnalité des déclarations/notifications est la méthode dite « cas/non-cas ». Il s'agit de la méthode utilisée dans l'étude présentée dans la troisième partie de ce travail.

2.2.1.1 Etudes « cas/non-cas »

Le principe est de comparer l'exposition au médicament d'intérêt (présence du médicament dans le rapport de notification d'EIM) entre les « cas » et les « non-cas ».

Les « cas » correspondent aux personnes pour lesquelles l'EIM étudié a fait l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance et les « non-cas » aux personnes pour lesquelles un autre EIM que celui étudié a été déclaré.

L'approche « cas/non-cas » consiste à mesurer une éventuelle disproportionnalité entre un EIM donné et un médicament donné en calculant le Reporting Odds Ratio (ROR).

Un signal de disproportionnalité entre l'exposition médicamenteuse et la survenue de l'EIM étudié est objectivé par un ROR > 1 (significatif). Plus le ROR est grand, plus le couple médicament/EIM correspond à un signal fort vers un excès de risque de l'EIM étudié.

Les études « cas/non-cas » ont l'avantage d'être rapides et plutôt simples à mettre en œuvre. Les standards internationaux pour le codage des EIM dans les différentes bases de données (dictionnaire MedDRA, imputabilité OMS) permettent de réaliser des études à l'échelle internationale.

De plus, ce type d'études permet de travailler sur une population exhaustive (base de données) et permet d'étudier des sous-groupes spécifiques (enfants, personne âgées...) en fonction des objectifs.

Elles sont utilisées pour l'étude d'EIM rares, voire très rares, et sont très efficaces pour générer un signal à investiguer.

La génération d'un signal correspond donc à une mesure de disproportionnalité. La méthode « cas/non-cas » permet donc la génération quantitative de signaux à partir des bases de cas notifiés qui pourront par la suite servir de base pour des études plus approfondies, reposant sur des méthodologies plus complexes et rigoureuses.

Cependant, si le signal est suffisamment fort, les études sur les notifications spontanées peuvent parfois suffire à la modification du RCP de certains médicaments, voire à leur retrait du marché. (Figure 11)

Drug safety concerns that have arisen in Europe since 1995 and evidence for these^a

Drug	Safety concern	Key evidence	Regulatory action
Trovofloxacin	Hepatotoxicity	Spontaneous ADRs	Withdrawn
Tolcapone	Hepatotoxicity	Spontaneous ADRs	Suspended
Cisapride	QT prolongation; cardiac arrhythmias	Spontaneous ADRs	Patient registration licences subsequently cancelled
Bupropion	Seizures; drug interaction	Spontaneous ADRs	Posology change, Warnings
Cerivastatin	Rhabdomyolysis	Spontaneous ADRs	Withdrawn
Hormone replace therapy	CVS risk; cancer long term	Epidemiological studies	Warnings and restriction of indication
SSRIs	Suicidal behaviour in children	Clinical trials	Warnings accompanied by clinical guidance
COX II	CVS risk	Clinical trials	Warnings and clinical guidance
Topical macrolide immunosuppressants	Risk of cancer	Spontaneous reports	Restriction of use, Risk management plan

Figure 11 : Exemple de modification de RCP ou de retrait du marché de médicaments sur les bases d'études de notifications spontanées (92)

Ce type d'études, présente néanmoins un certain nombre de limites et de biais. Ils seront abordés dans la partie « discussion » présentée dans la troisième partie de ce travail

III. Etude « cas/non-cas » à partir des données issues de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV)

1. Objectifs de l'étude

Nous avons vu précédemment que la gynécomastie est une affection assez commune, pouvant toucher jusqu'à un tiers des hommes adultes au cours de leur vie (36) et qu'il s'agit d'une pathologie multifactorielle pouvant être causée par de nombreuses situations physiologiques, pathologiques ou iatrogènes (paragraphe I-3.2 « classification des gynécomasties »).

Dans l'étude présentée ici, nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux gynécomasties d'origine iatrogène. En effet, il est estimé que près de 25% de l'ensemble des gynécomasties sont d'origine médicamenteuse si bien que l'étiologie médicamenteuse devrait systématiquement être recherchée devant la survenue de toute gynécomastie (59).

Pour identifier les médicaments les plus fréquemment impliqués, nous avons analysé les données de la Base Nationale de Pharmacovigilance dans une étude de type « cas/non-cas ». Nous avons ensuite confronté nos résultats avec les données de la littérature afin de conforter les données déjà existantes mais aussi d'éventuellement mettre en évidence des associations médicaments/gynécomasties non encore décrites.

2. Matériels et méthodes

2.1 Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV)

Comme nous l'avons déjà mentionné dans le paragraphe consacré aux rôles et missions des centres régionaux de pharmacovigilance, tous les EIM notifiés à l'un des 31 CRPV sont analysés puis documentés, par les équipes des CRPV, avant d'être saisis dans la BNPV.

Cette base regroupe tous les cas français d'EIM spontanément collectés par les différents CRPV depuis 1985. Pour un médicament donné, sont disponibles à la fois son imputabilité intrinsèque et son caractère « suspect » ou « concomitant » selon les recommandations de l'OMS. Les médicaments « suspects » sont ceux pour lesquels, l'imputabilité a été jugée la plus élevée et les médicaments « concomitants », ceux dont l'imputabilité est plus faible et dont le rôle paraît improbable (paragraphe II-1.3.2 « Imputabilité OMS »).

Dans notre analyse, nous n'avons utilisé que l'imputabilité OMS car le score d'imputabilité intrinsèque, n'étant pas obligatoire, n'était pas toujours renseigné.

2.2 Codage dans la BNPV

Les données saisies dans la BNPV le sont à la fois sous forme codée (score d'imputabilité, indication, médicaments...) et sous forme narrative (résumé d'observation, précisions des antécédents, des posologies...). Toutes les données doivent être anonymes afin de ne pouvoir identifier ni le notificateur, ni le patient, ni le lieu d'hospitalisation.

Les EIM sont des données codées dans la base selon la classification *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) (93).

MedDRA est un dictionnaire international de classification des EIM.

Le dictionnaire MedDRA est organisé par classes de système d'organe (SOC), divisées en termes de groupe de haut niveau (HLGT), eux même divisés en termes de haut niveau (HLT), eux même divisés en termes préférentiels (PT) et finalement, en termes de niveau le plus bas (LLT) (Figure 12).

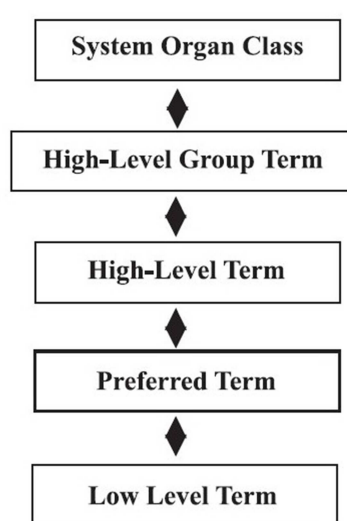


Figure 12 : Hiérarchisation de la terminologie MedDRA (94)

Chaque LLT est lié à un seul PT. Un PT décrit distinctement un symptôme, un signe, une maladie, un diagnostic, une indication thérapeutique, une investigation, une intervention chirurgicale ou une intervention médicale (94).

Le terme de haut niveau (HLT) est un descripteur supérieur pour les PT qui y sont liés. Le terme de groupe de haut niveau (HLGT) est un descripteur supérieur pour un ou plusieurs HLT liés par l'anatomie, la pathologie, la physiologie, l'étiologie ou la fonction. La classe d'organe système (SOC) est le niveau de hiérarchie le plus élevé. Les SOC sont regroupés par étiologie, site de manifestation et but (94).

Le dictionnaire MedDRA comprend également des requêtes MedDRA standardisées (SMQ). Les SMQs sont des regroupements de termes qui se rapportent à une condition médicale bien définie.

Les cas individuels sont habituellement codés lors de la saisie dans la base au niveau le plus spécifique (LLT), et les sorties de cas, lors de requêtes sur des effets indésirables, sont habituellement fournies au niveau des PT.

2.3 Choix d'une étude « cas/non-cas » sur la BNPV

L'objectif de notre étude est d'identifier les médicaments les plus fréquemment impliqués dans la survenue de gynécomastie.

Utiliser les données de la BNPV nous a paru répondre à cet objectif. D'une part parce qu'il s'agit d'une source très sérieuse de données concernant les EI des médicaments car chaque notification est analysée et documentée par des professionnels compétents et formés à ce travail, avant d'être saisie dans la BNPV. D'autre part, le nombre de cas qui s'y trouve est très important (682 703 cas au 10/08/2017).

La méthode « cas/non-cas » (paragraphe II-2.2.1.1 « Etudes cas/non-cas ») représente un mode d'analyse d'une base de données de pharmacovigilance qui permet par comparaison interne, de rechercher une éventuelle disproportion (quantifiée par le calcul d'un ROR) entre la prise d'un médicament et la survenue d'un EI.

Elle a déjà été utilisée par plusieurs auteurs et de nombreuses publications utilisant cette méthodologie sont disponibles dans la littérature (95-97).

Cette méthode nous a donc semblé la plus appropriée à une étude sur la BNPV (données rapidement disponibles et relativement facile à mettre en œuvre) où les « cas » correspondent au nombre de notifications présentant l'EI d'intérêt et les « non-cas » à tous les autres EI observés sur la même période.

2.4 Accord des autres CRPV

Afin de pouvoir recueillir et exploiter des données issues de la BNPV, nous avons, au préalable, dû obtenir l'accord des 30 autres CRPV.

Pour justifier notre demande, nous avons envoyé un synopsis de l'étude (annexe 8). Si aucune opposition n'a lieu dans la semaine qui suit, l'accord est tacite et nous permet l'analyse des données de la BNPV.

Cette démarche est obligatoire pour éviter que plusieurs CRPV travaillent sur le même sujet et que le travail soit mis en concurrence notamment lorsqu'une publication est envisagée. Cet accord préalable permet également de créer certains partenariats entre CRPV intéressés par un même sujet.

Par ailleurs tout travail sur des données issues de l'interrogation de la BNPV nécessitera une information à l'ANSM préalable à toute publication. Une charte d'utilisation des systèmes d'information de l'ANSM et des données de vigilances de la BNPV est pour cela signée par chaque personne du centre ayant accès au module requête de cette base et envoyée à l'ANSM.

2.5 Définition des « cas » et des « non-cas »

Dans notre étude, les « cas » correspondent au nombre de notifications mentionnant les effets indésirables codés, selon les termes préférentiels MedDRA, « gynécomastie », « accroissement mammaire », « affection du sein chez l'homme » et « affection du sein chez la femme », saisies dans la BNPV entre le 01 janvier 2008 et le 31 décembre 2015.

Les « non-cas », correspondent aux notifications de tous les autres effets indésirables médicamenteux enregistrés sur la même période.

2.6 Critères d'exclusion

Afin de travailler sur des données cohérentes, nous avons décidé d'exclure certaines notifications selon les critères suivants pour les « cas » et les « non cas » :

- les notifications saisies par les laboratoires pharmaceutiques, issues de la pharmacovigilance industrielle qui sont le plus souvent très incomplètes et donc difficilement exploitables,
- la gynécomastie étant par définition, une prolifération de la glande mammaire chez l'homme, nous avons décidé d'exclure les femmes chez qui nous ne pouvons pas parler de gynécomastie proprement dit mais simplement « d'accroissement mammaire » et/ou « d'affection des seins chez la femme » bien que les mécanismes physiopathologiques soient probablement les mêmes que chez l'homme,
- les notifications « non médicalement confirmées » afin de s'assurer que le diagnostic a bien été fait par un médecin et de ne pas prendre en compte une « simple » lipomastie ou toute autre affection pouvant être confondue avec une gynécomastie par le patient,
- les notifications qui ne correspondraient pas à une gynécomastie. En effet, certains dossiers ne correspondaient parfois pas aux termes précis de la recherche bien qu'ils soient sortis dans la requête. Ceci est probablement dû à un dysfonctionnement ponctuel de la base de données. Le tri des EIM ne correspondant pas à une gynécomastie a été opéré manuellement à partir des données listées par la requête.

2.7 Analyse des cas

Nous avons travaillé à partir d'un tableur Excel®, issu de l'extraction des données de la BNPV, qui nous a été fourni par la Direction de la Surveillance Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signalements de l'ANSM à partir de l'interrogation des termes MedDRA. Le tableau fourni n'a pas permis l'accès à l'ensemble des informations présentes dans les notifications, et notamment aux résumés d'observation (verbatim) qui auraient permis d'exploiter les données plus précisément.

Nous avons choisi d'analyser les médicaments considérés comme « suspect » dans au moins trois observations de gynécomastie. Ce seuil a été établi de façon arbitraire tout en respectant les conditions d'application de la loi normale.

Ce seuil de 3 notifications nous a semblé être un bon compromis entre un seuil plus bas qui nous aurait amené à réaliser une analyse statistique sur un nombre beaucoup trop important de molécules, et un seuil plus élevé avec alors le risque de passer à côté de molécules présentant pourtant une association significative avec la gynécomastie.

Les médicaments « concomitants » n'ont pas été pris en compte.

Les médicaments ont été analysés sous leur DCI.

Pour les médicaments comprenant une association de plusieurs principes actifs, chaque principe actif a été comptabilisé individuellement.

La classe pharmacologique de chaque médicament a été renseignée à partir de sa classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC).

2.8 Analyse statistique

Pour les données quantitatives, la moyenne, la médiane et l'écart type ont été calculés.

La disproportion entre la survenue d'une gynécomastie et l'exposition aux médicaments a été évaluée par le calcul des Reporting Odds Ratio (ROR) (Tableau 2) pour chaque DCI suspecte. Nous avons également calculé les Intervalles de Confiance (IC) à 95% selon la méthode de Woolf (98).

L'association a été considérée comme significative lorsque le ROR était supérieur ou égal à 1 avec un IC à 95% excluant 1.

Tableau 2 : Méthode de calcul des Reporting Odds Ratio

	Médicament suspect	Autres médicaments	Total
Nombre de gynécomastie	A	C	A + C
Nombre d'autres EI	B	D	B + D
Total des EI	A + B	C + D	

A = Nombre de cas exposés (gynécomastie avec le médicament d'intérêt)

B = Nombre de cas non exposés (tous les autres EI avec le médicament d'intérêt)

C = Nombre de « contrôle » exposé (gynécomastie avec tous les autres médicaments)

D = Nombre de « contrôle » non exposés (tous les autres EI avec tous les autres médicaments)

Calcul du Reporting Odds Ratio :

$$ROR = AD/CB$$

Calcul de l'intervalle de confiance à 95 % selon la méthode de Woolf :

$$[ROR_i - ROR_s] = ROR \times e^{\pm z} \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}} \quad \text{Avec } z = 1,96 \text{ pour IC à } 95 \%$$

2.9 Comparaison avec les données de la littérature

Afin de confronter nos résultats avec les différentes données disponibles dans la littérature, nous avons consulté un certain nombre de bases de référencement d'articles scientifiques telles que : PubMed®, ScienceDirect® et Google Scholar®.

Ainsi que des bases de données relatives aux médicaments, telles que : Drugdex®, Reactions Weekly® et Thériaque®.

Nous avons également consulté le RCP, sur le site de la « base de données publique des médicaments » du ministère des affaires sociales et de la santé, de chaque molécule analysée dans ce travail (99).

3. Résultats

255 345 notifications d'EIM ont été saisies dans la BNPV entre le 01 janvier 2008 et le 31 décembre 2015, dont 396 codées « gynécomastie » ou « accroissement mammaire » ou « affection du sein chez l'homme » ou « affection du sein chez la femme ».

Après exclusion des cas concernant les femmes, les industriels et ceux non médicalement confirmés, un total de 107 127 notifications d'EIM correspondaient aux critères de notre étude sur la période étudiée.

Par commodité, nous utiliserons par la suite, le simple terme de « gynécomastie » pour parler des « cas » correspondants aux termes associés de la requête MedDRA.

Sur les 396 patients, nous avons exclu 24 notifications saisies par l'industrie pharmaceutique ; 36 correspondant à des femmes ; 5 non médicalement confirmées et 4 notifications ne correspondant pas à une gynécomastie après vérification des dossiers.

Ainsi, 327 notifications correspondaient à une gynécomastie, et étaient incluses comme étant les « cas », soit 0.31% du nombre total des notifications.

Les « non-cas » correspondaient aux 106 800 autres notifications.

La figure 13 résume et chiffre ces différentes étapes.

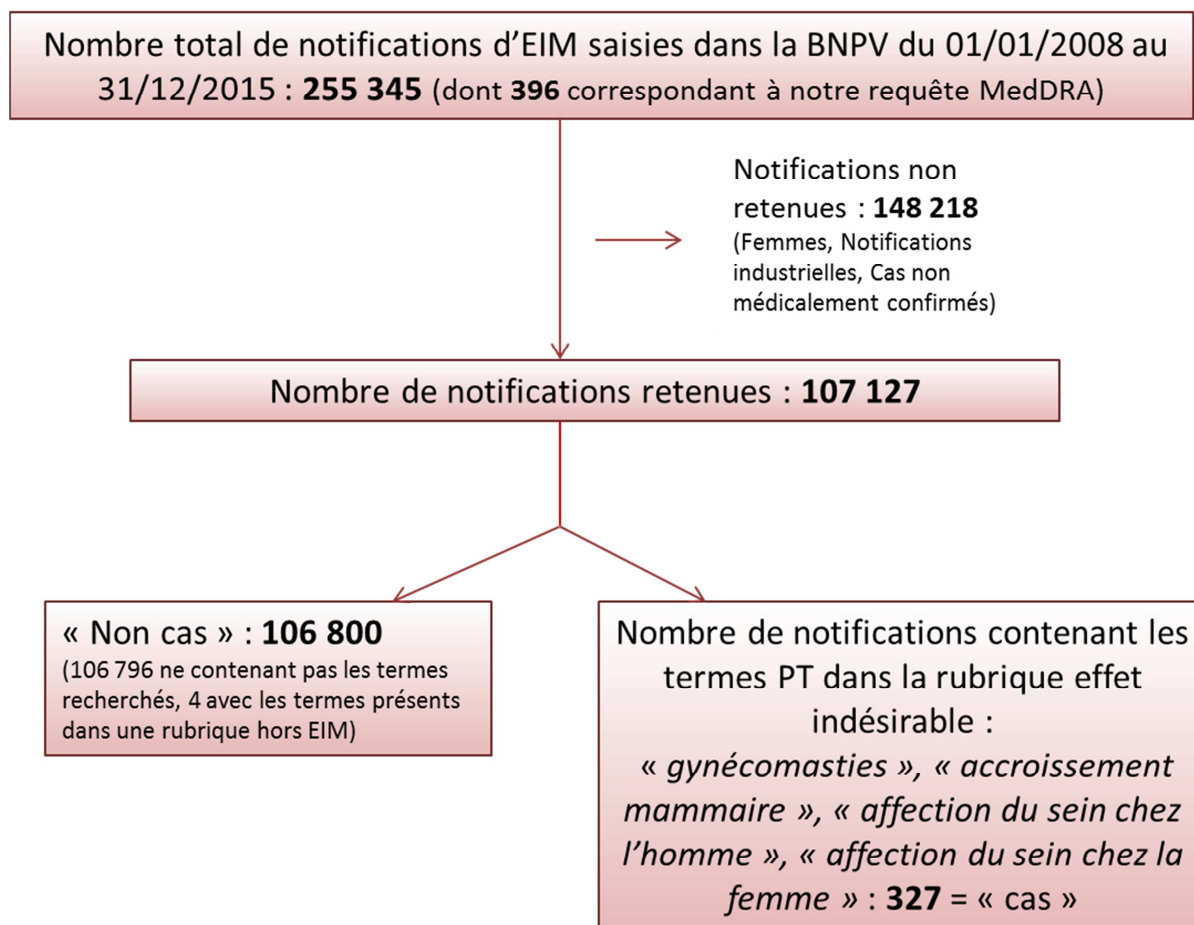


Figure 13 : Critères de sélection/inclusion des « cas » et des « non-cas »

3.1 Type de notification

8.9 % (n = 29) des cas ont été considérés comme des cas « graves » dont 55,2 % (n = 16) « médicalement graves » et 44,8 % (n = 13) « ayant entraîné une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation ».

99,7 % (n = 326) des cas correspondaient à une déclaration d'EIM et 1 cas à un surdosage accidentel avec du RISPERDAL 1 mg/ml solution buvable chez un homme de 78 ans.

Tous les cas notifiés étaient médicalement confirmés, soit uniquement par un diagnostic clinique, soit, en plus, par un résultat d'imagerie (mammographie et/ou échographie).

95.5 % (n = 312) des cas ont été notifiés par un professionnel de santé dont 167 (51.1 %) par un médecin spécialiste, 95 (29.1 %) par un médecin généraliste, 48 (14.7 %) par un pharmacien et 2 (0.6 %) par un autre professionnel de santé.

2.4 % (n = 8) des cas correspondaient à des notifications faites par des patients, mais toutes étaient renseignées comme médicalement confirmées.

Dans 2.1 % (n = 7) des cas, le notificateur n'était pas spécifié dans la déclaration.

La figure 14, illustre l'évolution du nombre de notifications de gynécomasties sur les 8 années étudiées :

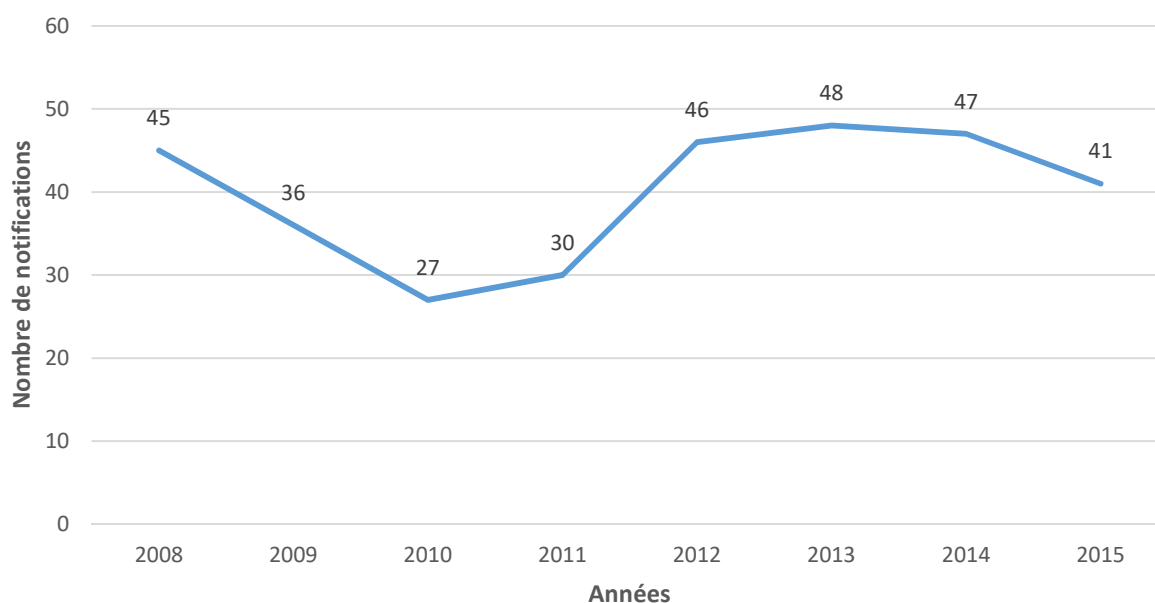


Figure 14 : Nombre de cas de gynécomasties notifiés entre 2008 et 2015

Dans 7 cas, l'année de notification n'était pas précisée

3.2 Type de patients

Parmi les 308 hommes pour lesquels l'âge était renseigné dans la déclaration (19 non renseignés), l'âge moyen était de 58.1 ± 19 ans avec des extrêmes allant de 7 à 90 ans pour une médiane de 61 ans.

69.8 % (n = 215) des hommes ayant une gynécomastie avaient plus de 50 ans, et 52.3 % (n = 161) avaient plus de 60 ans. La majorité des gynécomasties étaient identifiées dans le groupe des hommes entre 61 et 70 ans (n = 68) (Figure 15).

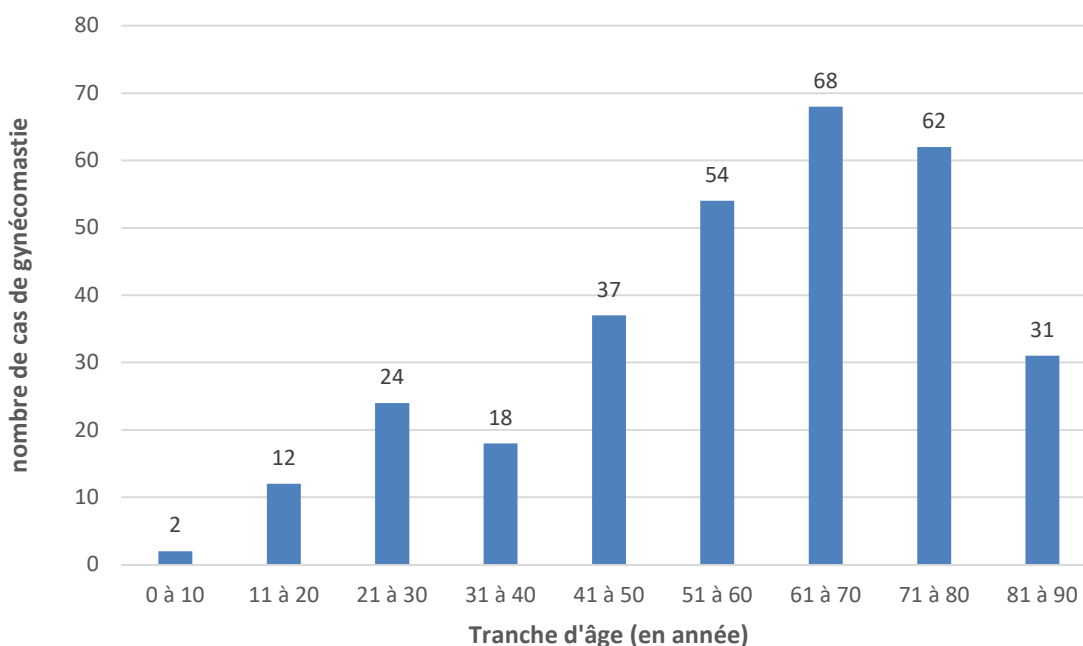


Figure 15 : Nombre de cas de gynécomastie en fonction de l'âge

Parmi les 327 notifications, la taille et le poids des patients n'étaient renseignés que pour 98 d'entre eux (30 %). L'IMC moyen de ces 98 patients était de $25,59 \pm 5,28$ kg/m², avec des extrêmes compris entre 13,68 kg/m² et 41,32 kg/m² pour une médiane de 24,57 kg/m².

3.3 Type d'effet indésirable

Parmi les 327 cas de gynécomastie, 12 (3,67 %) étaient associés à une douleur mammaire (mastodynies) ; 6 (1,83 %) à des troubles de la libido plus ou moins accompagnés d'une impuissance (dysérection) ; et 19 (5,81 %) à une hyperprolactinémie dont 13 (68,42 %) avec présence d'une galactorrhée. 1 cas (0,31 %) était associé à des troubles de l'identité sexuelle.

Le caractère uni ou bilatéral de la gynécomastie, n'était précisé que dans un seul cas (il s'agissait d'une gynécomastie unilatérale).

Dans le tableur Excel® qui nous a servi d'unique outil de travail, la date de survenue de la gynécomastie, était la plupart du temps bien renseignée mais la date du début de traitement n'était que très rarement spécifiée de telle sorte que le délai de survenue n'était pratiquement jamais indiqué.

La date d'arrêt des traitements était dans la majorité des cas bien renseignée, mais nous n'avions pas d'information sur l'existence ou non d'une réapparition de l'effet après une éventuelle ré-administration du ou des médicament(s) suspect(s). Nous n'avons donc pas pu interpréter le résultat du rechallenge des médicaments suspects, ce qui nous aurait permis de renforcer l'implication des médicaments analysés dans cette étude.

Pour 57,5 % des cas, la posologie des médicaments suspects était renseignée (n = 188). Dans les 42,5 % (n = 139) restant, au moins 1 médicament suspect n'avait pas de posologie renseignée. Dans tous les cas, nous n'avions pas d'information précise sur la durée totale du traitement.

Dans la majorité des cas, 48.7 % (n = 159), l'évolution de la gynécomastie au moment de la notification était renseignée comme non encore rétablie (40,4 %, n = 132) ou en cours de guérison (8,3 %, n = 27).

Dans 26.6 % des cas (n =87), une guérison a été constatée dont 97.7 % (n = 85) sans séquelle et 2.3 % (n = 2) avec séquelle, les patients ayant subi une mastectomie.

Pour les 81 cas restants, l'évolution était inconnue pour 79 d'entre eux et 2 autres sont décédés mais sans rapport avec l'effet indésirable « gynécomastie ».

La figure 16 décrit ces différentes évolutions.

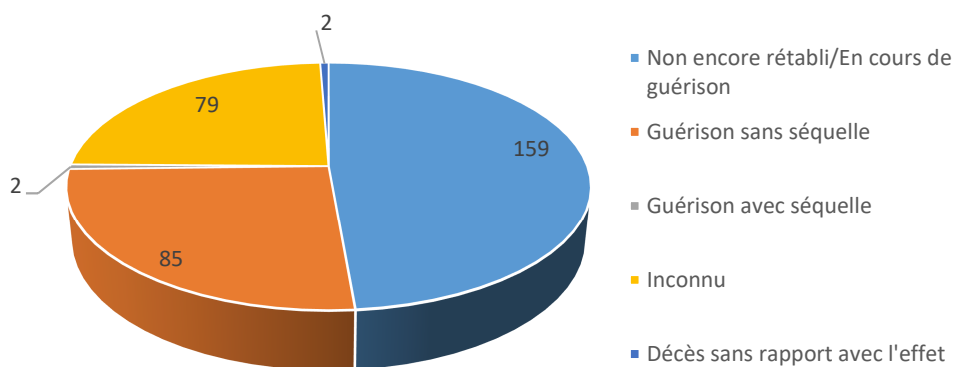


Figure 16 : Evolution de la gynécomastie au moment de la notification

3.4 Type de DCI

Parmi les 327 cas de gynécomastie, 221 DCI différentes étaient codées comme « suspectes ». Parmi celles-ci, 75 DCI faisaient l'objet d'au moins trois notifications de « gynécomastie »; elles ont été retenues pour l'analyse statistique comme prévu au protocole (paragraphe III-2.7 « Analyse des cas ») (Figure 17).

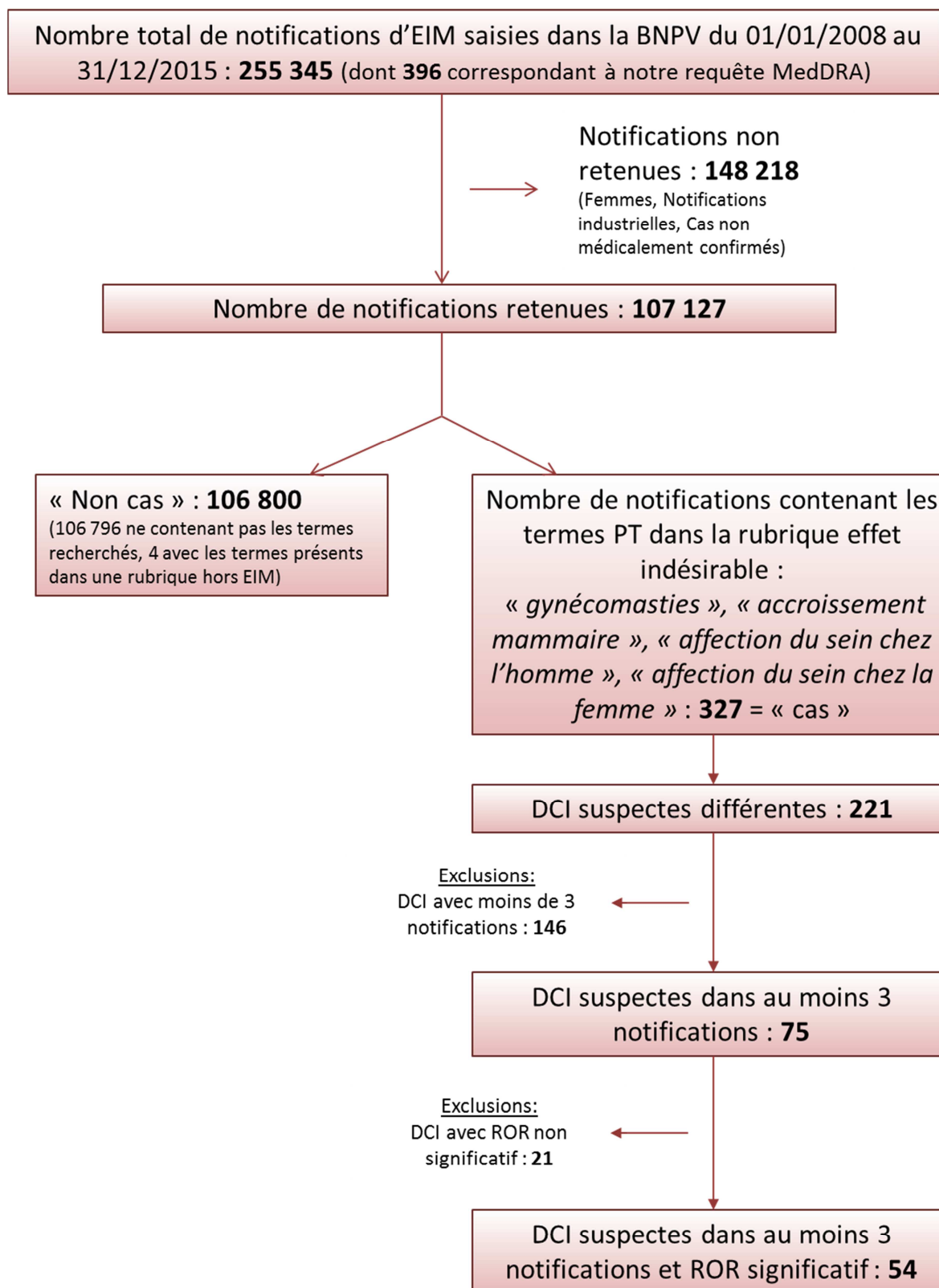


Figure 17 : Design complet de l'étude

Des ROR statistiquement significatifs ont été retrouvés pour 54 DCI, citées 429 fois dans les cas de gynécomastie. Le tableau 3, liste ces différents résultats par classes pharmacologiques et ordre décroissant des ROR pour les molécules de chaque classe.

Tableau 3 : Médicaments pour lesquels une association significative entre la prise de médicaments et la survenue d'une gynécomastie a été mise en évidence

Classes pharmacologiques	DCI	Nb de cas de gynécomastie n	Nb de cas de gynécomastie où la DCI* est seule suspecte n (%)	Nb total autres EIM	ROR	IC à 95%
ANTI-RETROVIRAUX		101	31			
	EFAVIRENZ	17	9 (52,94)	464	13,05	[7,94 - 21,45]
	ABACAVIR	8	0 (0,00)	391	6,97	[3,43 - 14,16]
	RITONAVIR	14	1 (7,14)	951	5,05	[2,95 - 8,66]
	DARUNAVIR	5	0 (0,00)	341	4,92	[2,02 - 11,98]
	TENOFOVIR	19	11 (57,89)	1448	4,55	[2,85 - 7,25]
	LAMIVUDINE	7	0 (0,00)	519	4,54	[2,14 - 9,65]
	ATAZANAVIR	7	0 (0,00)	532	4,43	[2,08 - 9,41]
	EMTRICITABINE	17	8 (47,06)	1324	4,43	[2,71 - 7,24]
	RALTEGRAVIR	4	1 (25,00)	352	3,79	[1,41 - 10,22]
	LOPINAVIR	3	1 (33,33)	304	3,28	[1,05 - 10,28]
DIURETIQUES		67	36			
	SPIRONOLACTONE	42	31 (73,81)	494	34,67	[24,76 - 48,57]
	ALTIZIDE	6	5 (83,33)	72	30,23	[13,01 - 70,23]
	HYDROCHLOROTHIAZIDE	8	0 (0,00)	1149	2,32	[1,56 - 5,51]
FUROSEMIDE	9	0 (0,00)	1375	2,18	[1,12 - 4,24]	
INHIBITEURS POMPE A PROTONS		51	17			
	LANSOPRAZOLE	8	3 (37,50)	234	11,83	[5,92 - 23,66]
	PANTOPRAZOLE	12	7 (58,33)	644	6,34	[3,54 - 11,34]
	RABEPRAZOLE	3	1 (33,33)	161	6,25	[1,98 - 19,69]
	ESOMEPRAZOLE	21	4 (19,05)	1496	4,9	[3,14 - 7,65]
OMEPRAZOLE	7	2 (28,57)	493	4,79	[2,25 - 10,18]	
INHIBITEURS HMG-COA REDUCTASE		39	16			
	FLUVASTATINE	3	1 (33,33)	81	12,67	[3,98 - 40,35]
	SIMVASTATINE	10	4 (40,00)	418	8,23	[4,35 - 15,56]
	ATORVASTATINE	19	7 (36,84)	1029	6,46	[4,05 - 10,31]
ROSUVASTATINE	7	4 (57,14)	609	3,86	[1,82 - 8,20]	
NEUROLEPTIQUES ET APPARENTES		28	17			
	DOMPERIDONE	8	4 (50,00)	157	17,95	[8,74 - 36,87]
	AMISULPRIDE	3	1 (33,33)	108	9,41	[2,97 - 29,80]
	QUETIAPINE	3	1 (33,33)	237	4,2	[1,34 - 13,25]
	RISPERIDONE	9	8 (88,89)	843	3,6	[1,85 - 7,01]
OLANZAPINE	5	3 (60,00)	482	3,46	[1,42 - 8,41]	
INHIBITEURS CALCIQUES		27	6			
	AMLODIPINE	16	3 (18,75)	756	7,37	[4,44 - 12,24]
	LERCANIDIPINE	5	1 (20,00)	253	6,67	[2,73 - 16,28]
	NICARDIPINE	3	1 (33,33)	168	5,98	[1,90 - 18,83]
VERAPAMIL	3	1 (33,33)	251	3,98	[1,27 - 12,49]	

Classes pharmacologiques	DCI	Nb de cas de gynécomastie n	Nb de cas de gynécomastie où la DCI* est seule suspecte n (%)	Nb total autres EIM	ROR	IC à 95%
INHIBITEURS 5 α REDUCTASE	DUTASTERIDE	11	6 (54,55)	84	50,89	[26,74 - 96,85]
	FINASTERIDE	6	3 (50,00)	104	20,35	[8,86 - 46,74]
ANTIGOUTTEUX	ALLOPURINOL	14	9 (64,29)	797	6,06	[3,53 - 10,40]
INHIBITEUR ENZYME CONVERSION	RAMIPRIL	12	5 (41,67)	896	4,56	[2,55 - 8,15]
ANTAGONISTES ANGIOTENSINE II	CANDESARTAN	4	1 (25,00)	386	3,45	[1,28 - 9,30]
	VALSARTAN	4	0 (0,00)	468	2,84	[1,06 - 7,65]
ANTI-EPILEPTIQUES	GABAPENTINE	3	2 (66,67)	221	4,53	[1,44 - 14,23]
	PREGABALINE	5	3 (60,00)	652	2,55	[1,05 - 6,20]
MEDICAMENTS DANS LA DEPENDANCE OPIOIDE	METHADONE	8	6 (75,00)	268	10,28	[5,04 - 20,95]
ANTI-ANDROGENES	CYPROTERONE ACETATE	3	0 (0,00)	53	19,77	[6,14 - 63,71]
	BICALUTAMIDE	3	0 (0,00)	72	14,32	[4,48 - 45,73]
AUTRES	CAFEINE	3	0 (0,00)	8	197,77	[47,07 - 831,08]
	SERENOA REPENS EXTRAIT	6	4 (66,67)	65	33,82	[14,50 - 78,89]
	RANITIDINE	3	1 (33,33)	101	10,08	[3,18 - 31,96]
	LEUPRORELIN	3	0 (0,00)	107	9,5	[3,00 - 30,09]
	DIGOXINE	5	1 (20,00)	289	5,82	[2,39 - 14,19]
	EZETIMIBE	5	2 (40,00)	290	5,8	[2,38 - 14,14]
	THALIDOMIDE	3	0 (0,00)	183	5,49	[1,74 - 17,27]
	BENSERAZIDE/LEVODOPA	3	1 (33,33)	219	4,57	[1,45 - 14,36]
	ISOTRETINOINE	4	4 (100)	313	4,27	[1,58 - 11,52]
	ALPRAZOLAM	5	0 (0,00)	401	4,17	[1,71 - 10,14]
	DULOXETINE	3	0 (0,00)	262	3,81	[1,21 - 11,95]

DCI = Dénomination Commune Internationale, Nb = Nombre, EIM = Effet Indésirable Médicamenteux, ROR = Reporting Odds Ratio, IC = Intervalle de Confiance

* ou la spécialité contenant la DCI

Concernant la colonne « nombre de cas de gynécomastie où la DCI est seule suspecte », lorsque le seul médicament suspect était une association de plusieurs PA, nous avons fait le choix de comptabiliser individuellement chaque PA de l'association comme étant le seul suspect.

Ce cas de figure a été en particulier rencontré avec les anti-rétroviraux et les diurétiques dont la plupart des spécialités commercialisées contiennent une association de plusieurs PA.

3.4.1 Classes pharmacologiques les plus fréquemment retrouvées

Parmi les médicaments où une disproportionnalité avec la gynécomastie a été retrouvée, les classes pharmacologiques les plus représentées sont par ordre de fréquence, les :

Anti-rétroviraux : 23,5 %, **Diurétiques** : 15,6 %, **Inhibiteurs de la pompe à protons** : 11,9 %, **Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase** : 9,1 %, **Neuroleptiques et apparentés** : 6,5 %, **Inhibiteurs calciques** : 6,3 %, **Inhibiteurs de la 5 α réductase** : 4 %, Antigoutteux : 3,3 %, Inhibiteur de l'enzyme conversion : 2,8 %, Antagonistes de l'angiotensine II : 1,9 %, Anti-épileptiques : 1,9 %, Médicaments utilisés dans la dépendance opioïde : 1,9 %, Anti-androgènes : 1,4 %, et diverses autres classes, dont la somme des molécules représente 10 %

La figure 18 résume ces différents éléments.

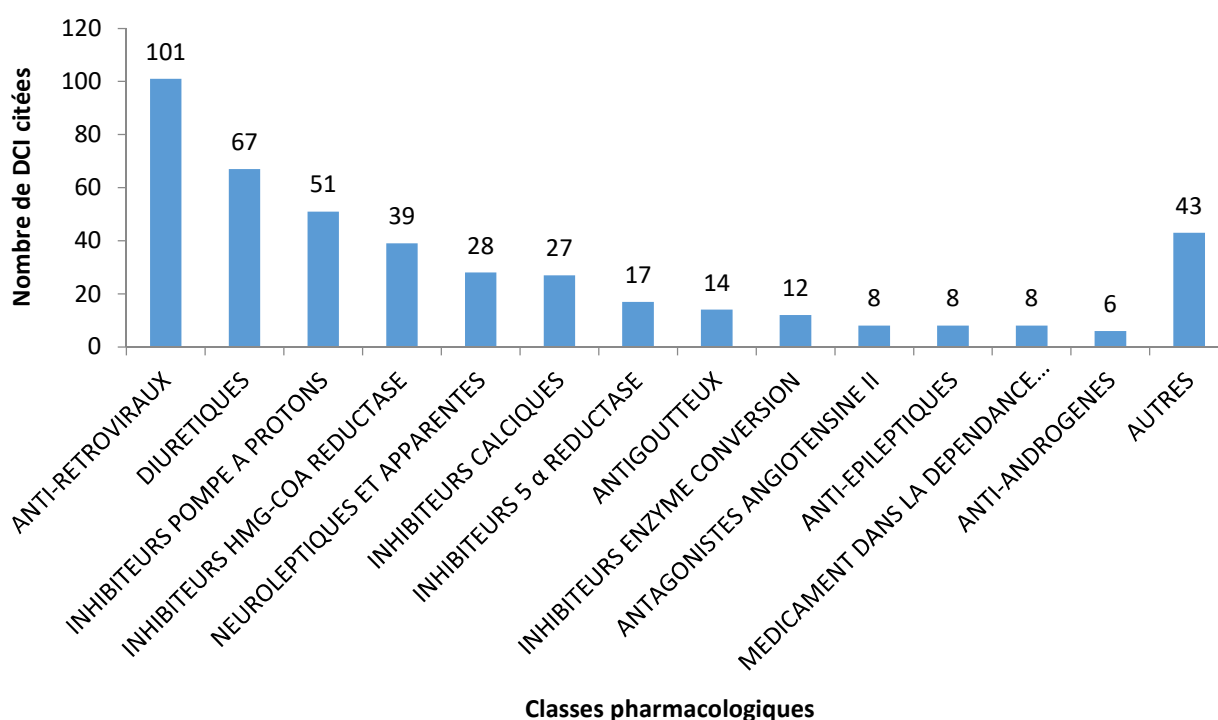


Figure 18 : Classes pharmacologiques les plus fréquemment retrouvées dans les cas de gynécomastie où au moins une des 54 DCI analysées a été retrouvée

Nous détaillerons par la suite uniquement les 7 classes pharmacologiques les plus fréquemment rencontrées, représentant 77 % des molécules retrouvées.

3.4.1.1 Les anti-rétroviraux

Les **anti-rétroviraux** sont la classe la plus fréquemment retrouvée (n = 101).

La majorité des molécules appartient à la sous-classe des Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INTI), n = 51 (ABACAVIR, TENOFOVIR, LAMIVUDINE et EMTRICITABINE).

Viennent ensuite :

les Inhibiteurs de la Protéase (IP), n = 29 (RITONAVIR, DARUNAVIR, ATAZANAVIR et LOPINAVIR),

les Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTI), n = 17 (EFAVIRENZ)

et les inhibiteurs de l'Intégrase, n = 4 (RALTEGRAVIR).

(Figure 19)

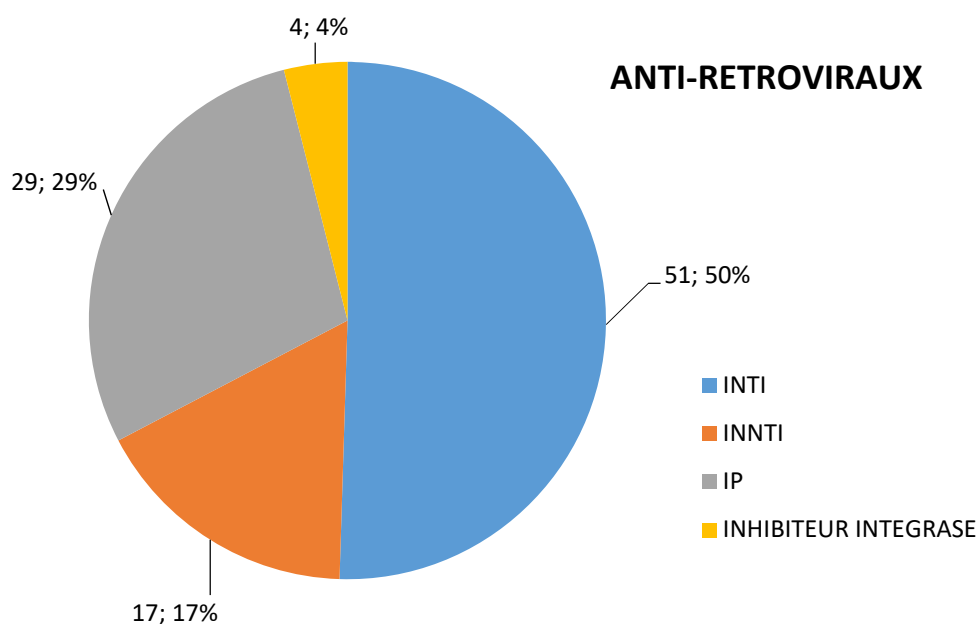


Figure 19 : Répartition des anti-rétroviraux par sous-classes

Ramenés à l'ensemble des médicaments incriminés dans les cas de gynécomasties, les INTI représentent 11,89 % des médicaments retrouvés ; les IP 6,76 % ; les INNTI (EFAVIRENZ) 3,96 % et les inhibiteurs de l'intégrase (RALTEGRAVIR) 0,93 %.

Lorsqu'un médicament anti-rétroviral est suspecté dans la survenue de la gynécomastie (n = 101), il est le seul médicament suspect dans 30,7 % des cas (n = 31) ; sachant que dans les 69,3 % où il est associé à d'autres médicaments suspects, il l'est, dans 72,7 % des cas, avec un autre médicament anti-rétroviral.

3.4.1.2 Les diurétiques

Les **diurétiques** représentent la seconde classe la plus fréquemment retrouvée (n = 67). La majorité des molécules (n = 42) appartiennent à la sous-classe des antagonistes de l'aldostérone (représenté par la seule SPIRONOLACTONE).

Viennent ensuite :

les diurétiques thiazidiques et apparentés (n = 16) (ALTIZIDE et HYDROCHLOROTHIAZIDE) et les diurétiques de l'anse (n = 9) (FUROSEMIDE).

(Figure 20)

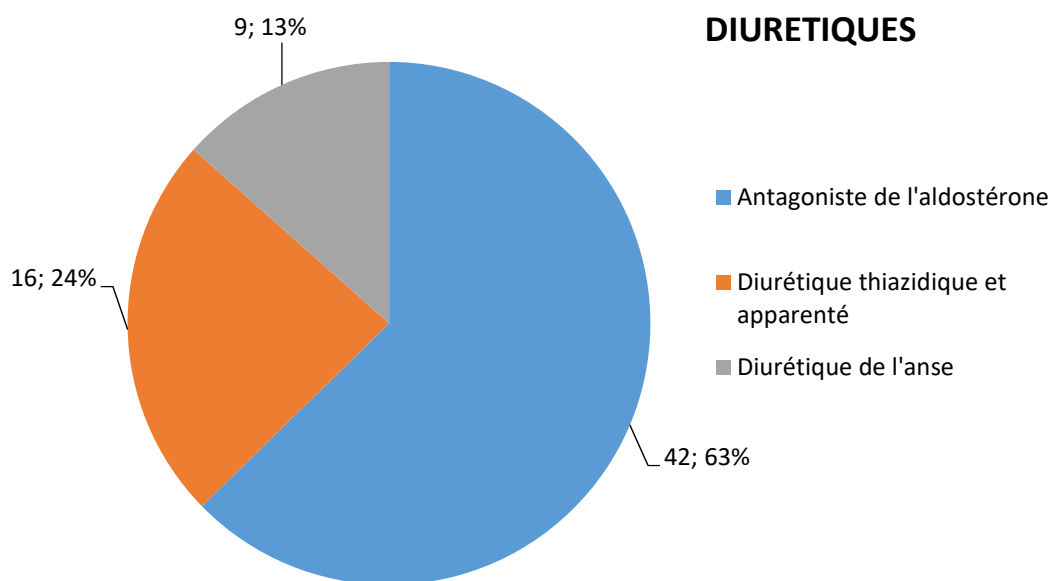


Figure 20 : Répartition des diurétiques par sous-classes

Ramenés à l'ensemble des médicaments incriminés dans les cas de gynécomasties, les antagonistes de l'aldostérone (SPIRONOLACTONE) représentent 9,79 % des médicaments retrouvés ; les diurétiques thiazidiques et apparentés 3,73 % et les diurétiques de l'anse (FUROSEMIDE) 2,1 %.

3.4.1.3 Les inhibiteurs de la pompe à protons

Les **inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)** (n = 51).

La molécule la plus fréquemment retrouvée est l'ESOMEPRAZOLE (n = 21), suivi du PANTOPRAZOLE (n = 12), du LANZOPRAZOLE (n = 8), de l'OMEPRAZOLE (n = 7) et finalement du RABEPRAZOLE (n = 3).

(Figure 21).

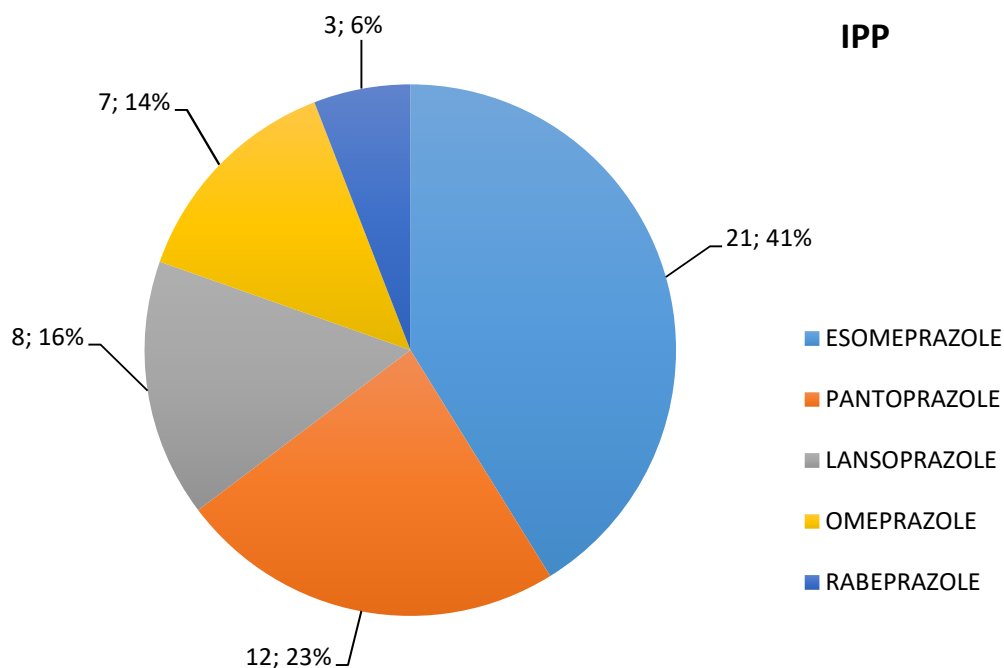


Figure 21 : Répartition des IPP

Ramenés à l'ensemble des médicaments incriminés dans les cas de gynécomasties, l'ESOMEPRAZOLE représente 4,9 % des médicaments retrouvés, le PANTOPRAZOLE 2,8 %, le LANZOPRAZOLE 1,86 %, l'OMEPRAZOLE 1,63 % et le RABEPRAZOLE 0,7 %.

3.4.1.4 Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase

Les **inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statine)** (n = 39).

La molécule la plus fréquemment retrouvée est l'ATORVASTATINE (n = 19), suivie de la SIMVASTATINE (n = 10), la ROSUVASTATINE (n = 7) et la FLUVASTATINE (n = 3). (Figure 22).

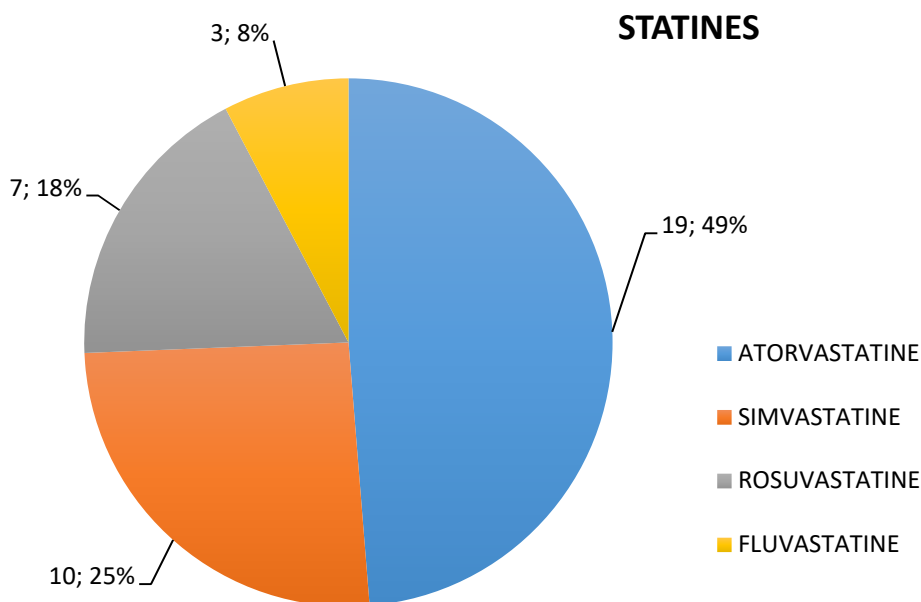


Figure 22 : Répartition des statines

Ramenés à l'ensemble des médicaments incriminés dans les cas de gynécomasties, l'ATORVASTATINE représente 4,23 %, la SIMVASTATINE 2,33 %, la ROSUVASTATINE 1,63 % et la FLUVASTATINE 0,7 %.

3.4.1.5 Les neuroleptiques et apparentés

Les **neuroleptiques** (n = 28).

Parmi les « vrais » neuroleptiques, la sous-classe la plus représentée est la classe des Benzisoxazoles (n = 9) (RISPERIDONE), suivie par la sous-classe des Dibenzodiazépines (n = 8) (QUETIAPINE et OLANZAPINE) et finalement la sous-classe des Benzamides (n = 3) (AMISULPRIDE).

La DOMPERIDONE, antiémétique apparenté aux neuroleptiques a, quant à elle, été retrouvée dans 8 cas.

(Figure 23)

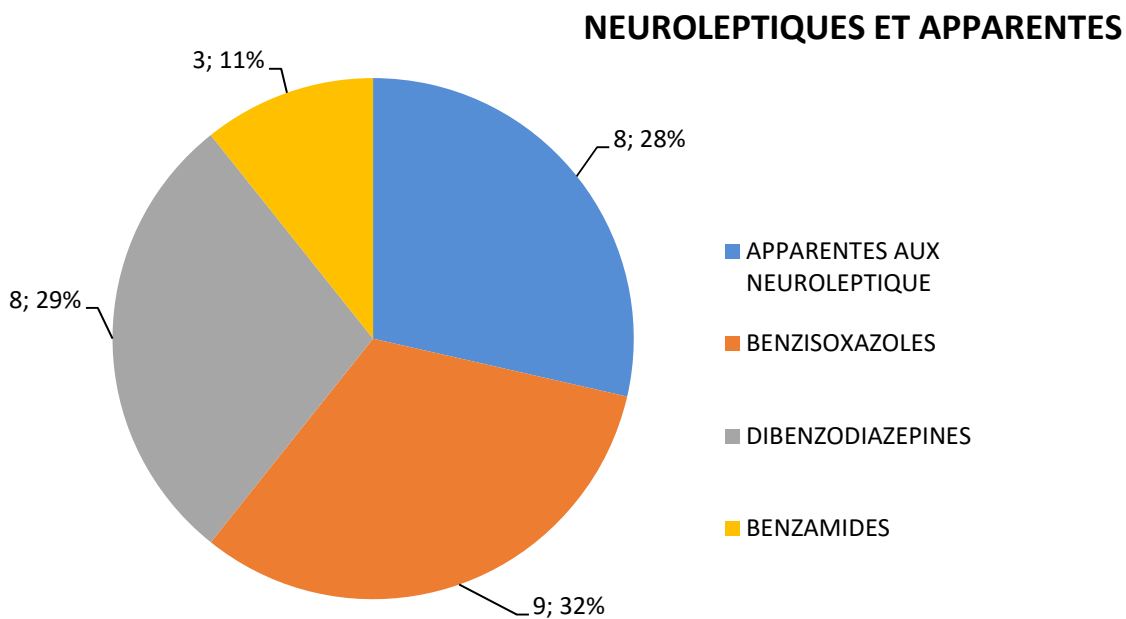


Figure 23 : Répartition des neuroleptiques et apparentés par sous-classes

Ramenés à l'ensemble des médicaments incriminés dans les cas de gynécomasties, les Benzisoxazoles (RISPERIDONE) représentent 2,1 % des médicaments retrouvés, les Dibenzodiazépines et apparentés aux neuroleptiques (DOMPERIDONE) représentent chacun 1,86 % et les Benzamides (AMISULPRIDE) 0,7 %.

3.4.1.6 Les inhibiteurs calciques

Les **inhibiteurs calciques** (n = 27).

La grande majorité des molécules (n = 24) appartiennent à la sous-classe des Dihydropyridines (AMLODIPINE, LERCANIDIPINE et NICARDIPINE). Les molécules restantes (n = 3) appartiennent à la sous-classe des Phenylalkylamines (VERAPAMIL).

(Figure 24)

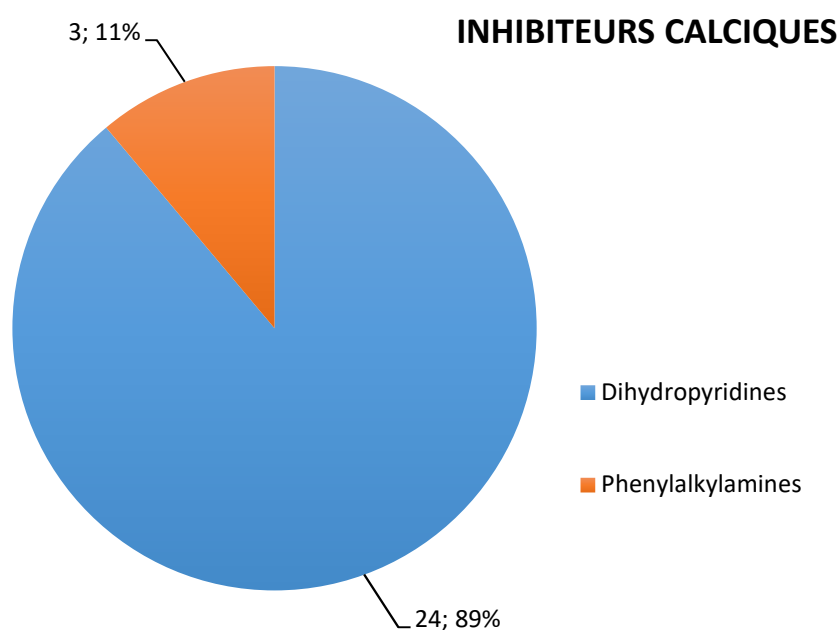


Figure 24 : Répartition des inhibiteurs calciques par sous-classes

Ramenés à l'ensemble des médicaments incriminés dans les cas de gynécomasties, les Dihydropyridines représentent 5,59 % des médicaments retrouvés et les Phenylalkylamines (VERAPAMIL) 0,7 %.

3.4.1.7 Les inhibiteurs de la 5 α réductase

Les inhibiteurs de la 5 α réductase représentent la septième classe pharmacologique la plus fréquemment retrouvée (n = 17).

Plus de 64 % des cas sont retrouvés avec le DUTASTERIDE (n = 11), le restant avec le FINASTERIDE (n = 6).

Ramenés à l'ensemble des médicaments incriminés dans les cas de gynécomasties, le DUTASTERIDE représente 2,56 % des médicaments retrouvés et le FINASTERIDE 1,40 %.

3.4.2 Molécules présentant les disproportionnalités les plus fortes avec le risque de gynécomastie

Les **10 molécules présentant la disproportionnalité la plus forte avec le risque de gynécomastie** sont (Tableau 3, paragraphe III-3.4 « Type de DCI ») :

la **CAFEINE** (ROR = 197,77 ; [47,07-831,08]), le **DUTASTERIDE** (ROR = 50,89 ; [26,74-96,85]), la **SPIRONOLACTONE** (ROR = 34,67 ; [24,76-48,57]), l'extrait de **SERENOA REPENS** (ROR = 33,82 ; [14,50-78,89]), l'**ALTIZIDE** (ROR = 30,23 ; [13,01-70,23]), le **FINASTERIDE** (ROR = 20,35 ; [8,86-46,74]), l'**ACETATE DE CYPROTERONE** (ROR = 19,77 ; [6,14-63,71]), la **DOMPERIDONE** (ROR = 17,95 ; [8,74-36,87]), le **BICALUTAMIDE** (ROR = 14,32 ; [4,48-45,73]), et l'**EFAVIRENZ** (ROR = 13,05 ; [7,94-21,45]).

Parmi ces 10 molécules, 60 % (n = 6) appartiennent à l'une des 7 classes pharmacologiques les plus fréquemment retrouvées dans les cas de gynécomasties.

3.4.3 Nombre de médicaments suspects par notifications

Le **nombre de médicaments suspects par notification** est représenté dans la Figure 25. Dans la majorité des cas, 59 % (n = 193), la notification ne comportait qu'un seul médicament suspect.

Parmi ces 193 cas, 142 (73,6 %) comportaient comme seul médicament suspect, l'une des 54 DCI avec un ROR statistiquement significatif.

Pour les 41 % (n = 134) restants, le nombre de médicaments suspects par notification allait de 2 à 14 si bien que l'imputabilité individuelle par médicament est plus difficile à interpréter.

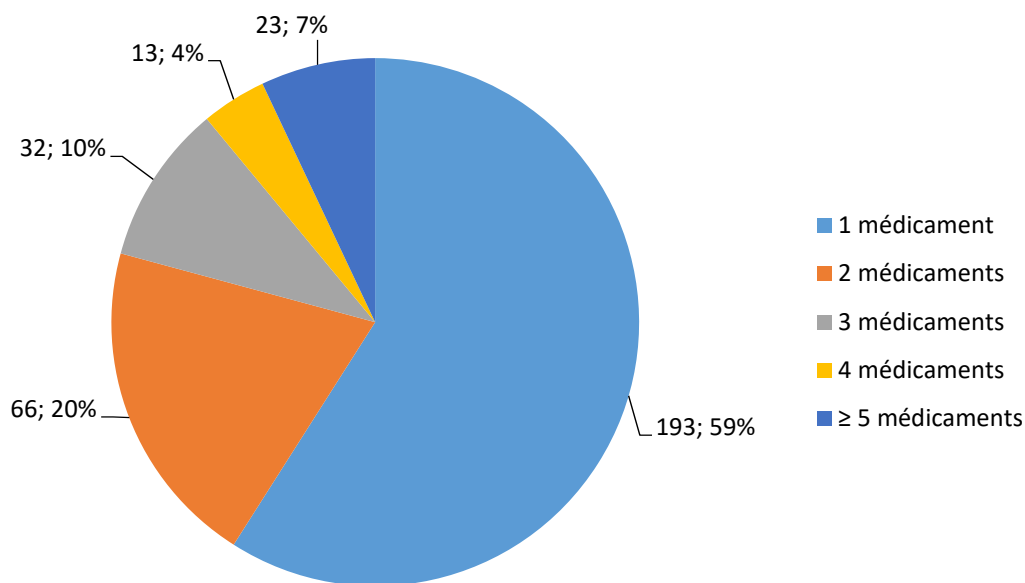


Figure 25 : Nombre de médicament(s) suspect(s) par notification parmi les 327 cas de gynécomastie

3.4.4 Classes pharmacologiques les plus représentées lorsqu'une seule DCI est suspectée

Les classes pharmacologiques les plus fréquemment retrouvées parmi les cas de gynécomastie ne comportant qu'une DCI suspecte sont les :

Diurétiques : 21,05 %, **Anti-rétroviraux** : 18,13 %, **Inhibiteurs de la pompe à protons** : 9,94 %, **Neuroleptiques et apparentés** : 9,94 %, **Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase** : 9,36 %, **Inhibiteurs de la 5 α réductase** : 5,26 %, **Antigoutteux** : 5,26 %, Médicaments utilisés dans la dépendance opioïde : 3,51 %, Inhibiteurs calciques : 3,51 %, Inhibiteur de l'enzyme conversion : 2,92 %, Antiépileptiques : 2,92 %, Antagonistes de l'angiotensine II : 0,58 %, et diverses autres classes dont la somme des molécules représente 7,6%.

La Figure 26 résume ces différents éléments.

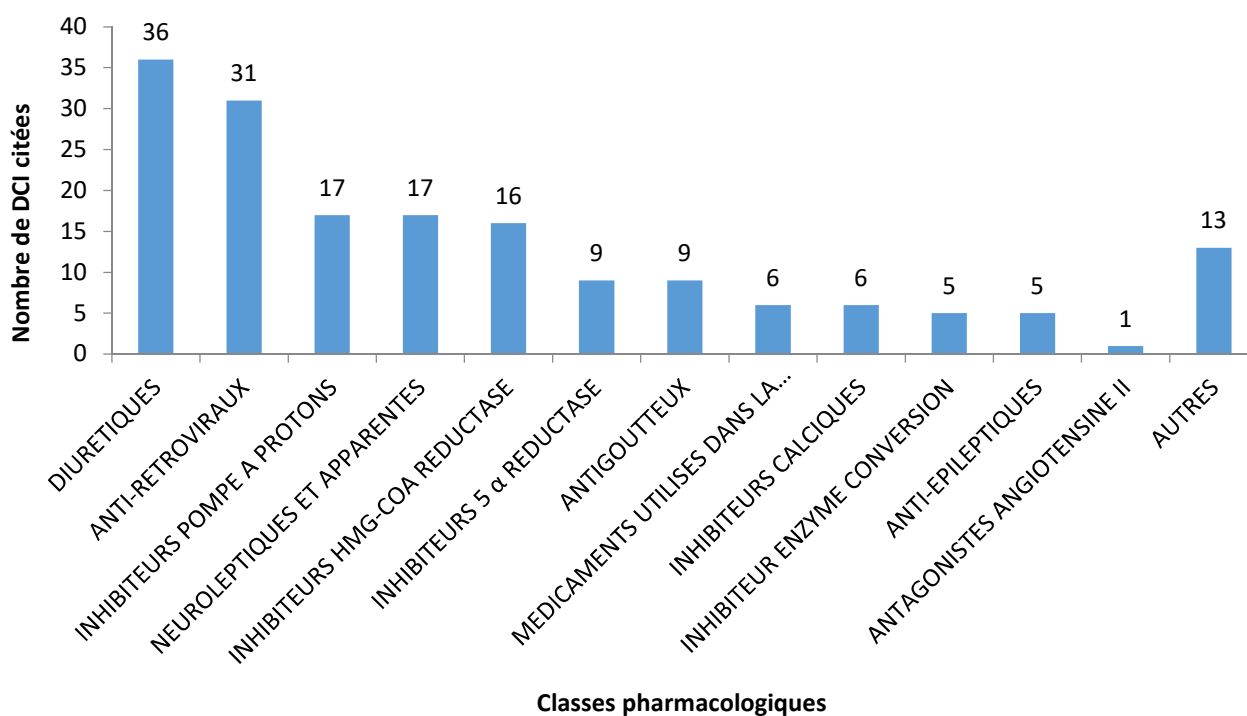


Figure 26 : Classes pharmacologiques les plus fréquemment retrouvées dans les cas de gynécomastie ne comportant qu'une DCI suspecte

Les 10 molécules les plus fréquemment retrouvées comme seul médicament suspect sont (Tableau 3, paragraphe III-3.4 « Type de DCI ») :

la **SPIRONOLACTONE** (n = 31), le **TENOFOVIR** (n = 11), l'**EFAVIRENZ** (n = 9), l'**ALLOPURINOL** (n = 9), l'**EMTRICITABINE** (n = 8), la **RISPERIDONE** (n = 8), le **PANTOPRAZOLE** (n = 7), l'**ATORVASTATINE** (n = 7), le **DUTASTERIDE** (n = 6) et la **METHADONE** (n = 6)

3.5 Synthèse des données de la littérature

Pour chaque molécule où une disproportionnalité avec le risque de gynécomastie a été mise en évidence, nous avons recherché l'existence, ou non, de la mention « gynécomastie » ou « accroissement mammaire » ou « affection des seins » dans leurs RCP respectifs ainsi que leurs fréquences. Les catégories de fréquence sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Nous avons également recherché, dans la littérature, d'éventuelles publications de gynécomastie avec ces molécules ou leurs classes pharmacologiques et sélectionné les articles les plus pertinents.

Les différents mécanismes d'action, avérés ou supposés, pouvant expliquer le développement d'une gynécomastie ont également été recherchés pour chaque molécule ou classes pharmacologiques analysées.

Le Tableau 4, résume ces résultats qui seront repris de façon plus détaillée dans la partie « discussion ».

Tableau 4 : Récapitulatif des données disponibles dans la littérature pour les molécules pour lesquelles une disproportionnalité avec le risque de gynécomastie a été mise en évidence

Classes pharmacologiques	Gynécomastie dans RCP	Principales publications	Mécanismes supposés
ANTI-RETROVIRAUX			
<ul style="list-style-type: none"> • INTI <ul style="list-style-type: none"> - ABACAVIR - TENOFOVIR - LAMIVUDINE - EMTRICITABINE 	<p>NON NON NON NON</p>	<p>Piroth L <i>et al</i> (116) Mira JA <i>et al</i> (117)</p>	<p>Commun aux AR :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Action œstrogènes-like - Restauration immunitaire <p>Spécifique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Toxicité mitochondriale
<ul style="list-style-type: none"> • IP <ul style="list-style-type: none"> - RITONAVIR - DARUNAVIR - ATAZANAVIR - LOPINAVIR 	<p>NON OUI OUI NON</p>	<p>Mira JA <i>et al</i> (117) ...</p>	<p>Commun aux AR :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Action œstrogènes-like - Restauration immunitaire <p>Spécifique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Toxicité mitochondriale
<ul style="list-style-type: none"> • INNTI <ul style="list-style-type: none"> - EFAVIRENZ 	<p>OUI</p>	<p>Mercié P <i>et al</i> (118) Caso JA <i>et al</i> (119) Rahim S <i>et al</i> (120) Mira JA <i>et al</i> (117) Jover F <i>et al</i> (121)</p>	<p>Commun aux AR :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Action œstrogènes-like - Restauration immunitaire <p>Spécifique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Modulation récepteur œstrogènes - Baisse niveau dopamine
<ul style="list-style-type: none"> • INHIBITEUR INTEGRASE <ul style="list-style-type: none"> - RALTEGRAVIR 	<p>OUI</p>	<p>/</p>	<p>/</p>
DIURETIQUES			
<ul style="list-style-type: none"> • ANTAGONISTE ALDOSTERONE <ul style="list-style-type: none"> - SPIRONOLACTONE 	<p>OUI</p>	<p>Jeunemaitre X <i>et al</i> (134) Pitt B <i>et al</i> (133) Caminos-Torres R <i>et al</i> (131) Huffman DH <i>et al</i> (132) LEVY J <i>et al</i> (135) ROSE LI <i>et al</i> (136) LORIAUX DL <i>et al</i> (137)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Activité anti-androgène - Inhibition synthèse testostérone - Augmentation de la clairance métabolique de testostérone - Augmentation aromatisation périphérique

Classes pharmacologiques	Gynécomastie dans RCP	Principales publications	Mécanismes supposés
<ul style="list-style-type: none"> • DIURETIQUE THIAZIDIQUE ET APPARENTE <ul style="list-style-type: none"> - ALTIZIDE - HYDROCHLOROTHIAZIDE 	OUI (ALDACTAZINE®) NON	/	/
<ul style="list-style-type: none"> • DIURETIQUE DE L'ANSE <ul style="list-style-type: none"> - FUROSEMIDE 	NON	Aiman U <i>et al</i> (139) Dixon DW <i>et al</i> (138)	/
INHIBITEURS POMPE A PROTON			
<ul style="list-style-type: none"> - LANSOPRAZOLE - PANTOPRAZOLE - RABEPRAZOLE - ESOMEPRAZOLE - OMEPRAZOLE 	OUI OUI OUI OUI OUI	Rodriguez LAG <i>et al</i> (146) Martin RM <i>et al</i> (147) Carvajal A <i>et al</i> (148-149) Santucci L <i>et al</i> (150)	- Inhibition du métabolisme de l'œstradiol (CYP 3A4) - Hyperprolactinémie
INHIBITEURS HMG-COA REDUCTASE			
<ul style="list-style-type: none"> - FLUVASTATINE - SIMVASTATINE - ATORVASTATINE - ROSUVASTATINE 	NON NON OUI OUI	Beck P <i>et al</i> (155) Oteri A <i>et al</i> (157) Hammons KB <i>et al</i> (158) Aerts J <i>et al</i> (159) Roberto G <i>et al</i> (160)	Inhibition de la synthèse du cholestérol précurseur de la synthèse des hormones stéroïdiennes
NEUROLEPTIQUES ET APPARENTES			
<ul style="list-style-type: none"> • BENZISOXAZOLES <ul style="list-style-type: none"> - RISPERIDONE 	OUI	Szarfman A <i>et al</i> (163) Petty RG <i>et al</i> (166) Kinon BJ <i>et al</i> (167) Dickson RA <i>et al</i> (168)	Hyperprolactinémie
<ul style="list-style-type: none"> • DIBENZODIAZEPINES <ul style="list-style-type: none"> - QUETIAPINE - OLANZAPINE 	OUI OUI	Szarfman A <i>et al</i> (163)	Hyperprolactinémie
<ul style="list-style-type: none"> • BENZAMIDES <ul style="list-style-type: none"> - AMISULPRIDE 	OUI	Paparrigopoulos T <i>et al</i> (164) Novick D <i>et al</i> (165)	Hyperprolactinémie
<ul style="list-style-type: none"> • APPARENTES <ul style="list-style-type: none"> - DOMPERIDONE 	OUI	Reddymasu SC <i>et al</i> (170) Chang SY <i>et al</i> (172) Demir AM <i>et al</i> (171)	- Inhibition du métabolisme de l'œstradiol (CYP 3A4) - Hyperprolactinémie
INHIBITEURS CALCIQUES			
<ul style="list-style-type: none"> • DIHYDROPYRIDINES <ul style="list-style-type: none"> - AMLODIPINE - LERCANIDIPINE - NICARDIPINE 	OUI NON NON	<u>Pour AMLODIPINE :</u> Cornes PGS <i>et al</i> (174) Komine N <i>et al</i> (175)	<u>Pour AMLODIPINE :</u> Affecte la croissance et la concentration intracellulaire du calcium dans les cellules mammaires
<ul style="list-style-type: none"> • PHENYLALKYLAMINES <ul style="list-style-type: none"> - VERAPAMIL 	OUI	Tanner LA <i>et al</i> (176)	- Hyperprolactinémie - Inhibition sécrétion GnRH - Inhibition du métabolisme de l'œstradiol (CYP 3A4)
INHIBITEURS 5 α REDUCTASE			
<ul style="list-style-type: none"> - DUTASTERIDE - FINASTERIDE 	OUI OUI	Hong SK <i>et al</i> (180) Barral D <i>et al</i> (181) Staiman VR <i>et al</i> (183) Volpi R <i>et al</i> (184) Ferrando J <i>et al</i> (185) Wilton L <i>et al</i> (186)	Inhibition de la conversion de la testostérone en DHT (forme active)
AUTRES MOLECULES			
<ul style="list-style-type: none"> - ALLOPURINOL 	OUI	Seibel V <i>et al</i> (100)	/
<ul style="list-style-type: none"> - RAMIPRIL 	OUI	Roberto G <i>et al</i> (160)	/
<ul style="list-style-type: none"> - CANDESARTAN 	NON	/	/

Classes pharmacologiques	Gynécomastie dans RCP	Principales publications	Mécanismes supposés
- VALSARTAN	NON	/	/
- GABAPENTINE	OUI	Zylicz Z <i>et al</i> (191)	Insuffisance hypothalamo-hypophysaire par diminution de la sécrétion de LH
- PREGABALINE	OUI	Málaga I <i>et al</i> (190)	/
- METHADONE	OUI	Rosa M <i>et al</i> (207) Cicero TJ <i>et al</i> (208) Thomas BL <i>et al</i> (209)	- Altération libération LH, FSH - Altération de la réponse à la GnRH
- CYPROTERONE ACETATE	OUI	Autorino R <i>et al</i> (196) Harle LK <i>et al</i> (197) Thompson CA <i>et al</i> (198) Ren GS <i>et al</i> (200)	Inhibe l'action des androgènes par antagonisation des récepteurs
- BICALUTAMIDE	OUI	Autorino R <i>et al</i> (196) Harle LK <i>et al</i> (197) Thompson CA <i>et al</i> (198) Di Lorenzo G <i>et al</i> (201) Sieber PR <i>et al</i> (199)	Inhibe l'action des androgènes par antagonisation des récepteurs
- CAFEINE	NON	/	/
- SERENOA REPENS extrait	OUI	Wilt T <i>et al</i> (188) Van Gorp V <i>et al</i> (189)	Inhibition de la 5 α réductase
- RANITIDINE	OUI	Bera F <i>et al</i> (217) Bhatia MS <i>et al</i> (218) Garcia Rodriguez LA <i>et al</i> (219)	Hyperprolactinémie
- LEUPRORELIN (analogue GnRH)	OUI	Autorino R <i>et al</i> (196) Vance MA <i>et al</i> (221)	Diminution sécrétion LH et testostérone (système de rétrocontrôle)
- DIGOXINE	OUI	Affes H <i>et al</i> (140) Baos V <i>et al</i> (141) Lewinn EB <i>et al</i> (142)	- Effet œstrogène-like sur récepteurs œstrogéniques - Substrat exogène synthèse des œstrogènes
- EZETIMIBE	NON	Bowman JD <i>et al</i> (206)	/
- THALIDOMIDE	NON	Kim KS <i>et al</i> (222) YA M <i>et al</i> (223)	/
- BENSERAZIDE/LEVODOPA	NON	/	/
- ISOTRETINOINE	NON	Ustun I <i>et al</i> (211) Zeller A <i>et al</i> (212) Flückiger R <i>et al</i> (214) Karadag AS <i>et al</i> (215)	Diminution sécrétion LH
- ALPRAZOLAM	NON	Shioiri T <i>et al</i> (224)	Hyperprolactinémie
- DULOXETINE	NON	Weydt P <i>et al</i> (225)	Hypogonadisme (mécanisme indépendant de la prolactine)

RCP = Résumé des Caractéristiques du Produit, AR = Anti-rétroviraux, INTI = Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse, IP = Inhibiteurs de la Protéase, INNTI = Inhibiteurs Non Nucléosidiques de Transcriptase Inverse

/ = pas de données disponibles

4. Discussion

Tout d'abord, il est important de rappeler les limites de notre étude car elle utilise les données enregistrées dans la BNPV qui sont issues de la notification spontanée. En effet, bien que les professionnels de santé soient sensibilisés et obligés réglementairement pour certains, de devoir déclarer tout EI susceptible d'être dû à un médicament, la sous notification reste importante. Les EIM enregistrés dans cette base ne peuvent donc être considérés comme représentatifs de l'ensemble des EIM.

Des études relativement récentes, dans certains pays européens dont la France, montrent que la sous notification varie, en fonction des médicaments, des maladies sous-jacentes et de la gravité des EIM, entre 36% et plus de 99% (101).

De nombreuses causes ont été avancées pour expliquer ce problème de sous notification. Une des causes mise en avant, est la difficulté que rencontrent les professionnels de santé à établir un lien de causalité entre l'effet indésirable constaté et le/les médicament(s) potentiellement incriminé(s). En France, c'est aux CRPV, et non aux déclarants, que revient la tâche d'évaluer la part de responsabilité du médicament via la détermination du score d'imputabilité (paragraphe II-1.3 « Méthode d'imputabilité »). La suspicion seule suffit donc pour effectuer une déclaration mais c'est un message difficile à faire passer auprès des professionnels qui préfèrent apporter des déclarations bien étayées.

Le caractère jugé anodin ou déjà connu d'un EIM est une autre cause fréquente de sous notification (102). Pourtant, depuis 2011, tous les EIM, quels que soient leurs degrés de gravité, doivent être notifiés et non plus uniquement les EIM graves ou inattendus comme cela était le cas auparavant.

Le manque d'informations des professionnels de santé sur l'organisation du système national de pharmacovigilance ainsi que le manque de temps et les « lourdeurs administratives » qu'ils pensent que cela représente sont également un frein important à la notification (103).

Pourtant, la notification spontanée reste encore actuellement un outil irremplaçable et très pertinent pour identifier un signal, qui sera après analyse, confirmé ou non comme une alerte à transmettre aux tutelles.

A côté de la sous notification, d'autres limites peuvent également être rencontrées, comme le problème de la « notification sélective ».

En effet, le taux de notification est influencé par de nombreux paramètres, tels que : le jugement du notificateur, le type d'EIM, le type de médicament, le délai depuis l'obtention de l'AMM (il existe un maximum de notifications en fin de deuxième année de commercialisation : effet Weber (104)) ainsi qu'un possible biais de notoriété correspondant à une augmentation du nombre de notifications après le lancement d'une alerte ou à la suite de la médiatisation de certains cas. Nous n'avons cependant pas de notion d'alerte particulière, sur la période étudiée, de gynécomastie médicamenteuse ayant pu engendrer ce type de biais.

Ceci montre bien toute la difficulté quant à l'interprétation de ces études ainsi que leur manque de spécificité.

En effet, un signal de disproportionnalité peut être dû à une augmentation réelle de l'incidence tout comme à une augmentation des notifications (pour toutes les raisons citées précédemment) sans augmentation de l'incidence.

Ces études sont également peu efficaces pour la détection des EIM à long délai d'apparition ou les EIM inattendus car peu suspectés et donc peu déclarés.

De plus, au niveau statistique, ce type d'étude ne permet pas le calcul de l'incidence réelle de la survenue d'un EIM (sous notification...), mais permet simplement une estimation de celle-ci.

Il est donc important de souligner que le taux de notification ne peut pas être assimilé à un taux d'incidence.

D'autre part, bien que nous n'ayons retenu que les DCI dont au moins trois notifications ont été retrouvées, les effectifs pour certains médicaments étaient faibles et les intervalles de confiance très larges. Dans ces conditions, les ROR doivent être interprétés avec précaution. De plus, comme nous l'avons expliqué dans le paragraphe III-2 « Matériels et méthodes », lorsqu'un médicament présentait une association de plusieurs principes actifs, tous les PA ont été comptabilisés individuellement si bien que pour certaines molécules, une association significative a pu être trouvée mais était plus probablement liée à la molécule associée.

Enfin, la méthode « cas/non-cas » utilisée ici constitue seulement une première étape avant la mise en place d'études pharmaco-épidémiologiques plus robustes sur le plan méthodologique. Elle a cependant l'intérêt de permettre de vérifier rapidement des signaux issus de l'analyse de la notification spontanée mais aussi d'en trouver de nouveaux afin de générer des hypothèses, ce qui est l'un des objectifs du travail de cette thèse (paragraphe II-2.2.1.1 « Etudes cas/non-cas »).

4.1 Prévalence

Il est estimé qu'environ 25 % des gynécomasties sont d'origine médicamenteuse (59). Notre étude montre que l'effet indésirable « gynécomastie » représente **0,31 % de l'ensemble des EIM recensés sur les huit années étudiées**. Ce chiffre est évidemment sous-estimé essentiellement en raison de la sous-notification des déclarations de pharmacovigilance notamment en raison du caractère « bénin » de cet effet indésirable. De façon moindre, parce que nous avons choisi d'exclure 29 cas correspondant aux notifications de pharmacovigilance de l'industrie pharmaceutique et les cas non médicalement confirmés. Cependant, seul un nombre assez limité de médicaments, une quarantaine de molécules, a été actuellement décrit pour donner ce type d'EI, ce qui peut aussi expliquer ce faible pourcentage global.

Nous n'avons pas trouvé, dans la littérature, d'étude utilisant la méthodologie des « cas/non-cas » qui aurait permis de **comparer notre résultat à une autre base de données** sur les gynécomasties médicamenteuses.

On peut toutefois citer, une ancienne étude rétrospective réalisée sur les données de la BNPV mais avec une toute autre méthodologie (105).

Celle-ci correspondait à l'analyse directe des fiches notifiées de gynécomastie sur une période bien antérieure comprise entre 1999 et 2001. Dans cette étude, toutes les molécules ont été comptabilisées sans tenir compte du nombre de cas où elles étaient impliquées, ni même si l'association avec la gynécomastie pouvait être considérée comme significative par le calcul d'un ROR. Il est tout de même intéressant de constater qu'entre 1999 et 2001 sur les 51 955 EIM enregistrés dans la BNPV, 228 étaient des gynécomasties, soit 0,44 %.

Ce chiffre est relativement similaire à celui retrouvé dans notre étude bien que légèrement supérieur. Ceci peut être expliqué par le fait que la méthodologie de cette étude ne prévoyait aucune exclusion. L'ensemble des notifications a été analysée sans tenir compte du sexe des patients, du caractère médicalement confirmé ou non, ni de distinction entre les notifications provenant des industriels ou des CRPV, contrairement à notre étude.

4.2 Type de notification

Dans notre étude, **la gynécomastie est considérée comme « grave » dans seulement 9 % des cas**. En effet, la gynécomastie n'est pas une pathologie médicalement grave en soit dans le sens où elle n'a pas de répercussion pathologique sur l'organisme. La gynécomastie présente essentiellement un impact psychologique avec un effet fortement négatif sur la confiance en soi et l'image du corps du fait du caractère féminisant (2).

La « gravité » est essentiellement liée au degré de l'hypertrophie mammaire pouvant aller, dans les formes minimales, de la simple protrusion aréolaire, jusqu'au développement de véritables seins, dans les formes les plus graves (7) (paragraphe I-1.2 « Présentation clinique »).

Nous avons volontairement choisi de prendre uniquement les cas « médicalement confirmés » par un professionnel de santé pour que le diagnostic retenu soit fiable. Les notificateurs sont essentiellement des médecins (plus de 80 % des cas), dans une moindre mesure un pharmacien (près de 15%) et de façon plus anecdotique un autre professionnel de santé non précisé (0,6 %).

Dans l'étude, 2,4 % des cas ont été notifiés directement par le patient mais tous étaient confirmés médicalement.

Lorsqu'un cas est notifié par un patient et lorsque ce dernier l'autorise, son médecin traitant est systématiquement contacté pour vérifier que l'effet indésirable déclaré par le patient est possiblement dû au médicament et non lié à une autre pathologie (lipomastie, tumeur du sein, ou toute autre étiologie pouvant être responsable d'une gynécomastie).

Bien que l'identification du notificateur soit un des critères obligatoires de recevabilité d'une déclaration, nous avons recensé, dans notre étude, 7 cas (2,1 %) où il n'était pas renseigné. Il s'agit vraisemblablement d'erreurs lors de la saisie des cas qui sont passées au travers des différentes procédures qualité de relecture.

Ces chiffres sont assez superposables aux dernières données disponibles issues du rapport d'activité sur la pharmacovigilance, édité par l'ANSM en décembre 2016, qui indiquent qu'en 2015, sur les 47 089 EIM déclarés aux CRPV, 73 % l'ont été par un médecin (spécialiste + généraliste) ; 20 % par un pharmacien ; 2,1 % par un autre professionnel de santé ; 5 % par un patient et seulement 0,1 % sans notificateur renseigné (106).

Par rapport à ces chiffres, nous avons légèrement plus de notifications de médecins, et légèrement moins de notifications de patients. Cela peut s'expliquer par le fait que la gynécomastie est une pathologie assez complexe qui nécessite la réalisation d'analyses complémentaires (biologiques hormonales, échographie mammaire, mammographie) prescrites par le médecin pour pouvoir poser le diagnostic étiologique. Par l'examen clinique, le médecin distingue aussi facilement l'adipomastie de la gynécomastie.

Concernant l'évolution du nombre de notifications de gynécomastie entre 2008 et 2015, nous constatons une baisse pratiquement de moitié entre 2008 et 2010 suivie d'une ré-augmentation à partir de 2011 pour atteindre à partir de 2012 une valeur similaire à 2008 qui se stabilise par la suite.

Cette tendance est difficilement explicable. En effet, l'évolution de la courbe constatée dans notre étude, peut nous laisser supposer qu'il y a eu une sous notifications entre 2008 et 2011 du fait du caractère relativement anodin et attendu avec la plupart des médicaments retrouvés dans notre étude. La ré-augmentation des notifications, observée à partir de 2011, coïncide avec la date à laquelle le signalement de tous les EIM est devenu obligatoire. Cependant, cette hypothèse ne permet pas d'expliquer le nombre élevé de déclarations en 2008.

Cette évolution peut donc être due à de nombreux autres facteurs sans rapport avec une éventuelle « défaillance » du système de notification qu'il ne nous est, en l'état, pas possible d'expliquer.

4.3 Type de patient

L'ensemble des dossiers est renseigné sur le critère « sexe » du patient. La notion de gynécomastie chez la femme est très mal définie dans la littérature, on parle plutôt d'accroissement mammaire et non de vraie gynécomastie, c'est pourquoi nous avons exclu les femmes de notre étude.

Ainsi, les 327 patients inclus comme « cas » sont tous de sexe masculin.

L'âge moyen des patients ayant développé une gynécomastie est de 58,1 ans. Près de 70 % ont plus de 50 ans.

Ces résultats sont concordants avec la prévalence de la gynécomastie dans la population générale qui est estimée à 50 % des hommes de plus de 44 ans (107).

Dans leur étude, Nuttall FQ *et al*, calculent une prévalence encore plus élevée à 65 %, dans un groupe de patients hospitalisés, âgés de 58 à 71 ans (108).

La prévalence semble aussi augmenter avec l'IMC. C'est ce que montre l'étude de Niewoehner CB *et al*, qui trouvent une prévalence de gynécomastie d'environ 80 % chez les hommes présentant un IMC ≥ 25 Kg/m² (107).

Nous avons également fait cette constatation. En effet, **l'IMC moyen des patients ayant développé une gynécomastie est de 25,59 Kg/m² (surpoids)**. Malheureusement, l'IMC n'a pu être déterminé que chez 98 patients (30%) et n'est donc pas représentatif de l'ensemble des patients de notre étude.

Quoi qu'il en soit, **l'âge et le poids semblent être des facteurs de risque supplémentaires qui s'ajoutent à celui induit par la prise de certains médicaments.**

4.4 Type d'effet indésirable

Une gynécomastie d'étiologie médicamenteuse, en dehors de la chronologie, n'offre aucune particularité clinique par rapport aux autres étiologies. Le diagnostic repose donc avant tout sur un interrogatoire médicamenteux fouillé et soigné.

Elle peut être unilatérale mais est le plus souvent bilatérale (environ 60 % des cas (109)).

Dans notre étude, nous n'avons eu accès à cette information que dans un seul cas. Il s'agissait d'un homme (âge non précisé) dont les médicaments suspects étaient : CADUET® (AMLODIPINE/ATORVASTATINE) et MOTILIUM® (DOMPERIDONE) prescrits respectivement pour de l'hypertension artérielle et des nausées, et ayant développé une gynécomastie unilatérale. Dans tous les autres cas, le caractère uni ou bilatéral de la gynécomastie n'était pas précisé dans le tableur Excel® fourni par l'ANSM.

La détermination du caractère uni ou bilatéral de l'hypertrophie mammaire peut être importante, car si la gynécomastie se présente le plus souvent comme bilatérale, le cancer du sein, quant à lui est dans la très grande majorité des cas unilatéral (110).

Une hypertrophie mammaire unilatérale est donc plus inquiétante et doit faire l'objet d'une exploration plus approfondie afin de ne pas passer à côté d'une pathologie cancéreuse.

L'une des principales complications de la gynécomastie est la mastodynie (douleur mammaire) qui lui est fréquemment associée.

En effet, dans une revue de la littérature sur les gynécomasties induites par les médicaments (109), sur les 133 cas de gynécomastie retrouvés, 79 % (n = 104) étaient associés à une mastodynie. Par contre, **seulement 4 % des patients de notre étude ont une mastodynie associée** à leur gynécomastie, ce qui semble assez surprenant. Cette proportion aurait peut-être été plus grande si nous avions eu accès aux résumés des observations.

Il s'agit là d'une limite de la méthode « cas/non-cas » qui ne prévoit pas d'analyser en détail les fiches de notification. Nous avons fait le choix de n'utiliser que le tableur Excel® fourni par l'ANSM, avec l'inconvénient de perdre un certain nombre d'informations.

D'autres effets indésirables, sont associés à la gynécomastie, notamment des troubles de la libido et de l'érection chez près de 2 % des patients. Cela peut être expliqué par la physiopathologie même de la gynécomastie, résultant essentiellement d'un déséquilibre de la balance hormonale caractérisé par une diminution du rapport entre les androgènes et les œstrogènes. Le déficit androgénique ainsi créé peut être responsable des troubles de la libido et de l'érection chez l'homme.

De même, une galactorrhée a été retrouvée chez près de 4 % des patients, résultant d'une hyperprolactinémie qui est l'une des autres causes fréquentes de gynécomastie (paragraphe I-2 « Physiopathologie »).

Il existe relativement peu de recherches dans ce domaine mais certaines études ont également suggéré la présence de dépression, d'anxiété, de troubles alimentaires ainsi que des problèmes de genre et d'orientation sexuelle chez les patients souffrant de gynécomastie (111-113).

Money *J et al*, par exemple, ont trouvé un taux accru d'homosexuels et de bisexuels dans cette population (114). A noter que, nous avons retrouvé un cas associé à des troubles de l'orientation sexuelle et des rêves anormaux chez un homme de 40 ans dont le seul médicament suspecté est l'EFFEXOR LP® 75 mg (VENLAFAXINE).

Concernant le délai de survenue de la gynécomastie et la durée des traitements, nous n'avons malheureusement pas beaucoup de données car la date d'initiation des médicaments était rarement précisée.

Cela représente une autre limite de cette étude. Ce problème de notification incomplète constitue une limite récurrente pour les études réalisées sur les bases de notification spontanée. Il existe un score de complétude (C). Ce score vaut 1 si les informations sont renseignées sur : le délai d'apparition, l'âge, le sexe, l'indication, l'évolution, le type de notification et le notificateur, la dose et la présence d'un résumé du cas. Pour chaque dimension manquante, une « pénalité » est déduite, qui varie selon la pertinence clinique. La notification est considérée comme bien documentée si $C > 0,8$.

Une analyse de la base mondiale Vigibase, entre 2007 et 2012, a montré que seulement 13 % des notifications pouvaient être considérées comme bien documentées. A noter qu'en France, comme en Europe, le score de complétude est bon contrairement à celui de la FDA (115) bien que, dans notre étude, nous ayons constaté que les données relatives aux délais d'apparition et aux posologies utilisées étaient rarement bien renseignées.

Cependant, au vu de la nature des classes pharmacologiques retrouvées, de l'âge moyen des patients et des pathologies chroniques traitées, **il est vraisemblable qu'il s'agit, pour la plupart, de traitements pris au long cours.**

D'après les données de la littérature, **le délai moyen de survenue de la gynécomastie** pour les classes pharmacologiques identifiées dans notre étude, **varie de quelques semaines à quelques mois.** Ce déséquilibre hormonal semble réversible, dans la très grande majorité des cas après arrêt du médicament incriminé (109).

Le délai de régression dépend également de la classe pharmacologique et survient **en moyenne quelques mois après l'arrêt du médicament**.

Malheureusement, au moment de la notification, près de la moitié des cas de l'étude avaient, après arrêt des médicaments suspects, une évolution indiquée comme « non encore rétablie » ou « en cours de guérison ». Cela peut être expliqué par le fait que le délai entre l'arrêt des médicaments et la date de notification était probablement trop court pour que la guérison soit effective au moment du signalement.

En revanche, lorsqu'il y a guérison, dans près de 98 % des cas, elle est complète et sans séquelle ce qui est en concordance avec les données de la littérature et le caractère réversible de ce type d'EIM.

A noter que pour 2 hommes âgés de 35 et 45 ans la gynécomastie a persisté malgré l'arrêt des médicaments suspect nécessitant une mastectomie. Ces 2 hommes étaient porteurs du VIH et les médicaments suspects appartenaient tous à la classe des anti-rétroviraux. La gynécomastie peut être, en effet, une complication directe de l'infection par le VIH (116).

4.5 Type de médicaments identifiés comme des signaux de pharmacovigilance

Les principes actifs incriminés sont nombreux avec une probabilité de lien généralement établie à partir des éléments chronologiques (délai d'introduction, évolution à l'arrêt et réintroduction) mais également d'éléments sémiologiques (effet œstrogénique, inhibition de la testostérone, inhibition de l'action des androgènes, action hyperprolactinémiant...).

Il nous a semblé intéressant de comparer nos résultats à ceux de la littérature et de discuter des données concernant les classes pharmacologiques et/ou les principes actifs les plus fréquemment retrouvés comme associés à une gynécomastie. (Tableau 4 du paragraphe III-3.5 « Synthèse des données de la littérature »).

4.5.1 Les anti-rétroviraux

Dans notre étude, **la classe pharmacologique la plus fréquemment associée au risque de survenue d'une gynécomastie est celle des anti-rétroviraux**, représentant 23,5 % des médicaments suspects pour lesquels une disproportionnalité significative a été mise en évidence. L'interprétation de l'implication individuelle des molécules anti-rétrovirales dans la survenue de la gynécomastie est très difficile car elles sont toujours utilisées en association entre elles.

Dans la littérature, de nombreuses études rapportent l'implication des anti-rétroviraux, dans la survenue de gynécomasties.

Dans l'étude de Piroth L *et al* (117), l'incidence globale de survenue d'une gynécomastie, chez des hommes infectés par le VIH et traités par anti-rétroviraux a été estimée à 0.8 / 100 patients-années, avec une prévalence de 2,8 % chez les patients traités depuis plus de 2 ans. Cette étude suggère donc, que la gynécomastie est une complication à surveiller chez les patients sous anti-rétroviraux.

Une autre étude, réalisée sur 470 patients infectés par le VIH et ayant reçu un traitement par anti-rétroviraux pendant au moins 6 mois, a montré que 5,1 % (n = 24) des patients ont présenté une gynécomastie (118). Celle-ci était unilatérale dans 70,8 % des cas (n = 17). Les patients ayant développé une gynécomastie avaient entre 17 et 63 ans, avec un âge moyen de 40 ans. Dans cette étude, les INTI et les IP étaient les sous-classes dont l'association avec la survenue d'une gynécomastie était la plus significative, ce que nous avons également constaté.

Ceci s'explique probablement par la présence des INTI et des IP dans de nombreuses stratégies thérapeutiques.

L'EFAVIRENZ est la molécule pour laquelle, nous avons trouvé la plus forte association avec la gynécomastie, ROR = 13,05 ; [7,94-21,45].

Mercié P *et al* (119) ont trouvé 6 cas de gynécomastie chez des patients infectés par le VIH et traités par de l'EFAVIRENZ associé à des IP. L'incidence de la gynécomastie dans cette cohorte de patients traités par EFAVIRENZ était de 8,1 %.

Dans celle de Caso JA *et al* (120), 3 cas de gynécomastie (anatomopathologiquement confirmés) ont été retrouvés chez des patients sous EFAVIRENZ depuis quelques mois.

Rahim S *et al* (121), ont quant à eux, montré dans une étude rétrospective « cas/témoins » que les schémas de thérapies anti-rétrovirales contenant de l'EFAVIRENZ étaient fortement associés au développement d'une gynécomastie (OR = 20 ; p < 0,001).

Dans l'étude de Mira JA *et al* (118), le pourcentage de patients qui recevaient de l'EFAVIRENZ était plus élevé chez les patients atteints de gynécomastie par rapport à ceux n'en ayant pas reçu (57 % vs 17 % ; p = 0,004).

Jover f *et al* (122), imputent 5 cas de gynécomastie à l'EFAVIRENZ avec un délai de survenue après l'instauration du médicament variant de 4 à 15 mois. Dans les 5 cas, la gynécomastie a régressé après l'arrêt du traitement (période moyenne de 5 mois).

Enfin, l'étude prospective sur 18 mois de Manfredi R *et al* (123), comparant l'efficacité et la tolérance de l'EFAVIRENZ et de la NEVIRAPINE, semble montrer que parmi les INNTI, la gynécomastie est un EI spécifique à l'EFAVIRENZ. En effet, cette étude a mis en évidence un profil d'EI différent entre ces 2 principes actifs : des anomalies métaboliques et des gynécomasties avec l'EFAVIRENZ et des réactions d'hypersensibilité et une hépatotoxicité pour la NEVIRAPINE.

Nous avons également trouvé une disproportion pour le RALTEGRAVIR (premier inhibiteur de l'intégrase approuvé pour le traitement du VIH).

Cependant, bien que **la gynécomastie soit mentionnée dans son RCP, aucun cas n'est encore publié avec ce médicament**, peut-être parce qu'il s'agit d'un effet attendu.

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'études ou d'articles classant les différents anti-rétroviraux les uns par rapport aux autres par rapport au risque de survenue de cet EIM.

Parmi les anti-rétroviraux retrouvés dans notre étude, **la mention de gynécomastie (comme EIM « peu fréquent ») est présente dans les RCP de l'EFAVIRENZ, du DARUNAVIR, de l'ATAZANAVIR et du RALTEGRAVIR.** Il est étonnant de constater que la gynécomastie n'est mentionnée dans aucun RCP d'INTI alors que leur implication dans la survenue de gynécomastie semble objectivée par de nombreuses études.

Les mécanismes sous-jacents au développement d'une gynécomastie induite par les anti-rétroviraux ne sont pas encore totalement élucidés.

Différentes hypothèses sont proposées comme, **un effet mammotrope direct en mimant l'action des œstrogènes sur les récepteurs du tissu mammaire** (124).

Le rôle de **la restauration immunitaire** durant le traitement par les anti-rétroviraux **a également été évoqué** (125). En effet, cette restauration immunitaire s'accompagne, entre autres, d'une augmentation de la production d'interleukine-2 (IL-2) et d'interleukine-6 (IL-6) (126). Or, l'IL-2 peut augmenter, in vitro, la prolifération des cellules de carcinome mammaire (127), et l'IL-6 peut augmenter l'activité de l'aromatase au niveau du tissu mammaire et donc augmenter la concentration locale d'œstrogènes stimulant la croissance du sein (128).

D'autres mécanismes, plus spécifiques à certaines sous-classes, ont également été proposés. Ainsi, **la lipodystrophie et les gynécomasties induites par les INTI et les IP seraient dues à un phénomène d'accumulation induisant une toxicité mitochondriale par inhibition de l'activité de l'ADN polymérase mitochondriale** (129).

Concernant l'EFAVIRENZ, il semblerait qu'il puisse moduler directement le récepteur des œstrogènes induisant, in vitro, une croissance des cellules de cancer du sein chez l'homme (130).

Diaconu *et al* (131), rapportent le cas d'un homme de 41 ans infecté par le VIH et traité pendant 14 mois par une trithérapie contenant de l'EFAVIRENZ. Au bout de 6 mois de traitement, le patient a développé une gynécomastie bilatérale associée à une légère dépression. Le dosage hormonal montrait des taux d'œstrogènes et de testostérone normaux, mais une augmentation du taux de prolactine. L'EFAVIRENZ a été arrêté et remplacé par le RALTEGRAVIR entraînant une nette régression de l'hypertrophie mammaire ainsi qu'une amélioration de l'état dépressif et une normalisation de la prolactinémie.

D'après ce cas clinique, les auteurs ont avancé l'hypothèse que **l'EFAVIRENZ entraînerait une baisse du niveau de dopamine responsable de la dépression ainsi que de l'hyperprolactinémie à l'origine de la gynécomastie**. Cependant, dans notre étude, aucun cas dans lequel est impliqué l'EFAVIRENZ n'est associé à une hyperprolactinémie.

Il est également intéressant de noter que la gynécomastie peut être une complication directe de l'infection par le VIH pouvant se développer « spontanément » en dehors de tout traitement anti-rétroviral (116).

4.5.2 Les diurétiques

Les diurétiques sont la seconde classe pharmacologique la plus fréquemment associée au risque de survenue d'une gynécomastie. Ils représentent 15,6 % des médicaments suspects pour lesquels une disproportion significative a été mise en évidence, et **la première classe pharmacologique parmi les cas où un seul médicament suspect a été retrouvé**.

La SPIRONOLACTONE est la molécule présentant la plus forte disproportion, ROR = 34,67 ; [24,76-48,57], et représente 64 % de l'ensemble des diurétiques retrouvés.

Dans 88.1 % des cas la spécialité incriminée contient la SPIRONOLACTONE seule (ALDACTONE®, SPIRONOLACTONE®) et dans 11,9 % des cas, il s'agit d'une association soit avec l'ALTIZIDE, (ALDACTAZINE®), soit avec le FUROSEMIDE (ALDALIX®). Dans plus de 73 % des cas, la SPIRONOLACTONE est le seul principe actif suspect, renforçant ainsi son imputabilité.

La gynécomastie est un EI décrit de longue date dans la littérature (132,133) et clairement mentionné dans le RCP du produit.

Dans une étude randomisée, contrôlée versus placebo, réalisée sur 1 663 patients atteints d'une insuffisance cardiaque et qui ont été randomisés pour recevoir soit 25 mg/j de SPIRONOLACTONE, soit un placebo pendant 24 mois, une gynécomastie s'est développée chez 10 % des patients ayant reçu ce diurétique contre 1 % des patients sous placebo (134).

De plus, **les gynécomasties sous SPIRONOLACTONE semblent être dose et durée dépendante**.

Ainsi, dans l'étude de Jeunemaitre X *et al* (135), incluant 699 patients hypertendus et traités par SPIRONOLACTONE, l'incidence de survenue d'une gynécomastie était de 6,9 % chez les patients ayant reçu une dose ≤ à 50 mg/j et de 52,2 % chez ceux ayant reçu une dose ≥ à 150 mg/j.

Cette tendance n'est pas retrouvée dans notre étude puisque lorsque la posologie est renseignée, la majorité des gynécomasties sont apparues à une posologie inférieure à 50 mg/j.

La gynécomastie apparaît environ 2 mois après le début du traitement et disparaît généralement spontanément quelques mois après l'arrêt du médicament (135)

L'implication de la SPIRONOLACTONE dans la survenue d'une gynécomastie peut être due à plusieurs mécanismes.

Tout d'abord, cette molécule possède une **activité anti-androgène directe** en bloquant les récepteurs androgéniques ce qui empêche la liaison de la testostérone et de la dihydrotestostérone à leurs récepteurs (136).

La SPIRONOLACTONE induit également une **baisse du taux plasmatique de testostérone** en inhibant sa synthèse et en augmentant sa clairance métabolique et sa conversion périphérique en œstrogène (137).

Elle provoque également un **déplacement de la testostérone des protéines plasmatiques**, augmentant ainsi sa forme libre aromatisable, et **altérerait la synthèse de la SHBG** (138).

Elle semble également posséder une **activité œstrogénique directe**. En effet, Levy J *et al* ont montré, dans une étude réalisée sur le rat, que la SPIRONOLACTONE entrait en compétition avec l'œstradiol pour la liaison avec les récepteurs œstrogéniques mammaires, et que l'affinité de la SPIRONOLACTONE pour ces récepteurs était plus grande que celle de l'œstradiol elle-même. De ce fait, l'activation de ces récepteurs par la SPIRONOLACTONE peut contribuer à la survenue de la gynécomastie (136).

De plus, Huffman DH *et al*, indiquent que la SPIRONOLACTONE pourrait également **diminuer la clairance métabolique des œstrogènes** (133).

Concernant l'**ALTIZIDE**, qui ressort aussi dans notre étude avec un ROR à 30,23 ; [13,01-70,23], ce résultat est difficile à interpréter dans la mesure où il n'existe aucune spécialité ne contenant de l'ALTIZIDE seul et qu'il est toujours associé à la SPIRONOLACTONE (ALDACTAZINE®).

Il s'agit là, probablement, d'un biais de la méthode dû au fait que nous avons comptabilisé individuellement tous les PA lorsque la spécialité suspecte était une association de plusieurs PA (paragraphe III-2.7 « Analyse des cas »).

Ceci montre toute la difficulté de ce type d'étude dont les résultats nécessitent une interprétation préalable pour ne pas conclure de manière erronée.

Le même type de biais est probable avec l'**HYDROCHLOROTIAZIDE** (HCT), ROR = 2,32 ; [1,56-5,51], où sur les 8 cas retrouvés, un seul contient uniquement de l'HCT (ESIDREX®). Dans les 7 autres cas la spécialité est une association soit avec un sartan soit avec un bêtabloquant. De plus, la spécialité contenant l'HCT est toujours associée avec au moins un autre médicament suspect.

Nous n'avons trouvé aucun cas de gynécomastie dans la littérature pouvant être imputé à l'HCT seul. De plus, **le RCP de la molécule ne mentionne pas ce type d'EI.**

Une disproportionnalité significative a également été trouvée avec le **FUROSEMIDE**, ROR = 2,18 ; [1,12-4,24]. Dans un seul cas, la spécialité contenant le FUROSEMIDE est associée à une autre molécule (SPIRONOLACTONE : ALDALIX®). Dans tous les autres cas, la spécialité contient le FUROSEMIDE seul (LASILIX®, FUROSEMIDE®). Cependant, comme précédemment pour l'HCT, la spécialité contenant le FUROSEMIDE est, dans tous les cas, associée avec au moins un autre médicament suspect, ce qui rend l'interprétation difficile.

Malgré tout, il existe **quelques publications mentionnant la possibilité de survenue d'une gynécomastie sous FUROSEMIDE (139,140) mais sans mécanisme physiopathologique connu.**

Aiman U *et al* (140) rapportent le cas d'un homme de 23 ans avec une maladie cardiaque d'origine rhumatismale associée à une fibrillation auriculaire et traitée par FUROSEMIDE 40 mg/j et DIGOXINE 0,25 mg/j. Après 3 mois de traitement, le patient a présenté une hypertrophie et une induration du sein gauche qui ont disparues spontanément 4 mois après l'arrêt des médicaments.

La **DIGOXINE** est déjà **connue pour donner des gynécomasties (141-143)**, mais les auteurs ont évoqué une possible interaction entre ces deux molécules qui potentialiserait le risque de gynécomastie sans toutefois en préciser le mécanisme.

Dans notre étude, sur les 9 cas où le FUROSEMIDE est suspecté, il est associé à la DIGOXINE (HEMIGOXINE NATIVELLE®) dans 2 d'entre eux.

La gynécomastie n'est pas mentionnée dans le RCP du FUROSEMIDE.

En revanche, nous **retrouvons cette EI dans celui de la DIGOXINE avec une fréquence jugée « exceptionnelle »**. En effet, dans notre étude, nous trouvons un ROR significatif à 5,82 ; [2,39-14,19].

De par leurs similitudes structurelles avec les phytoestrogènes (144) (œstrogènes dérivés des plantes), Stoffer SS *et al* ont montré que **les digitaliques présentaient un effet œstrogénique par action directe au niveau des récepteurs aux œstrogènes (145).**

Dans l'étude de Burckhardt Di *et al* (146) chez 20 femmes ménopausées ayant reçu de la DIGOXINE pendant plus de 2 ans, il a été constaté une diminution significative de l'excrétion urinaire de FSH. Les auteurs de cette étude ont avancé l'hypothèse que la **DIGOXINE pourrait servir de substrat exogène pour la synthèse des œstrogènes**, ce qui pourrait être un autre mécanisme possible.

4.5.3 Les inhibiteurs de la pompe à protons

La troisième classe pharmacologique qui ressort le plus fréquemment dans notre étude, est celle des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), représentant 11,9 % des médicaments suspects pour lesquels une association significative avec la survenue d'une gynécomastie a été mise en évidence. Nous avons trouvé une association significative avec toutes les molécules de cette classe médicamenteuse.

Les cas publiés concernent essentiellement l'OMEPRAZOLE (147-151), ceci pouvant s'expliquer par l'ancienneté de la molécule et son volume de vente.

Dans une étude « cas/non-cas » réalisée à partir des données de la base espagnole de pharmacovigilance portant sur l'étude de l'association entre la prise d'IPP et la survenue d'une gynécomastie entre janvier 1982 et juillet 2006 (149), 24 cas de gynécomastie ont été répertoriés : 20 cas concernaient l'OMEPRAZOLE (OR = 5,28 ; [3,36-8,29]), 3 cas le LANSOPRAZOLE (OR = 0,97 ; [0,14-6,82]) et 1 cas le RABEPRAZOLE (OR = 8,83 ; [1,15-67,73]).

14 patients ayant développé une gynécomastie sous IPP, avaient des médicaments concomitants mais dans la plupart des observations, la gynécomastie a disparu après arrêt de l'IPP seul, rendant son rôle hautement suspect. **Le délai d'apparition moyen était de 91 jours après l'instauration de l'IPP**, et dans la majorité des cas, **une amélioration a été constatée en moyenne 76 jours après l'arrêt de l'IPP**. Dans notre étude, les IPP sont les seuls médicaments suspects dans 33 % des cas.

Dans notre étude, 51 cas de gynécomastie impliquent un IPP. La majorité des cas (41 %, n = 21) ont été retrouvés avec l'ESOMEPRAZOLE. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que l'ESOMEPRAZOLE présente le plus fort taux de vente en France (152).

Le LANSOPRAZOLE présente l'association la plus forte alors que dans l'étude espagnole cette association n'était pas significative.

Nous retrouvons également une association significative avec l'ESOMEPRAZOLE et le PANTOPRAZOLE alors qu'aucun cas n'a été retrouvé dans l'étude espagnole avec ces 2 molécules, probablement dû à une différence en termes d'habitudes de prescription, et donc de volume de vente entre la France et l'Espagne.

Cet EI est mentionné dans le RCP de toutes les molécules de la classe mais avec des fréquences différentes en fonction des molécules : « rare » pour le LANSOPRAZOLE et le PANTOPRAZOLE, « très rare » pour l'ESOMEPRAZOLE et l'OMEPRAZOLE et « indéterminé » pour le RABEPRAZOLE.

Il est intéressant de constater que la fréquence est corrélée avec la force de l'association retrouvé dans notre étude. Ainsi, le LANSOPRAZOLE, qui présente l'association avec la gynécomastie la plus forte, présente la plus grande fréquence pour cet EI.

Le mécanisme d'action conduisant à la survenue d'une gynécomastie a été décrit avec l'OMEPRAZOLE mais peut vraisemblablement être généralisé à l'ensemble des molécules de la classe.

Les IPP entraînent une augmentation du rapport œstrogènes/androgènes en inhibant le métabolisme de l'œstradiol. En effet, il a été mis en évidence que l'OMEPRAZOLE inhibe le cytochrome P450 3A4 qui catalyse l'oxydation de l'œstradiol, principale voie métabolique d'élimination, et augmente ainsi son taux plasmatique (153). Un autre mécanisme évoqué, est que **les IPP entraînent une hyperprolactinémie** (154). Or, l'hyperprolactinémie est connue pour être une cause de survenue de gynécomastie (155) (paragraphe I-2 « Physiopathologie »).

4.5.4 Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase

La classe des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statine) représente 9,1 % des médicaments suspects pour lesquels une association significative avec la survenue d'une gynécomastie a été mise en évidence dans notre étude. **De nombreux cas de gynécomastie sous statine sont publiés** (156-160).

Dans notre étude, nous avons trouvé 39 cas de gynécomastie impliquant une statine, et dans 41 % des cas, elle est le seul médicament suspect. La statine présentant l'association la plus forte est la FLUVASTATINE alors même qu'il s'agit, en France, d'une des molécules les moins prescrites et la plus récente de la classe.

Roberto G *et al* (161), ont analysé l'association statine/gynécomastie à partir des données de la base italienne de pharmacovigilance entre 2008 et 2010. Ils ont retrouvé 9 cas de gynécomastie sous statines : 4 avec l'ATORVASTATINE, 4 avec la ROSUVASTATINE et 1 avec la FLUVASTATINE. De plus, ces auteurs avaient interrogé en 2011 la base de données sur les EIM de l'OMS (Vigibase) qui contenait alors 463 cas de gynécomastie associés aux statines : 166 avec la SIMVASTATINE, 121 avec l'ATORVASTATINE, 67 avec la LOVASTATINE, 44 avec la PRAVASTATINE, 41 avec la ROSUVASTATINE, 16 avec la FLUVASTATINE et 8 avec la CERIVASTATINE.

A noter que la gynécomastie n'est mentionnée que dans le RCP de l'ATORVASTATINE et de la ROSUVASTATINE alors que toutes les molécules de la classe semblent pouvoir donner ce type d'EI.

Les statines sont décrites comme responsables d'une **diminution de la concentration totale de testostérone en inhibant sa synthèse gonadique** (162,163). En effet, le cholestérol est le précurseur de la synthèse des hormones stéroïdiennes. Or les statines inhibent la biosynthèse du cholestérol.

4.5.5 Les neuroleptiques et apparentés

Les neuroleptiques et apparentés, suspectés dans 28 cas, représentent environ 7 % des médicaments suspects pour lesquels une association significative avec la survenue d'une gynécomastie a été mise en évidence.

Une disproportionnalité significative concerne 4 molécules : RISPERIDONE, OLANZAPINE, QUETIAPINE et AMISULPRIDE.

La RISPERIDONE est la molécule la plus fréquemment retrouvée (n = 9), et dans près de 90 % des cas elle est le seul médicament suspect ce qui renforce son imputabilité. Une hyperprolactinémie est associée dans 55,6 % des cas (n = 5).

De même, l'étude rétrospective de Szarfman A *et al* (164) réalisée sur la base de données nord-américaine AERS, objective 796 cas d'hyperprolactinémie et 186 cas de gynécomastie associés aux neuroleptiques. La majorité des observations concernent la RISPERIDONE 88 % (n = 702) pour l'hyperprolactinémie et 63 % (n = 118) pour la gynécomastie avec un OR = 34,9 ; [32,8-37,1] pour l'hyperprolactinémie et un OR = 2,7 ; [2,3-3,1] pour la gynécomastie. Cependant, 85 % des cas de cette étude concernent des femmes alors que notre étude ne concerne que des hommes.

Quoi qu'il en soit, **tous les neuroleptiques sont connus pour provoquer une hyperprolactinémie** (164-166).

La libération de prolactine est sous le contrôle de la dopamine, le blocage des récepteurs de la dopamine dans le système tubéro-infundibulaire lève l'inhibition de la libération de prolactine par les cellules de stockage de la prolactine (167). **L'hyperprolactinémie induite par la RISPERIDONE est généralement plus importante qu'avec les autres neuroleptiques** ce qui peut expliquer la plus grande fréquence de gynécomastie rapportée avec ce médicament (168,169). Cela est vraisemblablement dû à un plus faible passage de la barrière hémato-encéphalique ce qui implique une plus grande occupation des récepteurs D2 au niveau de l'hypophyse qu'au niveau de la zone striée.

De plus, **son action anti-dopaminergique est dose-dépendante**. Nous avons pu le constater car dans tous les cas d'hyperprolactinémie associée, la posologie de RISPERIDONE utilisée est \geq à 2 mg/j et, pour 1 cas avec galactorrhée la posologie est de 6 mg/j.

L'hyperprolactinémie est un EI connu et mentionné comme « fréquent » dans le RCP de toutes les molécules de cette classe. La gynécomastie est également mentionnée dans le RCP comme un EI « peu fréquent » sans précision quant au caractère dose dépendant.

A noter 8 cas avec la **DOMPERIDONE** (antiémétique de structure proche), ROR = 17,95 ; [8,74-36,87]. Dans la moitié des cas (n = 4), elle est le seul médicament suspect.

Dans 2 cas, la gynécomastie est associée à une hyperprolactinémie.

En effet, tout comme les neuroleptiques antipsychotiques, la DOMPERIDONE, neuroleptique « caché » dérivé des butyrophénones et antagoniste des récepteurs D2 dopaminergiques peut

également **entraîner une hyperprolactinémie et donc secondairement une gynécomastie** (170).

De nombreuses publications ont montré le lien entre gynécomastie et DOMPERIDONE (171–173) et **le RCP de la molécule mentionne la gynécomastie comme un EI « rare »**.

En plus de l'induction d'une hyperprolactinémie, la DOMPERIDONE **interfèrerait avec le métabolisme des œstrogènes par inhibition du cytochrome P450 3A4**, principale voie d'élimination des œstrogènes (173,174).

4.5.6 Les inhibiteurs calciques

Concernant les inhibiteurs calciques, représentant 6,3 % des médicaments suspects pour lesquels une association significative avec la survenue d'une gynécomastie a été mise en évidence, **l'AMLODIPINE est la molécule pour laquelle la disproportionnalité est la plus forte**, ROR = 7,37 ; [4,44-12,24].

Nous l'avons retrouvé dans 16 cas dont 13 avec ce seul principe actif et 3 où l'AMLODIPINE est associée avec une statine ou un sartan : CADUET®, EXFORGE®.

La littérature décrit des gynécomasties avec l'AMLODIPINE (175,176) et le RCP de la molécule mentionne cet EI comme « peu fréquent ».

Dans le cas rapporté par Cornes PGS *et al* (175) une gynécomastie s'est développée, chez un homme de 70 ans, 3 mois après l'introduction d'AMLODIPINE, avec résolution complète dans les 3 semaines suivant l'arrêt du médicament.

Le mécanisme par lequel l'AMLODIPINE induit une gynécomastie n'est pas très clair. Il semblerait qu'elle puisse agir par un mécanisme original en affectant directement la croissance mammaire via une augmentation de la concentration intracellulaire de calcium dans les cellules glandulaires mammaires, et ce sans provoquer de déséquilibre hormonal entre les taux d'œstrogènes et d'androgènes (175).

Dans une étude, sur 30 cas de gynécomastie apparue lors d'un traitement par inhibiteur calcique, 18 ont été imputés au **VERAPAMIL** (177) et **la gynécomastie est mentionnée dans le RCP de la molécule sans que sa fréquence ne soit précisée**. Dans notre étude, le VERAPAMIL a été suspecté dans 3 cas.

Il semblerait que le VERAPAMIL puisse **augmenter le taux sérique de prolactine** (177) et **supprimer la sécrétion de GnRH** conduisant à une diminution des taux sériques de testostérone (178).

Une augmentation de la concentration sérique d'œstradiol par inhibition de l'activité du cytochrome P450 3A4 a également été évoquée (174).

Une association significative a également été trouvée avec la **LERCANIDIPINE** et la **NICARDIPINE** mais nous n'avons trouvé aucun cas dans la littérature impliquant spécifiquement ces 2 molécules. Leurs RCP ne mentionnent d'ailleurs pas la gynécomastie comme étant un EI connu.

Des cas ont été rapportés dans la littérature avec la NIFEDIPINE et le DILTIAZEM (179,180) que nous ne retrouvons pas dans notre série.

4.5.7 Les inhibiteurs de la 5 α réductase

Une gynécomastie a été retrouvée dans 17 cas impliquant un inhibiteur de la 5 α réductase : 11 avec le **DUTASTERIDE**, ROR = 50,89 ; [26,74-96,85] et 6 avec le **FINASTERIDE**, ROR = 20,35 ; [8,86-46,74].

La gynécomastie est un EI bien connu avec cette classe de médicaments, mentionnée dans les RCP des spécialités contenant ces principes actifs, et abondamment décrit dans la littérature (181–187).

Dans une étude de cohorte (187) réalisée sur 14 772 hommes traités par du FINASTERIDE pour une hypertrophie de la prostate, une gynécomastie a été retrouvée chez 58 patients (0,4 %). L'incidence était de 0,26 / 1000 patients – mois de traitement.

Dans la plupart des cas de gynécomastie avec le FINASTERIDE, décrits dans la littérature, la dose utilisée est de 5 mg/j. Cependant, une étude (186) rapporte le cas de 4 patients ayant développé une gynécomastie avec une dose de 1 mg/j comme dans notre étude.

Concernant le DUTASTERIDE, dans une étude réalisée sur 4 325 hommes traités par 0,5 mg/j et suivis pendant 4 ans, l'incidence de la gynécomastie était de 1,3 % lors de la 1^{ère} année de traitement.

Les inhibiteurs de la 5 α réductase, **inhibent la conversion de la testostérone en sa forme biologiquement active**, la dihydrotestostérone (DHT) (188). Il en résulte un déséquilibre de la balance hormonale en faveur des œstrogènes à l'origine de la gynécomastie. De plus, il semblerait qu'un **faible taux initial de testostérone au moment de l'instauration d'un traitement par inhibiteur de la 5 α réductase soit un facteur de risque de développer une gynécomastie** (183).

Bien que ne faisant pas partie de la classe des inhibiteurs de la 5 α réductase nous pouvons également mentionner l'extrait de **SERENOA REPENS** (PERMIXON®), utilisé dans le traitement des troubles mictionnels modérés liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate et agissant par le même mécanisme que ceux-ci (inhibition de la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone via inhibition de la 5 α réductase).

En effet, nous retrouvons 6 cas impliquant ce médicament, ROR = 33,82 ; [14,56-78,89], dont 4 (66,7 %) où il est le seul médicament suspect.

Cependant, d'après la littérature, la gynécomastie ainsi que l'ensemble des EI typiques des médicaments inhibant le métabolisme de la testostérone, **semblent beaucoup moins fréquents avec cette molécule** (189,190). Le RCP mentionne en effet cet EI comme « peu fréquent ».

Il est donc possible que les effets biologiques de SERENOA REPENS, à dose thérapeutique, soient exercés par des voies non liées aux actions androgènes.

4.5.8 Les autres molécules

4.5.8.1 Les anti-épileptiques

Les seuls anti-épileptiques ressortant de notre étude sont la **PREGABALINE** et la **GABAPENTINE**.

Dans la littérature, un article (191) rapporte le cas de deux patients (âgés de 15 et 18 ans) atteints d'épilepsie réfractaire et traités par PREGABALINE (300 mg/j).

Peu après l'instauration du traitement, ils ont développé une gynécomastie unilatérale et douloureuse. La PREGABALINE a été arrêtée chez l'un des patients et la posologie réduite chez l'autre, avec une disparition complète des symptômes dans les semaines suivantes.

La gynécomastie est mentionnée comme un EI « rare » dans le RCP du produit.

Pour la GABAPENTINE, **la gynécomastie est mentionnée dans le RCP du produit mais avec une « fréquence indéterminée ». Très peu de cas sont décrits dans la littérature.**

L'article de Zylicz Z *et al* (192) rapporte le cas d'un homme de 64 ans traité par GABAPENTINE à la posologie de 2 100 mg/j dans un contexte de douleur chronique post thoracotomie. Environ 4 semaines après le début du traitement, le patient présentait une gynécomastie douloureuse. Les taux plasmatiques de testostérone et de LH étaient diminués et le taux de prolactine normal, suggérant que **la GABAPENTINE pourrait entraîner une insuffisance hypothalamo-hypophysaire avec diminution de la sécrétion de LH.**

Des cas sont publiés dans la littérature avec la PHENYTOINE, non retrouvés dans notre étude (193,194).

De façon plus générale, un certain nombre d'études ont mis en évidence une diminution de la concentration plasmatique de testostérone libre chez les patients recevant un traitement au long cours avec différents anticonvulsivants (195,196).

4.5.8.2 [Les anti-androgènes](#)

Nous trouvons une disproportionnalité avec le **BICALUTAMIDE**, et l'**ACETATE DE CYPROTERONE**.

De très nombreux cas sont décrits dans la littérature (197-203).

Dans le RCP la gynécomastie est mentionnée comme étant un EI « très fréquent » avec tous les anti-androgènes résultant du mécanisme d'action de cette classe pharmacologique. En effet, les anti-androgènes sont des **antagonistes des récepteurs aux androgènes** inhibant ainsi la liaison de la testostérone et de la dihydrotestostérone à leurs récepteurs et donc à leurs actions.

Ils bloquent également les **récepteurs androgéniques centraux au niveau de l'axe hypothalamo- hypophysaire** inhibant ainsi le rétrocontrôle négatif exercé par la testostérone. Ceci entraîne une augmentation de la sécrétion de LH et donc de testostérone dont l'aromatisation périphérique va entraîner une augmentation du taux d'œstradiol (204).

4.5.8.3 [Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion](#)

Le **RAMIPRIL**, ROR = 4,56 ; [2,55-8,15], est le seul représentant de la classe des IEC dans notre étude et il est le seul médicament suspect dans 5 cas sur 12.

Lorsque la posologie est renseignée, elle varie de 1,25 à 5 mg/j en traitement antihypertenseur. La moyenne d'âge des patients est de 61 ans.

Dans 3 cas (25 %), le RAMIPRIL est associé à une statine, 2 avec la ROSUVASTATINE (10 mg/j) et 1 avec l'ATORVASTATINE.

Dans l'étude italienne analysant l'association statine/gynécomastie (161), parmi les 9 cas retrouvés, dans 1 cas l'association ROSUVASTATINE (20 mg/j)/ RAMIPRIL avait été suspectée sans que la posologie ni la durée du traitement ne soient précisées.

Peu de données sur l'association RAMIPRIL/gynécomastie sont disponibles dans la littérature bien que le RCP de la molécule mentionne la gynécomastie dans les EI avec une « fréquence indéterminée ».

Parmi les IEC, nous n'avons retrouvé que deux cas documentés dans la littérature impliquant le CAPTOPRIL (75 mg/j) et l'ENALAPRIL (5mg /j) avec une chronologie tout à fait évocatrice (205,206).

Toutefois, **aucune hypothèse mécanistique n'est décrite** par les auteurs de ces articles.

4.5.8.4 [Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II](#)

A notre connaissance, aucun cas impliquant un sartan dans la survenue d'une gynécomastie n'a été publié dans la littérature. Seuls 5 cas ont été signalés dans la base de données Nord-Américaine AERS avec le CANDESARTAN, sans précision quant à son score d'imputabilité ou la présence ou non d'autres médicaments suspects dans la notifications (207).

Dans les 8 cas de notre étude (4 cas avec le CANDESARTAN et 4 cas avec le VALSARTAN), une seule observation est plus en faveur du rôle du CANDESARTAN puisqu'il est le seul principe actif suspect. Dans les autres cas, le sartan est toujours associé.

De plus, dans les RCP du TAREG® et de l'ATACAND®, où le sartan est seul, l'EI « gynécomastie » n'est pas mentionné.

En revanche, dans le RCP de EXFORGE®, où le sartan est associé à l'AMLODIPINE, la gynécomastie est mentionnée comme « peu fréquente » ce qui suggère davantage l'implication de l'inhibiteur calcique, comme nous l'avons vu précédemment (paragraphe III-4.4.6 « Les inhibiteurs calciques »).

4.5.8.5 [Les médicaments utilisés dans la dépendance opioïde](#)

La **METHADONE**, ROR = 10,28 ; [5,04-20,95], prescrite dans le cadre d'un traitement de substitution aux opiacés est impliquée dans 8 cas.

La posologie est comprise entre 40 et 130 mg/j et dans 6 cas, la METHADONE est le seul médicament suspect ce qui renforce son rôle.

Il s'agit, dans tous les cas, d'hommes jeunes (moyenne d'âge était de 29,5 ans ± 7,6 ans).

De nombreux cas ont été rapportés dans la littérature (208–210).

L'un d'entre eux, est celui d'un homme de 47 ans, ancien héroïnomanie et traité par de fortes doses de METHADONE (130 mg/j) chez qui sont apparues une gynécomastie et une impuissance après quelques semaines de traitement (208).

Les taux de testostérone, FSH et LH étaient à la limite basse et le taux de prolactine normal. En revanche, lors du test de stimulation à la GnRH, un manque de réponse de la LH et FSH a été observé.

Ce résultat pourrait faire suspecter soit **un effet direct de la METHADONE sur l'hypothalamus entraînant une altération de la libération des gonadotrophines** (LH, FSH) et donc de la testostérone, soit **un effet sélectif de la METHADONE sur l'antéhypophyse modifiant sa réponse à la GnRH**. Chez ce patient, une réduction de la posologie à 40mg/j a entraîné une augmentation significative des taux hormonaux et une régression de la gynécomastie ainsi qu'une normalisation de la libido.

D'après cette étude, il semblerait que **la gynécomastie soit dose-dépendante sous METHADONE**, ce que nous retrouvons chez la majorité de nos patients : dans 6 cas (75 %) la posologie est \geq à 100 mg/j, dans 1 cas à 70mg/j et dans le dernier à 40mg/j.

La gynécomastie est un EI mentionné dans le RCP de la molécule sans que sa fréquence ne soit précisée.

4.5.8.6 Divers

Ce nombre de cas, extrêmement faible par principe actif, rend difficile l'interprétation et doit être présenté avec prudence pour ne pas conclure de manière erronée.

Pour exemple, **la CAFEINE**, retrouvée dans 3 cas, présente, à priori, le score de disproportionnalité le plus élevé avec un ROR = 197,77 ; [47,07-831,08].

Ce résultat est clairement aberrant. En effet, d'une part, la spécialité contenant la CAFEINE contient d'autres principes actifs, bien que ceux-ci ne ressortent pas significativement (PARACETAMOL et poudre d'OPIUM contenus dans la spécialité LAMALINE®) et d'autre part, la spécialité contenant la CAFEINE est toujours associée à au moins 3 autres médicaments suspects appartenant à des classes pharmacologiques bien décrites pour donner des gynécomasties (neuroleptiques, IPP, statine, diurétique) rendant peu probable son implication dans la survenue de la gynécomastie.

De plus, nous n'avons pas trouvé de cas publié concernant un lien éventuel entre CAFEINE et gynécomastie.

Au contraire, dans l'étude de Phillips GB *et al* (211) réalisée sur 41 hommes, âgés de 19 à 57 ans, aucune augmentation des taux d'œstradiol n'est objectivé chez les patients consommateurs réguliers de café.

Parmi les divers autres principes actifs mis en avant, on peut citer **l'ISOTRETINOINE** (4 cas) qui est le seul suspect.

La gynécomastie semble être un EI assez rare avec l'ISOTRETINOINE mais décrit dans la littérature (212-215).

L'ISOTRETINOINE induirait une gynécomastie en **provoquant un hypogonadisme central**.

En effet, Karadag AS *et al* (216), ont montré qu'après 3 mois de traitement par l'ISOTRETINOINE, les taux sériques de testostérone et de LH étaient significativement abaissés.

Dans une autre étude, le taux de testostérone est également diminué après 12 semaines de traitement par l'ISOTRETINOINE (217).

Dans nos 4 cas, il s'agit d'adolescents. Or comme nous l'avons vu dans la partie consacrée à la classification des gynécomasties, une gynécomastie « physiologique » est fréquemment rencontrée durant cette période de la vie. **L'ISOTRETINOINE pourrait donc venir « aggraver » le déséquilibre hormonal déjà présent à cet âge.**

Nous retrouvons 3 cas avec la **RANITIDINE**, ROR = 10,08 ; [3,18-31,96], appartenant à la classe des antihistaminiques H2 à action anti-sécrétoire gastrique. La posologie est comprise entre 50 et 150 mg/j.

Le RCP de la molécule mentionne la gynécomastie comme étant un EI « très rare ».

Nous retrouvons quelques cas décrits dans la littérature (218,219) mais cet EI semble beaucoup **moins fréquent qu'avec la CIMETIDINE**, autre représentant de cette classe.

L'étude de García Rodríguez LA *et al* (220) réalisée sur 81 535 hommes âgés de 25 à 85 ans trouve un risque relatif de gynécomastie associé à la CIMETIDINE par rapport aux non utilisateurs de 7,2 versus 2,0 pour la RANITIDINE. Il est donc surprenant que la CIMETIDINE ne

ressorte pas dans notre étude. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que cet EI étant moins connu avec la RANITIDINE, les cas sont plus souvent notifiés.

Il pourrait également s'agir d'un effet ricochet (« Ripple effect »). Il s'agit d'un effet de notoriété se reportant sur d'autres médicaments de la même classe pharmacologique que la molécule connue pour donner un EI particulier. La CIMETIDINE étant fréquemment associée à la gynécomastie, les notificateurs peuvent penser que la gynécomastie est un effet de classe des anti-histaminiques H2 et donc sur-notifier des cas avec la RANITIDINE sans forcément vérifier qu'il s'agisse d'une « vraie » gynécomastie.

Le mécanisme d'action proposé dans la littérature serait lié à **l'induction d'une hyperprolactinémie** (221). Cependant, dans nos 3 cas de gynécomastie aucun n'était associé à une hyperprolactinémie.

Nous retrouvons également 3 cas avec l'association **BENZERAZIDE/LEVODOPA** (MODOPAR®), ROR = 4,57 ; [1,45-14,36], dont 1 cas dans lequel il est le seul médicament suspect. Dans les autres cas, le MODOPAR® est associé à d'autres molécules appartenant à des classes pharmacologiques plus fréquemment impliquées dans ce type d'effet (anti-androgènes et IPP). Du fait de son mécanisme d'action, **son implication semble peu probable**. En effet, la LEVODOPA est un précurseur de la dopamine. Contrairement aux neuroleptiques, le MODOPAR® va donc entraîner une augmentation de la concentration de dopamine intracérébrale qui aura plutôt tendance à diminuer le taux de prolactine et donc le risque de gynécomastie (paragraphe I-2 « Physiopathologie »). Le cas pour lequel ce médicament est le seul suspect, correspond à celui d'un homme de 77 ans présentant par ailleurs une insuffisance rénale chronique. Mais ces conditions physiologiques et pathologiques peuvent expliquer à elles seules le développement d'une gynécomastie (paragraphe I-3.2 « Classification des gynécomasties »).

Par ailleurs, nous n'avons trouvé **aucun cas décrit dans la littérature, et le RCP du médicament ne mentionne pas ce type d'EI**.

De manière plus anecdotique, nous retrouvons également une disproportionnalité et des cas publiés pour les molécules suivantes :

- **LEUPRORELIN** (197,222),
- **THALIDOMIDE** (223,224),
- **ALPRAZOLAM** (225)
- **DULOXETINE** (226).

A noter que l'EI « gynécomastie » ne figure que dans le RCP de la LEUPRORELIN avec une fréquence jugée « peu fréquent ».

4.6 Synthèse des résultats

Les résultats de notre étude, et leur confrontation avec les données de la littérature, nous permettent de « classer » les médicaments et/ou classes pharmacologiques en fonction de la « qualité de preuve » de l'association médicament/gynécomastie.

Nous pouvons, en effet, distinguer les médicaments présentant une « bonne qualité de preuve », qui ressortent nettement dans notre étude et dont la gynécomastie a par ailleurs été mise en évidence dans des études cliniques rigoureuses : études randomisées et contrôlées versus placebo et/ou études prospectives de cohorte avec ou sans contrôle, et/ou études rétrospectives de type cas-témoin, associées à une bonne explication physiopathologique. C'est en particulier le cas pour :

- **la SPIRONOLACTONE,**
- **les anti-androgènes,**
- **les inhibiteurs de la 5 α réductase,**
- **les anti-histaminiques H2,**
- **les neuroleptiques et dérivés.**

D'autres médicaments et/ou classes pharmacologiques retrouvés dans notre étude sont également bien décrits dans la littérature mais avec un mécanisme physiopathologique plus incertain. C'est en particulier le cas pour :

- **les anti-rétroviraux,**
- **les inhibiteurs calciques,**
- **les IPP,**
- **la méthadone.**

Enfin, dans notre étude, la gynécomastie a également été associée, à l'utilisation de nombreux autres médicaments mais présentant une moindre qualité de preuve.

En effet, les données de la littérature, concernant ces médicaments, ne reposent principalement que sur des rapports de cas isolés avec des mécanismes physiopathologiques incertains ou inconnus.

De plus, certains des patients de notre étude présentaient un état pathologique et/ou physiologique sous-jacent qui pourrait expliquer l'apparition de la gynécomastie, tandis que d'autres prenaient également d'autres médicaments connus pour causer une gynécomastie.

La plupart de ces cas reposent uniquement sur une relation temporelle avec le médicament suspect. La résolution de la gynécomastie après retrait du médicament n'était pas toujours indiquée et la ré-administration du médicament suspect a rarement été tentée. L'évaluation hormonale comprenant le dosage des hormones sexuelles et de la prolactine, n'a pas non plus été déterminée dans un certain nombre de ces cas. Leur association avec la gynécomastie est par conséquent beaucoup plus incertaine. C'est en particulier le cas pour :

- **le FUROSEMIDE,**
- **les Sartans,**
- **les IEC (RAMIPRIL),**
- **la THALIDOMIDE,**
- **l'ISOTRETINOINE,**
- **l'ALPRAZOLAM,**
- **la DULOXETINE,**
- **l'association BENZERAZIDE/LEVODOPA**
- ...

CONCLUSION

Cette étude « cas/non-cas » réalisée sur la BNPV, nous a permis de mettre en évidence une disproportionnalité significative avec la gynécomastie pour 54 DCI différentes.

La plupart des molécules et classes pharmacologiques identifiées étaient déjà décrites dans la littérature et/ou mentionnées dans le RCP pour donner ce type d'EI.

En effet, la plupart des médicaments pour lesquels il existe une bonne qualité de preuve, dans la littérature, concernant l'association avec une gynécomastie sont retrouvés dans notre étude. Ces résultats sont donc cohérents avec les données actuellement disponibles et permettent de supposer que la méthode est relativement sensible.

En revanche, la méthode « cas/non cas » ne permet pas d'être exhaustif puisque des molécules, pourtant bien documentées ne sont pas mises en avant.

C'est par exemple le cas du KETOCONAZOLE dont plusieurs cas de gynécomastie sont publiés, qui possède une mention de cet EI dans son RCP et dont le mécanisme d'action est bien connu (inhibition de la synthèse de la testostérone). Une des raisons, plusieurs fois évoquée dans ce travail, est la sous notification des effets les plus connus. C'est la limite majeure de ce type d'étude.

Notre étude n'a malheureusement pas permis de mettre en évidence de nouveaux « signaux ». Toutes les disproportionnalités correspondent à des molécules ou classes pharmacologiques déjà décrites comme pouvant donner une gynécomastie, mis à part la CAFEINE, l'ALTIZIDE et l'HYDROCHLOROTHIAZIDE qui sont probablement des biais, comme cela a été évoqué dans la discussion.

En revanche, cette étude nous a permis de mettre en évidence que certains RCP ne mentionnent pas les termes de « gynécomastie » ou « accroissement mammaire » ou « affection des seins » alors que le rôle du médicament dans la survenue de cet EIM semble clairement objectivé. Ce qui est notamment le cas pour l'ensemble des molécules appartenant à la sous-classe des INTI (anti-rétroviraux).

De même, nous avons remarqué une différence, pour certains médicaments, quant à la présence de la mention de cet EI dans le RCP du médicament princeps par rapport à celui de son générique (ou inversement). Une solution pour en informer les autorités de santé serait d'utiliser le logigramme de sélection « des cas marquants » de l'ANSM, afin que ces cas d'intérêt puissent être présentés en CTPV et ainsi faire l'objet d'une demande de « modification de l'information » auprès du laboratoire.

Bien que pour la majorité des molécules et/ou classes pharmacologiques, un mécanisme physiopathologique soit retrouvé, il s'agit pour la plupart d'hypothèses uniquement basées sur l'interprétation d'observations de quelques cas. Les mécanismes discutés dans ce travail ne sont donc pas des « vérités absolues » et pourront évoluer avec l'avancée future des connaissances dans ce domaine.

La physiopathologie de la gynécomastie est assez complexe et fait probablement intervenir des mécanismes autres que le « simple » déséquilibre hormonal entre les androgènes et les œstrogènes ou l'hyperprolactinémie. Elle pourrait expliquer pourquoi aucun mécanisme n'est proposé pour certaines molécules retrouvées dans notre étude (FUROSEMIDE, RAMIPRIL, sartan...)

Quoi qu'il en soit, la pharmacovigilance française est confrontée à un flux très important de données sans qu'aucune méthode de référence ne permette de lister avec certitude des couples médicament/EI suspect. La surveillance de la sécurité du médicament s'exerce donc par différentes méthodes qui se complètent et permettent d'affiner puis de confirmer « un signal ». La méthode « cas/non-cas » fait partie de ces méthodes pharmaco-épidémiologiques avec ses avantages et ses limites comme nous l'avons montré dans ce travail. Sa facilité de mise en place qui permet de répondre rapidement à un questionnement ou à une alerte, explique probablement le fait que depuis les années 2009 le nombre de publications de ce type d'études croît de façon exponentielle.

Un des objectifs de notre étude était d'essayer de mettre en évidence de nouveaux signaux concernant le couple médicament/gynécomastie, ce que nous n'avons pas pu établir. Cependant, elle pourra servir de base à d'éventuelles études ultérieures utilisant d'autres méthodologies ou voulant approfondir le sujet. En effet, notre étude a par exemple montré que les anti-rétroviraux étaient une des classes pharmacologiques les plus fréquemment rencontrées. Partant de ce constat, des études pourraient être entreprises de façon plus spécifiques sur les gynécomasties sous anti-rétroviraux.

Elle présente néanmoins l'intérêt de faire une synthèse des données actuellement disponibles sur le sujet.

Une perspective envisageable serait, comme le propose de Boissieu *et al* (227), de refaire l'analyse en excluant les notifications contenant des médicaments pour lesquels l'association avec la gynécomastie est clairement définie (SPIRONOLACTONE, anti-androgènes, inhibiteurs 5 α réductase...) afin d'éviter un biais de compétition entre médicaments et voir si d'autres molécules pourraient ressortir. En effet, les études de disproportionnalité peuvent être à l'origine de ce type de biais car, si un médicament « cas » est associé à une importante déclaration d'un autre médicament, cela va avoir pour conséquence d'augmenter le nombre de « contrôles » exposés dans le calcul du ROR. Ainsi, le ROR du médicament « cas » sera alors sous-estimé et le signal peut donc passer inaperçu.

Enfin, d'un point de vue personnel, au-delà du sujet et des résultats en eux-mêmes, ce travail de thèse a été l'occasion pour moi d'appréhender la méthodologie et de mettre concrètement en application une des études pharmaco-épidémiologique de « base » de plus en plus utilisée en pharmacovigilance.

J'ai trouvé un grand intérêt à réaliser ce travail, tant pour la recherche bibliographique que pour l'exploitation des données fournies par la base nationale de pharmacovigilance.

BIBLIOGRAPHIE

1. Plasticiens.fr - Le Portail de la Chirurgie Plastique Reconstructrice et Esthétique Française [Internet]. [cité 29 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.plasticiens.fr/?p=31>
2. Wassersug RJ, Oliffe JL. The social context for psychological distress from iatrogenic gynecomastia with suggestions for its management. *J Sex Med.* avr 2009;6(4):989-1000.
3. Blau M, Hazani R, Hekmat D. Anatomy of the Gynecomastia Tissue and Its Clinical Significance. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* août 2016;4(8):e854.
4. Simon BE, Hoffman S, Kahn S. Classification and surgical correction of gynecomastia. *Plast Reconstr Surg.* janv 1973;51(1):48-52.
5. Ratnam BV. A new classification and treatment protocol for gynecomastia. *Aesthet Surg J.* févr 2009;29(1):26-31.
6. Rohrich RJ, Ha RY, Kenkel JM, Adams WP. Classification and management of gynecomastia: defining the role of ultrasound-assisted liposuction. *Plast Reconstr Surg.* févr 2003;111(2):909-923; discussion 924-925.
7. Cordova A, Moschella F. Algorithm for clinical evaluation and surgical treatment of gynaecomastia. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS.* 2008;61(1):41-9.
8. Sasano H, Kimura M, Shizawa S, Kimura N, Nagura H. Aromatase and steroid receptors in gynecomastia and male breast carcinoma: an immunohistochemical study. *J Clin Endocrinol Metab.* août 1996;81(8):3063-7.
9. Calzada L, Torres-Calleja J, Martinez JM, Pedrón N. Measurement of androgen and estrogen receptors in breast tissue from subjects with anabolic steroid-dependent gynecomastia. *Life Sci.* 17 août 2001;69(13):1465-9.
10. Rosen H, Webb ML, DiVasta AD, Greene AK, Weldon CB, Kozakewich H, et al. Adolescent gynecomastia: not only an obesity issue. *Ann Plast Surg.* mai 2010;64(5):688-90.
11. Dimitrakakis C, Zhou J, Wang J, Belanger A, LaBrie F, Cheng C, et al. A physiologic role for testosterone in limiting estrogenic stimulation of the breast. *Menopause N Y N.* août 2003;10(4):292-8.
12. Pearlman, Carlson HE. Gynecomastia: An update. 2006;16(2):109-15.
13. Braunstein GD. Clinical practice. Gynecomastia. *N Engl J Med.* 20 sept 2007;357(12):1229-37.
14. Schulze C. Sertoli cells and Leydig cells in man. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* 1984;88:1-104.
15. Dunn JF, Nisula BC, Rodbard D. Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 1981;53(1):58-68.
16. Rosner W. Plasma steroid-binding proteins. *Endocrinol Metab Clin North Am.* déc 1991;20(4):697-720.

17. Rosner W. The functions of corticosteroid-binding globulin and sex hormone-binding globulin: recent advances. *Endocr Rev.* févr 1990;11(1):80-91.
18. Vermeulen A, Kaufman JM, Goemaere S, van Pottelberg I. Estradiol in elderly men. *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male.* juin 2002;5(2):98-102.
19. Simpson ER, Mahendroo MS, Means GD, Kilgore MW, Hinshelwood MM, Graham-Lorence S, et al. Aromatase cytochrome P450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis. *Endocr Rev.* juin 1994;15(3):342-55.
20. Schneider G, Kirschner MA, Berkowitz R, Ertel NH. Increased estrogen production in obese men. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 1979;48(4):633-8.
21. Niewoehner CB, Schorer AE. Gynaecomastia and breast cancer in men. *BMJ.* 29 mars 2008;336(7646):709-13.
22. Thompson DF, Carter JR. Drug-induced gynecomastia. *Pharmacotherapy.* févr 1993;13(1):37-45.
23. Ismail AA, Barth JH. Endocrinology of gynecomastia. *Ann Clin Biochem.* nov 2001;38(Pt 6):596-607.
24. Johnson RE, Murad MH. Gynecomastia: pathophysiology, evaluation, and management. *Mayo Clin Proc.* nov 2009;84(11):1010-5.
25. Cuhaci N, Polat SB, Evranos B, Ersoy R, Cakir B. Gynecomastia: Clinical evaluation and management. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18(2):150-8.
26. Aa L. Clinical presentation of hyperprolactinemia. *J Reprod Med.* déc 1999;44(12 Suppl):1085-90.
27. Narula HS, Carlson HE. Gynecomastia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* juin 2007;36(2):497-519.
28. Corona G, Mannucci E, Fisher AD, Lotti F, Ricca V, Balercia G, et al. Effect of Hyperprolactinemia in Male Patients Consulting for Sexual Dysfunction. *J Sex Med.* 1 sept 2007;4(5):1485-93.
29. Rosa MD, Zarrilli S, Sarno AD, Milano N, Gaccione M, Boggia B, et al. Hyperprolactinemia in men. *Endocrine.* 1 mars 2003;20(1-2):75-82.
30. Gill S, Peston D, Vonderhaar BK, Shousha S. Expression of prolactin receptors in normal, benign, and malignant breast tissue: an immunohistological study. *J Clin Pathol.* déc 2001;54(12):956-60.
31. Williams GM. Gynecomastia. *N Engl J Med.* 15 juill 1993;329(3):209.
32. Schwartz IS, Wilens SL. The Formation of Acinar Tissue in Gynecomastia. *Am J Pathol.* nov 1963;43(5):797-807.
33. Nomura K, Suzuki H, Saji M, Horiba N, Ujihara M, Tsushima T, et al. High Serum Progesterone in Hyperthyroid Men with Graves' Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 janv 1988;66(1):230-2.

34. Pensler JM, Silverman BL, Sanghavi J, Goolsby C, Speck G, Brizio-Molteni L, et al. Estrogen and progesterone receptors in gynecomastia. *Plast Reconstr Surg*. oct 2000;106(5):1011-3.
35. Braunstein GD. Gynecomastia. *N Engl J Med*. 18 févr 1993;328(7):490-5.
36. Rahmani S, Turton P, Shaaban A, Dall B. Overview of gynecomastia in the modern era and the Leeds Gynaecomastia Investigation algorithm. *Breast J*. juin 2011;17(3):246-55.
37. Johnson RE, Kermott CA, Murad MH. Gynecomastia - evaluation and current treatment options. *Ther Clin Risk Manag*. 2011;7:145-8.
38. Moore NP. The oestrogenic potential of the phthalate esters. *Reprod Toxicol Elmsford N*. juin 2000;14(3):183-92.
39. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon J-P, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. juin 2009;30(4):293-342.
40. Netgen. Evaluation et prise en charge d'une gynécomastie [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 1 mai 2017]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2009/RMS-198/Evaluation-et-prise-en-charge-d-une-gynecomastie>
41. Karczewska-Kupczewska M, Kowalska I, Gorska M. [Gynecomastia--a frequent clinical problem]. *Med Wieku Rozwoj*. sept 2006;10(3 Pt 2):973-83.
42. Ma NS, Geffner ME. Gynecomastia in prepubertal and pubertal men. *Curr Opin Pediatr*. août 2008;20(4):465-70.
43. Sinclair M, Grossmann M, Gow PJ, Angus PW. Testosterone in men with advanced liver disease: abnormalities and implications. *J Gastroenterol Hepatol*. févr 2015;30(2):244-51.
44. Yoshitsugu M, Ihori M. [Endocrine disturbances in liver cirrhosis--focused on sex hormones]. *Nihon Rinsho Jpn J Clin Med*. nov 1997;55(11):3002-6.
45. Cohen PR, Robinson FW, Gray JM. Prolactinoma can be associated with gynecomastia. *Skinmed*. août 2010;8(4):201-2.
46. Aynsley-Green A, Zachmann M, Illig R, Rampini S, Prader A. Congenital bilateral anorchia in childhood: a clinical, endocrine and therapeutic evaluation of twenty-one cases. *Clin Endocrinol (Oxf)*. juill 1976;5(4):381-91.
47. Singer-Granick CJ, Reisler T, Granick M. Gynecomastia and Klinefelter Syndrome. *Eplasty* [Internet]. 16 déc 2015 [cité 20 juin 2017];15. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4684628/>
48. Yamane H, Ochi N, Honda Y, Takigawa N. Gynecomastia as a Paraneoplastic Symptom of Choriocarcinoma. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2016;55(18):2739-40.
49. Caron P, Salandini AM, Plantavid M, Despax R, Bayard F. Choriocarcinoma and endocrine paraneoplastic syndromes. *Eur J Med*. nov 1993;2(8):499-500.
50. Chentli F, Bekkaye I, Azzoug S. Feminizing adrenocortical tumors: Literature review. *Indian J Endocrinol Metab*. juin 2015;19(3):332-9.

51. Peñalver Talavera D, Peralta Watt M. [Gynecomastia as first manifestation of hyperthyroidism]. *Rev Clin Esp.* sept 2007;207(8):423-4.
52. Krysiak R, Kędzia A, Krupej-Kędzierska J, Kowalska B, Okopień B. [Endocrine abnormalities in patients with chronic renal failure - part II]. *Pol Merkur Lek Organ Pol Tow Lek.* mai 2015;38(227):293-9.
53. Iglesias P, Carrero JJ, Díez JJ. Gonadal dysfunction in men with chronic kidney disease: clinical features, prognostic implications and therapeutic options. *J Nephrol.* févr 2012;25(1):31-42.
54. Givens JR, Wiser WL, Summitt RL, Kerber IJ, Andersen RN, Pittaway DE, et al. Familial Male Pseudohermaphroditism without Gynecomastia Due to Deficient Testicular 17-Ketosteroid Reductase Activity. *N Engl J Med.* 31 oct 1974;291(18):938-44.
55. Griffin JE, Leshin M, Wilson JD. Androgen resistance syndromes. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 1 août 1982;243(2):E81-7.
56. Ouhilal S, Turco J, Nangia A, Stotland M, Manganiello PD. True hermaphroditism presenting as bilateral gynecomastia in an adolescent phenotypic male. *Fertil Steril.* 1 avr 2005;83(4):1041.e11-1041.e13.
57. Braunstein GD. Aromatase and gynecomastia. *Endocr Relat Cancer.* 6 janv 1999;6(2):315-24.
58. Czajka-Oraniec I, Zgliczynski W, Kuryłowicz A, Mikula M, Ostrowski J. Association between gynecomastia and aromatase (CYP19) polymorphisms. *Eur J Endocrinol.* 5 janv 2008;158(5):721-7.
59. Eckman A, Dobs A. Drug-induced gynecomastia. *Expert Opin Drug Saf.* nov 2008;7(6):691-702.
60. Androgènes, vieillissement masculin et gynécomastie | Urofrance [Internet]. [cité 22 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/androgenes-vieillissement-masculin-et-gynecomastie.html>
61. Androgènes, vieillissement masculin et gynécomastie | Urofrance [Internet]. [cité 7 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/androgenes-vieillissement-masculin-et-gynecomastie.html>
62. SFEndocrino [Internet]. [cité 1 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.sfendocrino.org/article/825/poly2016>
63. Caron J, Rochoy M, Gaboriau L, Gautier S. The history of pharmacovigilance. *Therapie.* avr 2016;71(2):129-34.
64. Code de la santé publique - Article R5121-151 | Legifrance [Internet]. [cité 23 févr 2017]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006914903&dateTexte=&categorieLien=cid>
65. Bulletins / dépliants - Bulletins des vigilances - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 19 févr 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Bulletins-depliants-Bulletins-des-vigilances>

66. DSS_eneis_eneis - article201017.pdf [Internet]. [cité 19 févr 2017]. Disponible sur: <http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/article201017.pdf>
67. Décret n° 2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance | Legifrance [Internet]. [cité 19 févr 2017]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2012/11/8/AFSP1232131D/jo/texte>
68. 134000617.pdf [Internet]. [cité 19 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/134000617.pdf>
69. Microsoft Word - BPPV Mises à jour juin 2011 avec coordonnées CRPV mises à jour.doc - 13df5d1566a748c2f08299233451fe5c.pdf [Internet]. [cité 19 févr 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/13df5d1566a748c2f08299233451fe5c.pdf
70. Item 181 2009 LA PHARMACOVIGILANCE - Item_181_2009_LA_PHARMACOVIGILANCE-3.pdf [Internet]. [cité 19 févr 2017]. Disponible sur: https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/Item_181_2009_LA_PHARMACOVIGILANCE-3.pdf
71. Organisation de la pharmacovigilance nationale - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 19 févr 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0)
72. Vial T. French pharmacovigilance: Missions, organization and perspectives. Therapie. avr 2016;71(2):143-50.
73. Pharmacovigilance en post-marketing. Méthodes en pharmaco-épidémiologie - PDF [Internet]. [cité 10 mai 2017]. Disponible sur: <http://docplayer.fr/3190022-Pharmacovigilance-en-post-marketing-methodes-en-pharmaco-epidemiologie.html>
74. Comité technique de pharmacovigilance - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 22 févr 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Comites-techniques/Comites-techniques/Quatre-comites-techniques/Comite-technique-de-pharmacovigilance>
75. Pharmacovigilance actualités 2011 V Pinzani-Harter D Hillaire-Buys CRPV Languedoc Roussillon (CRPV-LR) - ppt télécharger [Internet]. [cité 19 févr 2017]. Disponible sur: <http://slideplayer.fr/slide/508477/>
76. Code de la santé publique - Article R5121-161. Code de la santé publique.
77. Arrêté du 10 juin 2011 pris pour l'application des articles R. 5121-154, R. 5121-167 et R. 5121-179 du code de la santé publique et relatif aux modalités de signalement des effets indésirables par les patients et les associations agréées de patients | Legifrance [Internet]. [cité 22 févr 2017]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2011/6/10/ETSP1108636A/jo>
78. Décret n° 2016-1151 du 24 août 2016 relatif au portail de signalement des événements sanitaires indésirables. 2016-1151 août, 2016.
79. Portail de signalement des événements sanitaires indésirables [Internet]. [cité 17 juin 2017]. Disponible sur: https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/accueil

80. LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé - Article 28. 2011-2012 décembre, 2011.
81. Bégau B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. [Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]. *Therapie*. avr 1985;40(2):111-8.
82. La déclaration des effets indésirables [Internet]. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. 2016 [cité 23 févr 2017]. Disponible sur: <http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-declaration-des-effets-indesirables>
83. Centre Régional de Pharmacovigilance de Picardie - CHU Amiens-Picardie [Internet]. CHU D'Amiens. [cité 22 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-de-picardie/>
84. Bulletins / dépliants - Bulletins des vigilances - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 22 févr 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Bulletins-depliants-Bulletins-des-vigilances>
85. Accueil [Internet]. RESEAU FRANCAIS DES CENTRES REGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE. [cité 13 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/>
86. Déclarer un effet indésirable : mode d'emploi - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 22 févr 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Comment-declarer-un-effet-indesirable/Declarer-un-effet-indesirable-mode-d-emploi/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Comment-declarer-un-effet-indesirable/Declarer-un-effet-indesirable-mode-d-emploi/(offset)/0)
87. Juillet Y. Pharmacovigilance industrielle. *Rev Médecine Interne*. 1 nov 1986;7:29-34.
88. Miremont-Salamé G, Théophile H, Haramburu F, Bégau B. Causality assessment in pharmacovigilance: The French method and its successive updates. *Therapie*. avr 2016;71(2):179-86.
89. Dangoumau J, Evreux JC, Jouglard J. [Method for determination of undesirable effects of drugs]. *Therapie*. juin 1978;33(3):373-81.
90. Théophile H, Dutertre J-P, Gérardin M, Valnet-Rabier M-B, Bidault I, Guy C, et al. Validation and Reproducibility of the Updated French Causality Assessment Method: an Evaluation by Pharmacovigilance Centres & Pharmaceutical Companies. *Therapie*. oct 2015;70(5):465-76.
91. Kappa Santé - Pharmaco-épidémiologie [Internet]. [cité 17 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.kappasante.com/fr/expertise-pharmaco-epidemiologie>
92. Raine JM. Risk Management – a European Regulatory View. In: FISPE HMI_sRD nn M FRCP, FRCGP, FFPM, MPH EBA, éditeurs. *Pharmacovigilance* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2006 [cité 20 juin 2017]. p. 553-8. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470059210.ch44/summary>
93. Medical Dictionary for Regulatory Activities. Dictionnaire MedDRA [Internet]. [cité 19 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/french>
94. Babre D. Medical Coding in Clinical Trials. *Perspect Clin Res*. 2010;1(1):29-32.

95. Ferrajolo C, Capuano A, Verhamme KMC, Schuemie M, Rossi F, Stricker BH, et al. Drug-induced hepatic injury in children: a case/non-case study of suspected adverse drug reactions in VigiBase. *Br J Clin Pharmacol.* nov 2010;70(5):721-8.
96. Upper Gastrointestinal Adverse Drug Reactions and Cyclo-Oxygenase-2 Inhibitors (Celecoxib and Rofecoxib): A Case/Non-Case Study From the French Pharmacovigilance Database [Internet]. *PubMed Journals.* [cité 4 mai 2017]. Disponible sur: <https://ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/15517227/>
97. Moore N, Kreft-Jais C, Haramburu F, Noblet C, Andrejak M, Ollagnier M, et al. Reports of hypoglycaemia associated with the use of ACE inhibitors and other drugs: a case/non-case study in the French pharmacovigilance system database. *Br J Clin Pharmacol.* nov 1997;44(5):513-8.
98. Outil statistique de calcul de Khi carre, risque relatif, Odds Ratio et intervalle de confiance [Internet]. [cité 24 juill 2017]. Disponible sur: http://www.aly-abbara.com/utilitaires/statistiques/khi_carre_rr_odds_ratio_ic.html
99. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 mai 2017]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result>
100. Seibel V, Müller HH, Krause W. [Incidence of gynecomastia in dermatology patients]. *Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb.* mai 1998;49(5):382-7.
101. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf.* 2006;29(5):385-96.
102. Hasford J, Goettler M, Munter K-H, Müller-Oerlinghausen B. Physicians' knowledge and attitudes regarding the spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *J Clin Epidemiol.* sept 2002;55(9):945-50.
103. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2009;32(1):19-31.
104. Weber JCP. Epidemiology in the United Kingdom of adverse drug reactions from non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: *Side-Effects of Anti-Inflammatory Drugs* [Internet]. Springer, Dordrecht; 1987 [cité 25 juill 2017]. p. 27-35. (Inflammation and Drug Therapy Series). Disponible sur: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-010-9772-7_2
105. SCDPHA_T_2003_GOEURY_SOPHIE.pdf [Internet]. [cité 14 mai 2017]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2003_GOEURY_SOPHIE.pdf
106. L'ANSM publie son rapport d'activité 2015 - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 29 mars 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-son-rapport-d-activite-2015>
107. Niewoehner CB, Nuttall FQ. Gynecomastia in a hospitalized male population. *Am J Med.* 1 oct 1984;77(4):633-8.
108. Nuttall FQ. Gynecomastia as a physical finding in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 1979;48(2):338-40.
109. Nuttall FQ, Warriar RS, Gannon MC. Gynecomastia and drugs: a critical evaluation of the literature. *Eur J Clin Pharmacol.* mai 2015;71(5):569-78.

110. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men. *Cancer*. juillet 2004;101(1):51-7.
111. Kinsella C, Landfair A, Rottgers SA, Cray JJ, Weidman C, Deleyiannis FW-B, et al. The psychological burden of idiopathic adolescent gynecomastia. *Plast Reconstr Surg*. janv 2012;129(1):1-7.
112. Nuzzi LC, Cerrato FE, Erickson CR, Erikson CR, Webb ML, Rosen H, et al. Psychosocial impact of adolescent gynecomastia: a prospective case-control study. *Plast Reconstr Surg*. avr 2013;131(4):890-6.
113. Storch EA, Lewin AB, Geffken GR, Heidgerken AD, Strawser MS, Baumeister A, et al. Psychosocial Adjustment of Two Boys with Gynecomastia. *J Paediatr Child Health*. mai 2004;40(5-6):331-331.
114. Money J, Lewis V. Homosexual/Heterosexual status in boys at puberty: idiopathic adolescent gynecomastia and congenital virilizing adrenocorticism compared. *Psychoneuroendocrinology*. 1982;7(4):339-46.
115. Bergvall T, Norén GN, Lindquist M. vigiGrade: a tool to identify well-documented individual case reports and highlight systematic data quality issues. *Drug Saf*. janv 2014;37(1):65-77.
116. Couderc LJ, Clauvel JP. HIV-infection-induced gynecomastia. *Ann Intern Med*. août 1987;107(2):257.
117. Piroth L, Grappin M, Petit JM, Buisson M, Duong M, Chavanet P, et al. Incidence of gynecomastia in men infected with HIV and treated with highly active antiretroviral therapy. *Scand J Infect Dis*. 2001;33(7):559-60.
118. Mira JA, Lozano F, Santos J, Ramayo E, Terrón A, Palacios R, et al. Gynaecomastia in HIV-infected men on highly active antiretroviral therapy: association with efavirenz and didanosine treatment. *Antivir Ther*. août 2004;9(4):511-7.
119. Mercié P, Viallard JF, Thiébaud R, Faure I, Rispal P, Leng B, et al. Efavirenz-associated breast hypertrophy in HIV-infection patients. *AIDS Lond Engl*. 5 janv 2001;15(1):126-9.
120. Caso JA, Prieto J de M, Casas E, Sanz J. Gynecomastia without lipodystrophy syndrome in HIV-infected men treated with efavirenz. *AIDS Lond Engl*. 27 juill 2001;15(11):1447-8.
121. Rahim S, Ortiz O, Maslow M, Holzman R. A case-control study of gynecomastia in HIV-1-infected patients receiving HAART. *AIDS Read*. janv 2004;14(1):23-4, 29-32, 35-40.
122. Jover F, Cuadrado JM, Roig P, Rodríguez M, Andreu L, Merino J. Efavirenz-associated gynecomastia: report of five cases and review of the literature. *Breast J*. juin 2004;10(3):244-6.
123. Manfredi R, Calza L, Chiodo F. Efavirenz versus nevirapine in current clinical practice: a prospective, open-label observational study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 15 avr 2004;35(5):492-502.
124. Evans DL, Pantanowitz L, Dezube BJ, Aboulafia DM. Breast enlargement in 13 men who were seropositive for human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 nov 2002;35(9):1113-9.

125. Qazi NA, Morlese JF, King DM, Ahmad RS, Gazzard BG, Nelson MR. True gynaecomastia, another manifestation of immune reconstitution disease? *Int J STD AIDS*. janv 2002;13(1):59-65.
126. Imami N, Antonopoulos C, Hardy GAD, Gazzard B, Gotch 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*. 1 nov 1999;15(17):1499-508.
127. Katano M, Matsuo T, Morisaki T, Naito K, Nagumo F, Kubota E, et al. Increased proliferation of a human breast carcinoma cell line by recombinant interleukin-2. *Cancer Immunol Immunother* CII. sept 1994;39(3):161-6.
128. 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*. juin 1999;6(2):139-47.
129. Brinkman 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 Lond Engl*. 25 sept 1999;354(9184):1112-5.
130. Sikora M, Rae J, Johnson M, Desta Z. Efavirenz directly modulates the oestrogen receptor and induces breast cancer cell growth. *HIV Med*. 1 oct 2010;11(9):603-7.
131. Diaconu IA, Ion DA, Aramă V, Hristea A, Moroti R. Efavirenz' adverse reactions: a possible link between depression and gynecomastia. *BMC Infect Dis*. 2014;14(7):P27.
132. Caminos-Torres R, Ma L, Snyder PJ. Gynecomastia and semen abnormalities induced by spironolactone in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. août 1977;45(2):255-60.
133. Huffman DH, Kampmann JP, Hignite CE, Azarnoff DL. Gynecomastia induced in normal males by spironolactone. *Clin Pharmacol Ther*. oct 1978;24(4):465-73.
134. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2 sept 1999;341(10):709-17.
135. Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C, Charru A, DeVries C, Plouin PF, et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol*. 1 oct 1987;60(10):820-5.
136. Levy J, Burshell A, Marbach M, Aflalo L, Glick SM. Interaction of Spironolactone with Oestradiol Receptors in Cytosol. *J Endocrinol*. 3 janv 1980;84(3):371-9.
137. Rose LI, Underwood RH, Newmark SR, Kisch ES, Williams GH. Pathophysiology of spironolactone-induced gynecomastia. *Ann Intern Med*. oct 1977;87(4):398-403.
138. Loriaux DL. Spironolactone and Endocrine Dysfunction. *Ann Intern Med*. 1 nov 1976;85(5):630.
139. Dixon DW, Barwolf-Gohlke C, Gunnar RM. Comparative efficacy and safety of bumetanide and furosemide in long-term treatment of edema due to congestive heart failure. *J Clin Pharmacol*. déc 1981;21(11-12 Pt 2):680-7.

140. Aiman U, Haseeen MA, Rahman SZ. Gynecomastia: An ADR due to drug interaction. *Indian J Pharmacol.* déc 2009;41(6):286-7.
141. Affes H, Hammami S, Ksouda K, Mnif M, Sahnoun Z, Atheymen R, et al. [Mechanisms of digoxin-induced gynecomastia: a case report and literature review]. *Thérapie.* févr 2012;67(1):63-5.
142. Baos V, Arribas JM. [Digoxin-induced gynecomastia]. *Aten Primaria.* juill 1989;6(6):437-8.
143. Lewinn EB. Gynecomastia during digitalis therapy; report of eight additional cases with liver-function studies. *N Engl J Med.* 19 févr 1953;248(8):316-20.
144. Murkies AL, Wilcox G, Davis SR. Phytoestrogens. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 févr 1998;83(2):297-303.
145. Stoffer SS, Hynes KM, Jiang NS, Ryan RJ. Digoxin and abnormal serum hormone levels. *JAMA.* 24 sept 1973;225(13):1643-4.
146. Burckhardt D. Effect of Digitalis on Urinary Pituitary Gonadotrophin Excretion: A Study in Postmenopausal Women. *Ann Intern Med.* 1 mai 1968;68(5):1069.
147. Rodriguez LAG, Jick H. Risk of gynaecomastia associated with cimetidine, omeprazole, and other antiulcer drugs. *BMJ.* 19 févr 1994;308(6927):503-6.
148. Martin RM, Dunn NR, Freemantle S, Shakir S. The rates of common adverse events reported during treatment with proton pump inhibitors used in general practice in England: cohort studies. *Br J Clin Pharmacol.* 1 oct 2000;50(4):366-72.
149. Carvajal A, Macias D, Gutiérrez A, Ortega S, Sáinz M, Martín Arias LH, et al. Gynaecomastia associated with proton pump inhibitors: a case series from the Spanish Pharmacovigilance System. *Drug Saf.* 2007;30(6):527-31.
150. Carvajal A, Martín Arias LH. Gynecomastia and sexual disorders after the administration of omeprazole. *Am J Gastroenterol.* juin 1995;90(6):1028-9.
151. Santucci L, Farroni F, Fiorucci S, Morelli A. Gynecomastia during omeprazole therapy. *N Engl J Med.* 28 févr 1991;324(9):635.
152. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013 - 3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf [Internet]. [cité 10 mai 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf
153. Satoh T, Munakata H, Fujita K, Itoh S, Itoh S, Kamataki T, et al. Studies on the interactions between drug and estrogen. II. On the inhibitory effect of 29 drugs reported to induce gynecomastia on the oxidation of estradiol at C-2 or C-17. *Biol Pharm Bull.* mai 2003;26(5):695-700.
154. Jabbar A, Khan R, Farrukh SN. Hyperprolactinaemia induced by proton pump inhibitor. *JPA J Pak Med Assoc.* août 2010;60(8):689-90.
155. Corona G, Mannucci E, Fisher AD, Lotti F, Ricca V, Balercia G, et al. Effect of Hyperprolactinemia in Male Patients Consulting for Sexual Dysfunction. *J Sex Med.* 1 sept 2007;4(5):1485-93.

156. Beck P, Wysowski DK, Downey W, Butler-Jones D. Statin use and the risk of breast cancer. *J Clin Epidemiol.* mars 2003;56(3):280-5.
157. Ramipril/statins. *React Wkly.* 1 oct 2012;1422(1):42-42.
158. Oteri A, Catania MA, Travaglini R, Russo A, Giustini SE, Caputi AP, et al. Gynecomastia possibly induced by rosuvastatin. *Pharmacotherapy.* avr 2008;28(4):549-51.
159. Hammons KB, Edwards RF, Rice WY. Golf-inhibiting gynecomastia associated with atorvastatin therapy. *Pharmacotherapy.* août 2006;26(8):1165-8.
160. Aerts J, Karmochkine M, Raguin G. [Gynecomastia due to pravastatin]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 17 avr 1999;28(15):787.
161. Roberto G, Biagi C, Montanaro N, Koci A, Moretti U, Motola D. Statin-associated gynecomastia: evidence coming from the Italian spontaneous ADR reporting database and literature. *Eur J Clin Pharmacol.* juin 2012;68(6):1007-11.
162. Corona G, Boddi V, Balercia G, Rastrelli G, De Vita G, Sforza A, et al. The Effect of Statin Therapy on Testosterone Levels in Subjects Consulting for Erectile Dysfunction. *J Sex Med.* avril 2010;7(4pt1):1547-56.
163. Klinefelter GR, Laskey JW, Amann RP. Statin drugs markedly inhibit testosterone production by rat Leydig cells in vitro: Implications for men. *Reprod Toxicol.* juin 2014;45:52-8.
164. Szarfman A, Tonning JM, Levine JG, Doraiswamy PM. Atypical antipsychotics and pituitary tumors: a pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy.* juin 2006;26(6):748-58.
165. Paparrigopoulos T, Liappas J, Tzavellas E, Mourikis I, Soldatos C. Amisulpride-induced hyperprolactinemia is reversible following discontinuation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 30 janv 2007;31(1):92-6.
166. Novick D, Ascher-Svanum H, Haro JM, Bertsch J, Takahashi M. Schizophrenia Outpatient Health Outcomes study: twelve-month findings. *Pragmatic Obs Res.* 6 juin 2012;3:27-40.
167. Petty RG. Prolactin and antipsychotic medications: mechanism of action. *Schizophr Res.* 1 mars 1999;35, Supplement 1:S67-73.
168. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. *Psychoneuroendocrinology.* avril 2003;28, Supplement 2:55-68.
169. Dickson RA, Glazer WM. Neuroleptic-induced hyperprolactinemia. *Schizophr Res.* 1 mars 1999;35, Supplement 1:S75-86.
170. Champion MC, Hartnett M, Yen M. Domperidone, a new dopamine antagonist. *CMAJ Can Med Assoc J.* 1 sept 1986;135(5):457-61.
171. Reddymasu SC, Soykan I, McCallum RW. Domperidone: Review of Pharmacology and Clinical Applications in Gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* sept 2007;102(9):2036-45.
172. Demir AM, Kuloglu Z, Berberoglu M, Kansu A. Euprolactinemic galactorrhea secondary to domperidone treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28(7-8):955-956.

173. Chang S-Y, Fancher RM, Zhang H, Gan J. Mechanism-based inhibition of human cytochrome P4503A4 by domperidone. *Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst.* févr 2010;40(2):138-45.
174. Satoh T, Tomikawa Y, Takanashi K, Itoh S, Itoh S, Yoshizawa I. Studies on the interactions between drugs and estrogen. III. Inhibitory effects of 29 drugs reported to induce gynecomastia on the glucuronidation of estradiol. *Biol Pharm Bull.* nov 2004;27(11):1844-9.
175. Cornes PGS, Hole AC. Amlodipine gynaecomastia. *The Breast.* décembre 2001;10(6):544-5.
176. Komine N, Takeda Y, Nakamata T. Amlodipine-induced gynecomastia in two patients on long-term hemodialysis therapy. *Clin Exp Nephrol.* 1 mars 2003;7(1):0085-6.
177. Tanner LA, Bosco LA. Gynecomastia associated with calcium channel blocker therapy. *Arch Intern Med.* févr 1988;148(2):379-80.
178. Veldhuis JD, Borges JL, Drake CR, Rogol AD, Kaiser DL, Thorner MO. Divergent influences of the structurally dissimilar calcium entry blockers, diltiazem and verapamil, on thyrotropin- and gonadotropin-releasing hormone-stimulated anterior pituitary hormone secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 1985;60(1):144-9.
179. Otto C, Richter WO. Unilateral gynecomastia induced by treatment with diltiazem. *Arch Intern Med.* 14 févr 1994;154(3):351.
180. Boyd IW. Adverse Drug Reactions Advisory Committee. Gynaecomastia in association with calcium antagonists. *Med J Aust.* 5 sept 1994;161(5):328.
181. Hong SK, Min GE, Ha SB, Doo SH, Kang MY, Park HJ, et al. Effect of the dual 5 α -reductase inhibitor, dutasteride, on serum testosterone and body mass index in men with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* avril 2010;105(7):970-4.
182. Barral Tafalla D, Maluf Saladín S, Kreis Esmendi G, Farré Albaladejo M. [Gynecomastia and dutasteride]. *Med Clin (Barc).* 27 oct 2007;129(15):597; author reply 597.
183. Gynecomastia and Breast Cancer during Finasteride Therapy — NEJM [Internet]. [cité 8 avr 2017]. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199609123351116#t=article>
184. Staiman VR, Lowe FC. Tamoxifen for flutamide/finasteride-induced gynecomastia. *Urology.* décembre 1997;50(6):929-33.
185. Volpi R, Boni S, Chiodera P, Coiro V, Maccarini PA. Finasteride-Induced Gynecomastia in a 62-Year-Old Man. *Am J Med Sci.* 1 juin 1995;309(6):322-5.
186. Ferrando J, Grimalt R, Alsina M, Bulla F, Manasievska E. Unilateral Gynecomastia Induced by Treatment With 1 mg of Oral Finasteride. *Arch Dermatol.* 1 avr 2002;138(4):543-4.
187. Wilton L, Pearce G, Edet E, Freemantle S, Stephens M d. b., Mann R d. The safety of finasteride used in benign prostatic hypertrophy: a non-interventional observational cohort study in 14 772 patients. *Br J Urol.* 1 sept 1996;78(3):379-84.
188. Uygur MC, Arık Aİ, Altuğ U, Erol D. Effects of the 5 α -Reductase Inhibitor Finasteride on Serum Levels of Gonadal, Adrenal, and Hypophyseal Hormones and its Clinical Significance: A Prospective Clinical Study. *Steroids.* avril 1998;63(4):208-13.

189. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD001423.
190. Van Gorp V, Danschutter D, Huyghens L, Hachimi-Idrissi S, Sarkozy A, Chierchia GB, et al. Monitoring the safety of antiepileptic medication in a child with Brugada syndrome. *Int J Cardiol.* 19 nov 2010;145(2):e64-67.
191. Málaga I, Sanmarti FX. Two cases of painful gynecomastia and lower extremity pain in association with pregabalin therapy. *Epilepsia.* sept 2006;47(9):1576-9.
192. Zyllicz Z, Mudde AH. Painful Gynecomastia. *J Pain Symptom Manage.* 1 juill 2000;20(1):2-3.
193. Rossi L, Bonuccelli U, Marcacci G, Bindi A, Scisciolo GD, Arena R. Gynecomastia in epileptics treated with phenobarbital, phenytoin and fluoresone: Two case reports. *Ital J Neurol Sci.* 1 juin 1983;4(2):207-10.
194. Monson JP, Scott DF. Gynaecomastia induced by phenytoin in men with epilepsy. *Br Med J Clin Res Ed.* 7 mars 1987;294(6572):612.
195. Dana-Haeri J, Oxley J, Richens A. Reduction of free testosterone by antiepileptic drugs. *Br Med J Clin Res Ed.* 9 janv 1982;284(6309):85-6.
196. Toone BK, Wheeler M, Nanjee M, Fenwick P, Grant R. Sex hormones, sexual activity and plasma anticonvulsant levels in male epileptics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* sept 1983;46(9):824-6.
197. Autorino R, Perdonà S, D'Armiento M, De Sio M, Damiano R, Cosentino L, et al. Gynecomastia in patients with prostate cancer: update on treatment options. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 24 janv 2006;9(2):109-14.
198. Harle LK, Maggio M, Shahani S, Braga-Basaria M, Basaria S. Endocrine complications of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *Clin Adv Hematol Oncol HO.* sept 2006;4(9):687-96.
199. Thompson CA, Shanafelt TD, Loprinzi CL. Andropause: Symptom Management for Prostate Cancer Patients Treated With Hormonal Ablation. *The Oncologist.* 10 janv 2003;8(5):474-87.
200. Sieber PR. Treatment of bicalutamide-induced breast events. *Expert Rev Anticancer Ther.* 1 déc 2007;7(12):1773-9.
201. Ren GS, Julien JP, Raoust I. Cyproterone-induced large gynaecomastia. *The Breast.* 1 oct 1997;6(5):306.
202. Di Lorenzo G, Perdonà S, De Placido S, D'Armiento M, Gallo A, Damiano R, et al. Gynecomastia and breast pain induced by adjuvant therapy with bicalutamide after radical prostatectomy in patients with prostate cancer: the role of tamoxifen and radiotherapy. *J Urol.* déc 2005;174(6):2197-203.
203. Gillatt D. Antiandrogen treatments in locally advanced prostate cancer: are they all the same? *J Cancer Res Clin Oncol.* août 2006;132 Suppl 1:S17-26.
204. Mahler C, Denis L. Clinical profile of a new non-steroidal antiandrogen. *J Steroid Biochem Mol Biol.* décembre 1990;37(6):921-4.

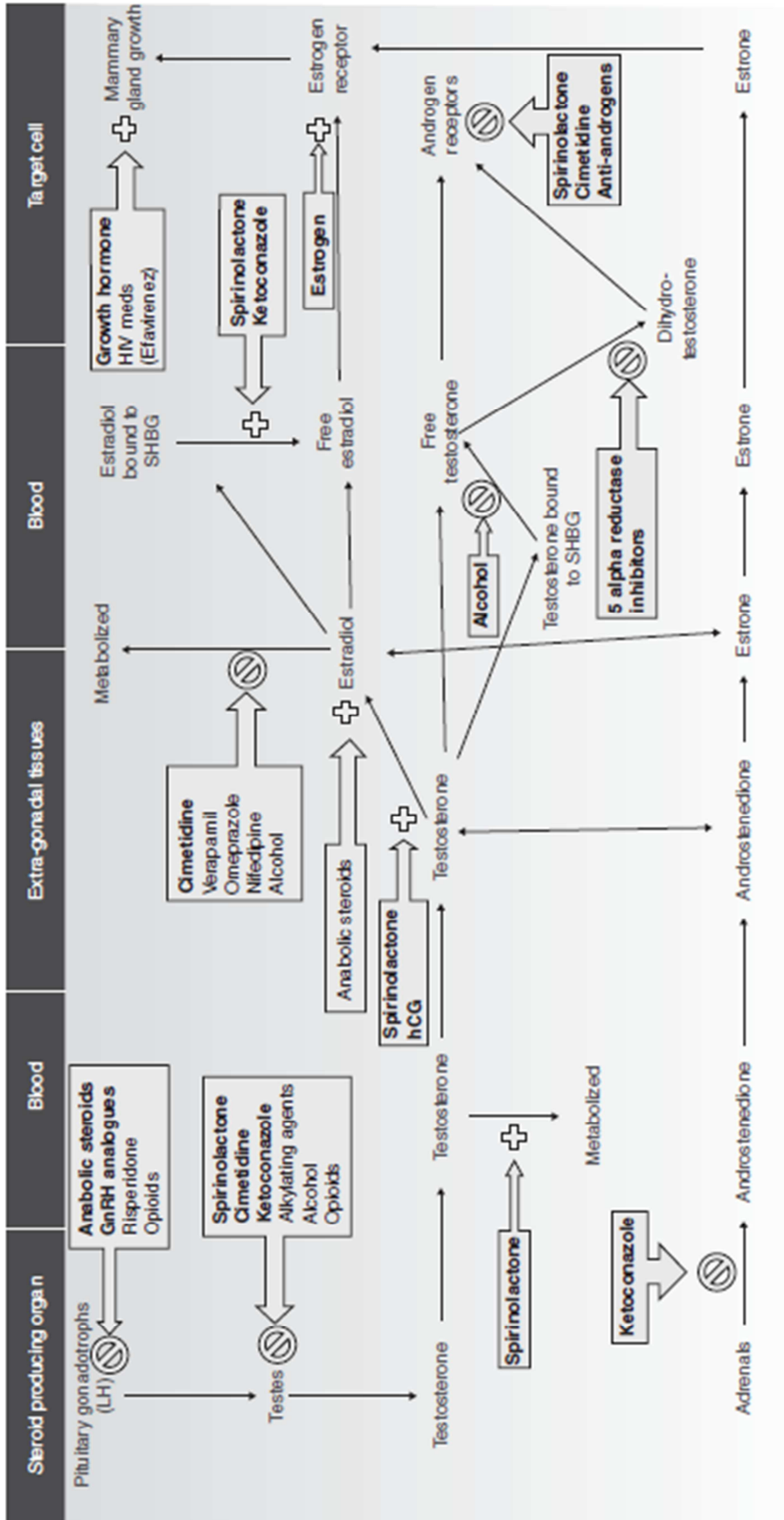
205. Markusse HM, Meyboom RH. Gynaecomastia associated with captopril. *Br Med J Clin Res Ed.* 30 avr 1988;296(6631):1262-3.
206. Nakamura Y, Yoshimoto K, Saima S. Gynaecomastia induced by angiotensin converting enzyme inhibitor. *BMJ.* 24 févr 1990;300(6723):541.
207. Bowman JD, Kim H, Bustamante JJ. Drug-Induced Gynecomastia. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 1 déc 2012;32(12):1123-40.
208. Rosa M Raymond E de la, Hennessey M James V. Hypogonadism and methadone: hypothalamic hypogonadism after long-term use of high-dose methadone. *Endocr Pract.* 1 janv 1996;2(1):4-7.
209. Cicero TJ, Bell RD, Wiest WG, Allison JH, Polakoski K, Robins E. Function of the Male Sex Organs in Heroin and Methadone Users. *N Engl J Med.* avril 1975;292(17):882-7.
210. Thomas BL. Letter: Methadone-associated gynecomastia. *N Engl J Med.* 15 janv 1976;294(3):169.
211. Phillips GB. The variability of the serum estradiol level in men: effect of stress (college examinations) 9 cigarette smoking, and coffee drinking on the serum sex hormone and other hormone levels. *Steroids.* mars 1992;57(3):135-41.
212. Ustun I, Rifaioglu EN, Sen BB, Inam MU, Gokce C. Gynecomastia: a rare complication of isotretinoin? *Cutan Ocul Toxicol.* 1 mars 2013;32(1):93-4.
213. Zeller A. [Gynecomastia in a young man with acne]. *Praxis.* 23 nov 2000;89(47):1967-9.
214. Unilaterale-gynaecomastie-als-bijwerking-van-isotretinoïne-MJ-Inklaar_NTvDV-2016-06.pdf [Internet]. [cité 16 avr 2017]. Disponible sur: http://www.nvdv.nl/wp-content/uploads/2017/02/Unilaterale-gynaecomastie-als-bijwerking-van-isotretino%C3%AFne-MJ-Inklaar_NTvDV-2016-06.pdf
215. Flückiger R. [A case from practice (256). 1. Right-sided gynecomastia possibly drug-induced (Roaccutan). 2. Status following excision and covering of a B-cell non-Hodgkin lymphoma of the skull. 3. Lumbar irritation syndrome of unclear origin]. *Schweiz Rundsch Med Prax Rev Suisse Med Prax.* 3 nov 1992;81(45):1370-2.
216. Karadag AS, Ertugrul DT, Tatal E, Akin KO. Isotretinoin influences pituitary hormone levels in acne patients. *Acta Derm Venereol.* janv 2011;91(1):31-4.
217. Palatsi R, Ruokonen A, Oikarinen A. Isotretinoin, tetracycline and circulating hormones in acne. *Acta Derm Venereol.* sept 1997;77(5):394-6.
218. Bera F, Jonville-Bera AP, Doustin P, Autret E. [Impotence and gynecomastia secondary to hyperprolactinemia induced by ranitidine]. *Thérapie.* août 1994;49(4):361-2.
219. Bhatia MS, Gautam P, Saha R. Ranitidine-Induced Gynecomastia. *Int J Health Sci Res IJHSR.* 2015;5(9):628-30.
220. García Rodríguez LA, Jick H. Risk of gynecomastia associated with cimetidine, omeprazole, and other antiulcer drugs. *BMJ.* 19 févr 1994;308(6927):503-6.
221. F B, Ap J-B, P D, E A. [Impotence and gynecomastia secondary to hyperprolactinemia induced by ranitidine]. *Thérapie.* 1994;49(4):361-2.

222. Vance MA, Smith JA. Endocrine and clinical effects of leuprolide in prostatic cancer. *Clin Pharmacol Ther.* 1 sept 1984;36(3):350-4.
223. Kim KS, Park JM, Kim TH, Park JS, Yim HE, Shin H-J, et al. Thalidomide Associated Gynecomastia in a Patient with Malignant Histiocytosis: A Case Report. *J Breast Dis.* 19 nov 2013;1(1):42-4.
224. Ya M, A S, A T. Thalidomide-associated gynecomasty in a patient with multiple myeloma. *Hematol J Off J Eur Haematol Assoc.* 2003;4(5):372-372.
225. Shioiri T, Kita N, Takahashi S. Two cases of alprazolam-induced hyperprolactinemia in patients with panic disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 1 juin 1996;11(2):149-52.
226. Weydt P, Schönfeldt-Lecuona CJ, Gahr M, Connemann BJ. Hypogonadism and Gynecomastia with Duloxetine. *Pharmacopsychiatry.* mars 2011;44(02):77-77.
227. de Boissieu P, Kanagaratnam L, Abou Taam M, Roux M-P, Dramé M, Trenque T. Notoriety bias in a database of spontaneous reports: the example of osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate therapy in the French national pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* sept 2014;23(9):989-92.
228. Deepinder F, Braunstein GD. Drug-induced gynecomastia: an evidence-based review. *Expert Opin Drug Saf.* sept 2012;11(5):779-95.

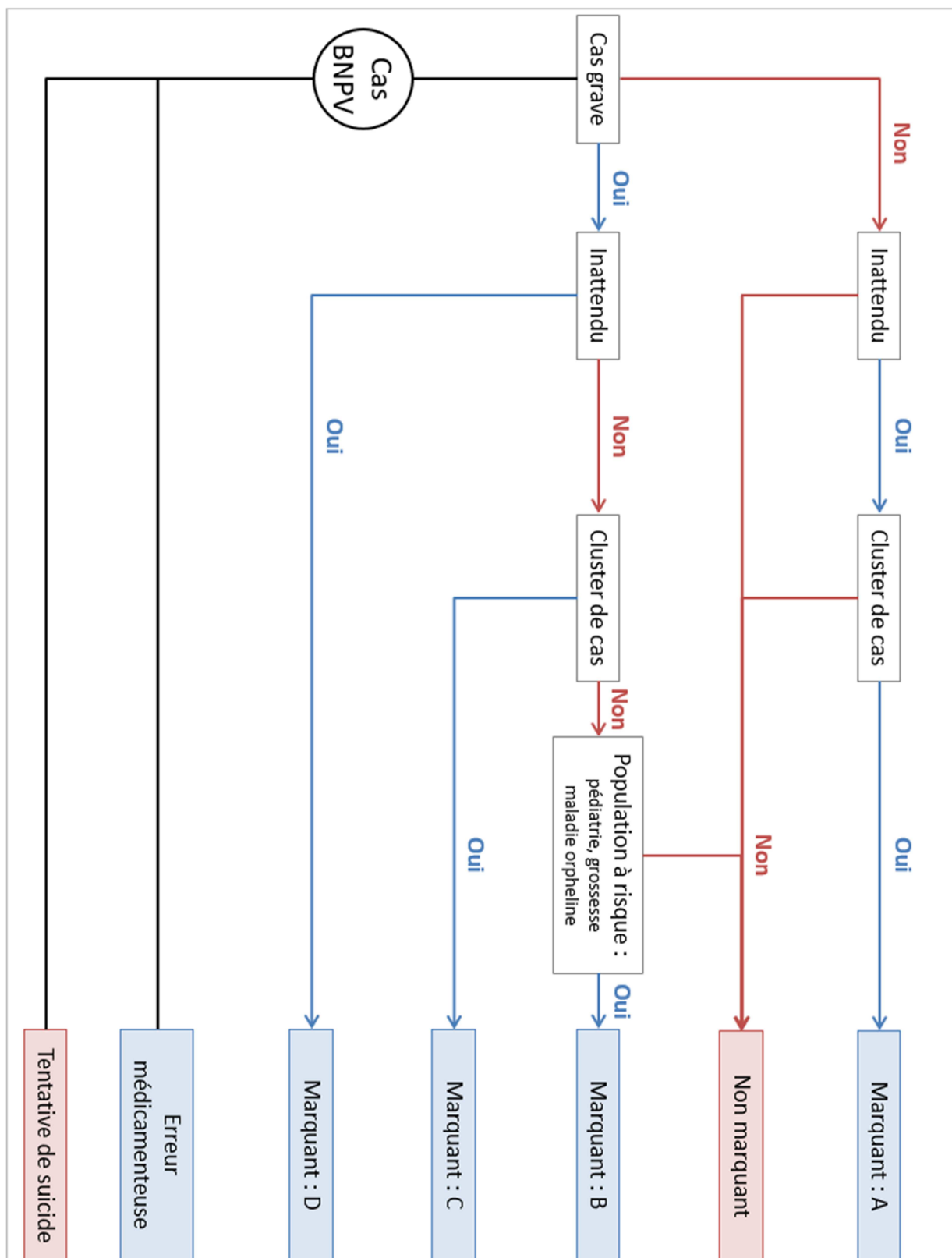
ANNEXES

Annexe 1 : Mécanismes physiopathologiques (non exhaustif) des gynécomasties induites par les médicaments (231).....	85
Annexe 2 : Logigramme du processus de sélection des cas marquants.....	87
Annexe 3 : Formulaire Cerfa N° 10011*05 à destination des professionnels de santé.....	89
Annexe 4 : Formulaire Cerfa N° 15031*02 à destination des patients.....	91
Annexe 5 : Le score chronologique de la méthode d'imputabilité française.....	93
Annexe 6 : Le score sémiologique de la méthode d'imputabilité française.....	95
Annexe 7 : Le score d'imputabilité intrinsèque de la méthode d'imputabilité française.....	97
Annexe 8 : Synopsis de l'étude	99

Annexe 1 : Mécanismes physiopathologiques (non exhaustif) des gynécomasties induites par les médicaments (228)



Annexe 2 : Logigramme du processus de sélection des cas marquants



Annexe 3 : Formulaire Cerfa N° 10011*05 à destination des professionnels de santé



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

**DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE
SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DU À UN MÉDICAMENT OU
PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150 du
Code de la Santé Publique**

Imprimer le formulaire
Réaliser le formulaire
Transmettre

N° 10011-05

Les informations mentionnées servent, dans le cadre de la surveillance, d'indicateurs de compatibilité et de sécurité des médicaments. Elles sont destinées à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Conformément aux articles 34 et 36 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux bases, la CNRS veille à assurer la confidentialité des données. Les données sont collectées, traitées, diffusées et mises à disposition de la communauté scientifique. Les données sont collectées, traitées, diffusées et mises à disposition de la communauté scientifique. Les données sont collectées, traitées, diffusées et mises à disposition de la communauté scientifique.

DESIGNATION A ACCÉSSER AU
CERFA POUR VOUS IDENTIFIER
Saisir les deux chiffres du département (ex : 75)
N° 10011-05

Patient traité Non (3 personnes au maximum) <input type="checkbox"/> Patients (personnes traitées) <input type="checkbox"/> Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M Poids <input type="checkbox"/> Kg <input type="checkbox"/> g <input type="checkbox"/> Talle <input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/> cm <input type="checkbox"/>	Date de Naissance jour mois année Ou Age <input type="checkbox"/> ans <input type="checkbox"/> ans <input type="checkbox"/> ans Si la déclaration concerne un nouveau-né, les renseignements sur les parents : <input type="checkbox"/> par le nourricier <input type="checkbox"/> par l'établissement <input type="checkbox"/> par le père durant la grossesse (ou du <input type="checkbox"/> (prénatal) et/ou du <input type="checkbox"/> (postnatal) <input type="checkbox"/> par le père <input type="checkbox"/> par la mère <input type="checkbox"/> par le père	Identification du professionnel de santé et coordonnées (code postal)
---	--	---

Antécédents du patient / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable

Médicament	Voie d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication (Préciser si T.U. ou R.T.U. le cas échéant)
1	▼				
2	▼				
3	▼				
4	▼				
5	▼				
6	▼				

En cas d'administration de médicaments (biologiques) par exemple emboîtement dans du sang ou vaccin, indiquer leurs numéros de lot

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré Pharmacie qui a délivré le produit

En cas d'administration associée de produits sanguins labiles Préciser leurs dénominations ainsi que leurs numéros de lot

Déclaration émanant de : oui non

Effet Début de la survenue <input type="checkbox"/> Date de survenue <input type="checkbox"/> jour mois année <input type="checkbox"/> Durée de l'effet <input type="checkbox"/> ans <input type="checkbox"/>	Gravité <input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Invalidité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Accidents ou malformation congénitale <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	Evolution <input type="checkbox"/> Guérison <input type="checkbox"/> Sans séquelle avec séquelles en cours <input type="checkbox"/> Sujet non encore réévalué <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> DS à l'effet <input type="checkbox"/> Impact l'effet a pu contribuer sans rapport avec l'effet <input type="checkbox"/> Inconnue
--	--	--

Description de l'effet indésirable

Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, par exemple :

- après la survenue de l'effet indésirable, 2 ou plusieurs médicaments ont été arrêtés (préciser lesquels)
- s'il y a eu disparition de l'effet après arrêt ou (ou des) médicament(s) (préciser lesquels) avec l'évolution de l'effet indésirable après réintroduction.
- si un ou plusieurs médicaments ont été réintroduits (préciser lesquels) avec l'évolution de l'effet indésirable après réintroduction.

Joindre une copie des plâtres médicaux disponibles (résultats d'examen biologique, comptes rendus d'exploration etc...)

Les cas échéant, préciser les conditions de survenue de l'effet indésirable (cond. hors normales d'utilisation, erreur médicamenteuse, surdosage, mésusage, abus, effet indésirable lié à une exposition professionnelle).

Les 31 Centres régionaux de pharmacovigilance sont à votre disposition pour toutes informations complémentaires sur le médicament, ses effets indésirables, son utilisation et son bon usage.

Annexe 5 : Le score chronologique de la méthode d'imputabilité française

Il comprend les trois critères suivants (Figure 27) :

- Délai d'apparition de l'effet indésirable par rapport à la prise du médicament (très suggestif, compatible ou incompatible) ;
- Evolution après l'arrêt du médicament suspect (suggestive, non concluante ou non suggestive) ;
- Réapparition ou non de l'effet indésirable en cas de ré-administration du médicament suspect (récidive de l'événement, ré-administration non faite ou non évaluable ou absence de récurrence de l'événement)

ADMINISTRATION DU MEDICAMENT	Délai d'apparition de l'effet						
	<i>Très suggestif</i>		<i>Compatible</i>		<i>Incompatible</i>		
Evolution à l'arrêt du médicament	Ré-administration du médicament						
	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)	
« suggestive » : régression de l'événement coïncidant bien avec cet arrêt	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
« non concluante » Régression paraissant au contraire plutôt spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles, ou évolution inconnue, ou recul insuffisant ou lésions de type irréversibles (ou médicament non arrêté)	C3	C2	C1	C3	C1	C1	
« non suggestive » : absence de régression d'un événement de type réversible (ou régression complète malgré la poursuite du médicament)	C1	C1	C1	C1	C1	C1	

Figure 27 : Table de décision combinant les critères chronologiques de la méthode française d'imputabilité (inspiré de (81))

La combinaison de ces trois critères permet d'obtenir un score chronologique avec quatre résultats possibles :

- C0 : paraissant exclure le rôle du médicament
- C1 : douteuse
- C2 : plausible
- C3 : vraisemblable

Annexe 6 : Le score sémiologique de la méthode d'imputabilité française

Il comprend les quatre critères suivants (Figure 28) :

- La présence ou non, d'autre(s) cause(s), non médicamenteuse(s), à la survenue de l'effet indésirable ;
- L'existence d'un tableau clinique ou biologique « caractéristique » de l'effet indésirable avec le médicament suspect ;
- L'existence de facteur(s) favorisant la survenue de cet effet indésirable ;
- Les résultats de tests spécifiques fiables en faveur de la responsabilité du médicament dans la survenue de l'effet indésirable.

SEMILOGIE CLINIQUE OU PARACLINIQUE	Evocatrice* du rôle de ce médicament ET/OU facteur favorisant bien validé du couple effet indésirable/ médicament			Autres éventualités sémiologiques		
AUTRE(S) CAUSE(S) NON MÉDICAMENTEUSE(S)	Examen complémentaire spécifique fiable (L)					
	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
Absente (après bilan approprié)	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Possible (non recherchée ou présente)	S3	S2	S1	S3	S1	S1

Figure 28 : Table de décision combinant les critères sémiologiques de la méthode française d'imputabilité (inspiré de (81))

La combinaison de ces critères permet d'obtenir un score sémiologique avec trois résultats possibles :

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

Annexe 7 : Le score d'imputabilité intrinsèque de la méthode d'imputabilité française

La combinaison des scores chronologique et sémiologique, au moyen d'une table de décision (figure 29), permet d'obtenir le score d'imputabilité intrinsèque à cinq degrés :

- I0 : imputabilité intrinsèque paraissant exclue
- I1 : douteux
- I2 : plausible
- I3 : vraisemblable
- I4 : très vraisemblable

Chronologie	Sémiologie		
	S ₁	S ₂	S ₃
C ₀	I ₀	I ₀	I ₀
C ₁	I ₁	I ₁	I ₂
C ₂	I ₁	I ₂	I ₃
C ₃	I ₃	I ₃	I ₄

Figure 29 : Table de décision de l'imputabilité intrinsèque (81)

Annexe 8 : Synopsis de l'étude

TITRE	Gynécomasties médicamenteuses
CRPV CONCERNE	Amiens
BUT DU TRAVAIL	Thèse/Publication
RESPONSABLE DE L'ETUDE	Dr V. Gras, Dr J. Moragny
PERSONNES IMPLIQUEES	M LLOPIS Benoît (interne en pharmacie)
DATE DE LA REQUETE	Novembre 2016
TYPE(S) D'EFFET INDESIRABLE	Gynécomastie
MEDICAMENTS	Tous
JUSTIFICATION / CONTEXTE	La gynécomastie est une pathologie dont près d'un quart des cas est d'origine médicamenteuse. Relativement peu d'études sont disponibles sur les médicaments plus fréquemment impliqués dans cette pathologie. Les publications sont anciennes.
TYPE D'ETUDE	Etude cas/non-cas sur la BNPV.
OBJECTIF PRINCIPAL	Identifier les médicaments les plus fréquemment en cause dans la survenue d'une gynécomastie.
OBJECTIFS SECONDAIRES	
CHAMPS INVESTIGUES	Age, sexe, antécédents, médicaments suspects, évolution, autres EI associés
PERIODE INVESTIGUEE	Cas saisie dans la BNPV du 01/01/2008 au 31/12/2015
CRITERES D'INCLUSION DES CAS	Terme MedDRA 19.1, PT : gynécomastie (10018800), accroissement mammaire (10006242), affection du sein chez l'homme (10006230) et affection mammaire chez la femme (10006229)
CRITERES DE NON-INCLUSION DES CAS	Diagnostic de gynécomastie non retenu.
RETOMBEES ATTENDUES	Identification des médicaments les plus souvent impliqués.

LLOPIS Benoît

**LES GYNÉCOMASTIES MÉDICAMENTEUSES : ÉTUDE « CAS/NON-CAS » DANS
LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE**

**MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE ET DES
COLLECTIVITÉS**

tenant lieu de

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNES

06 octobre 2017

MOTS CLÉS :

Gynécomastie, pharmacovigilance, étude « cas/non-cas »

RÉSUMÉ

La gynécomastie est un effet indésirable pouvant être associé à la prise de certains médicaments. Quelles sont les principales classes pharmacologiques impliquées ? Sont-elles toutes décrites dans la littérature ? Quels sont les mécanismes d'action ? Est-ce que les RCP des produits notifient bien ce type d'effet ?

Voilà la problématique à laquelle nous avons essayé de répondre au travers d'une étude de disproportionnalité de type « cas/non-cas » dans la Base Nationale de Pharmacovigilance.

Notre étude a mis en évidence une disproportionnalité significative avec le risque de gynécomastie pour 54 DCI appartenant à une dizaine de classes pharmacologiques différentes. Les plus fréquemment impliquées sont : les anti-rétroviraux, les diurétiques (SPIRONOLACTONE), les IPP, les neuroleptiques, les inhibiteurs de la 5 α réductase...

La plupart de ces molécules sont décrites dans la littérature pour donner ce type d'effet avec un mécanisme physiopathologique avéré ou supposé.

Cet effet indésirable est majoritairement mentionné dans les RCP des médicaments induisant des gynécomasties sauf pour certaines classes dont les INTI.

Les études « cas/non-cas » permettent d'émettre « un signal » de pharmacovigilance mais présentent un certain nombre de biais et de limites pouvant rendre l'interprétation des résultats parfois délicate. Elles doivent être complétées par des études plus robustes sur le plan méthodologique afin de confirmer ou non ce signal.

JURY :

Président : Madame le Docteur Sophie LIABEUF

**Membres : Madame le Docteur Céline GONZALEZ
Madame le Docteur Valérie GRAS (Directeur)
Monsieur le Docteur Nicolas SIMON**