



Revue Médicale Suisse

Evaluation et prise en charge d'une gynécomastie

Auteur : P. Meyer

Numéro : 3198

Sujet: Endocrinologie

Une gynécomastie est une prolifération bénigne de la glande mammaire de l'homme qui résulte d'un déséquilibre entre les androgènes et les œstrogènes. Elle doit être distinguée de la lipomastie et du carcinome mammaire. La gynécomastie est soit physiologique à différents stades de la vie (naissance, adolescence, sénescence), soit secondaire à la prise de médicaments ou à des maladies entraînant une baisse des androgènes ou une élévation des œstrogènes. En l'absence de cause évidente, le bilan associe une évaluation des fonctions rénale, hépatique et thyroïdienne ainsi qu'un dosage de l'hormone lutéinisante (LH), de la b-hCG (human chorionic gonadotrophin-b), de l'estradiol et de la testostérone totale. Ce bilan est toutefois souvent normal et le diagnostic de gynécomastie idiopathique est retenu. Dans les cas de gynécomastie récente, un traitement de tamoxifène durant trois mois peut s'avérer utile.

introduction et rappel physiologique

Une gynécomastie est une prolifération bénigne de la glande mammaire de l'homme qui résulte d'une augmentation du rapport entre l'action des œstrogènes et des androgènes.

Chez l'homme, la testostérone est produite à 95% par les cellules de Leydig testiculaires, le reste étant directement synthétisé par le cortex surrénalien. La majorité de la testostérone circule sous forme liée (forte affinité) à la SHBG (sex hormone binding globulin) et à l'albumine (faible affinité). La testostérone libre, biologiquement active, représente moins de 5% de la testostérone circulante. Dans les tissus périphériques, la testostérone et l'androstènedione (androgène d'origine surrénalienne) peuvent être converties en œstrogènes (estradiol, estrone) grâce à l'enzyme aromatasase retrouvée en particulier dans le tissu adipeux. La production d'œstrogènes chez l'homme résulte donc essentiellement de cette conversion périphérique à partir des androgènes et, dans une moindre mesure (15%), d'une production d'estradiol directement par les testicules. L'estradiol circule également sous une forme majoritairement liée à la SHBG avec une faible fraction libre active. A noter cependant que l'affinité de l'estradiol pour la SHBG est plus faible que celle de la testostérone.

gynécomasties physiologiques¹⁻³

Une gynécomastie se rencontre fréquemment chez le petit enfant, l'adolescent et l'homme âgé. En effet, 60-90% des nouveau-nés ont une gynécomastie transitoire secondaire à l'augmentation, dans la circulation fœtale, des œstrogènes produits par le placenta. Plus tard, 50-70% des adolescents vont présenter une gynécomastie (pic maximal à l'âge de 13-14 ans) dont le mécanisme est incertain : production retardée de testostérone par rapport à celle des œstrogènes au début de la puberté, augmentation transitoire de l'activité de l'aromatasase et/ou sensibilité augmentée aux œstrogènes. La gynécomastie de la puberté régresse généralement de manière spontanée entre six mois et deux ans, mais sa persistance après dix-sept ans, de l'ordre de 10%, représente une cause fréquente de gynécomastie chez l'homme adulte. Le troisième pic d'apparition d'une gynécomastie concerne les hommes d'âge mûr (~50% des hommes > 50 ans) et sa fréquence augmente avec l'âge. Son origine est multifactorielle. On assiste en effet au fil des ans à une augmentation de la masse grasse au dépend de la masse maigre. Or, le tissu adipeux est un site actif d'aromatisation des androgènes en œstrogènes. Par ailleurs, on note une diminution de la production testiculaire de testostérone au cours du temps et une augmentation du taux de SHBG qui va réduire d'autant plus la fraction libre, biologiquement active, de la testostérone.

gynécomasties non physiologiques¹⁻³

De multiples situations pathologiques sont susceptibles de créer un déséquilibre entre l'action des

œstrogènes et des androgènes et, de ce fait, d'entraîner une gynécomastie (tableau 1). On peut globalement les classer comme suit.

Tableau 1. Etiologies des gynécomasties	
Gynécomasties physiologiques	Prévalence
Gynécomasties	
• Du nouveau-né	60-90%
• De l'adolescent	50-70%
• De l'homme âgé (> 50 ans)	> 50%
Gynécomasties non physiologiques	Fréquence
Idiopathique	25%
Gynécomastie de la puberté persistante	25%
Médicaments	25%
Cirrhose/malnutrition	8%
Hypogonadisme	
• Primaire (infection, traumatisme, chirurgie, radiothérapie, cause toxique ou génétique...)	8%
• Secondaire (pathologies hypothalamo-hypophysaires, hyperprolactinémie, radiothérapie, cause génétique...)	2%
Tumeurs	
• Testiculaires (tumeurs germinales, des cellules de Leydig ou des cellules de Sertoli)	3%
• Surrénales (carcinomes)	Rare
• Autres (poumons, foie...)	Rare
Hyperthyroïdie	1-2%
Insuffisance rénale chronique	1%
Autres	
• Défauts enzymatiques de la production de testostérone	Rare
• Syndrome d'insensibilité aux androgènes	
• Hermaphrodisme vrai	
• Activité de l'aromatase augmentée	

Pathologies à taux d'androgènes bas

On distingue l'hypogonadisme primaire (hypergonadotrope ou périphérique) dont les causes sont multiples et l'hypogonadisme secondaire (hypogonadotrope ou central) séquellaire à des pathologies hypothalamo-hypophysaires ou à une hyperprolactinémie. A noter que celle-ci cause une gynécomastie par l'effet inhibiteur qu'elle exerce sur les gonadotrophines (hormone folliculo-stimulante FSH ; hormone lutéinisante LH) et non par un effet direct sur la glande mammaire.

Pathologies à taux d'œstrogènes élevé

Les tumeurs germinales sont les néoplasies testiculaires les plus fréquentes et sécrètent de l'hCG (human chorionic gonadotrophin). Près de 5% des sujets présentent une gynécomastie au moment du diagnostic. Celle-ci est due à une activité de l'aromatase tumorale augmentée et à une stimulation directe par l'hCG de la production d'estradiol par les cellules de Leydig. De l'hCG ectopique peut également être produite par diverses tumeurs (pulmonaires, rénales, hépatiques, gastriques) et induire une gynécomastie par un mécanisme identique.

Les tumeurs des cellules de Leydig produisent aussi des œstrogènes et ont une activité de l'aromatase élevée, que l'on retrouve également dans les tumeurs des cellules de Sertoli. D'autre part, des tumeurs surrénaliennes, souvent malignes, peuvent produire directement des œstrogènes ou des précurseurs (déhydroépiandrostérone DHEA, androstènedione) qui seront aromatisés en périphérie. Finalement, toute situation où l'activité de l'aromatase est augmentée (hyperthyroïdie, obésité...) peut entraîner une élévation des œstrogènes.

Pathologies à taux de SHBG élevé

L'élévation de la SHBG va augmenter la fraction liée de la testostérone et, par conséquent, diminuer le taux de testostérone libre active de façon plus importante que pour les œstrogènes dont l'affinité pour la SHBG est moindre. On retrouve ce mécanisme en cas d'hyperthyroïdie ou de cirrhose hépatique notamment.

Autres pathologies

Une gynécomastie peut se rencontrer en cas d'insuffisance rénale (mécanisme multifactoriel dont un hypogonadisme par dysfonction des cellules de Leydig) ou encore de cirrhose hépatique par une augmentation de la SHBG et une diminution du catabolisme des androgènes, rendant ceux-ci plus disponibles à une conversion en œstrogènes dans les tissus périphériques.

Causes médicamenteuses

Les médicaments associés à la survenue d'une gynécomastie sont résumés dans le **tableau 2**. Si le mécanisme physiopathologique (action œstrogénique ou anti-androgénique) semble clair pour certains d'entre eux, la relation de cause à effet est moins évidente pour d'autres.

L'une des substances les plus souvent impliquées est la spironolactone en raison, notamment, de son action anti-androgénique. Une gynécomastie est retrouvée chez 10% des hommes traités par 25 mg/j de spironolactone et chez près de la totalité des sujets traités par 100 mg/j ou plus.^{4,5} A noter que l'éplérénone, nouvel antagoniste de l'aldostérone, n'a pas montré d'augmentation du risque de gynécomastie par rapport au placebo.⁶

Une attention doit également être portée à la consommation de produits dit naturels, également en application topique (huiles pour la peau), susceptibles de contenir des produits à action œstrogénique, voire des extraits d'hormones thyroïdiennes pour les produits amaigrissants.

A noter finalement, chez les sujets sous certaines trithérapies anti-VIH (éfavirenz ou antiprotéases), l'incidence augmentée des gynécomasties qu'il s'agit toutefois de distinguer d'une accumulation de graisse dans le cadre d'une lipodystrophie.

Tableau 2. Médicaments et substances* associés aux gynécomasties * Liste non exhaustive. hCG : human chorionic gonadotrophin.	
Anti-androgènes/inhibiteurs de la synthèse des androgènes <ul style="list-style-type: none"> • Acétate de cyprotérone • Flutamide, bicalutamide • Finastéride • Spironolactone • Kétoconazole • Traitement anti-VIH (éfavirenz, antiprotéases) 	<ul style="list-style-type: none"> • Amphétamines • Héroïne, méthadone • Marijuana
Antibiotiques <ul style="list-style-type: none"> • Ethionamide • Isoniazide • Métronidazole 	Hormones <ul style="list-style-type: none"> • Androgènes, œstrogènes • Stéroïdes anabolisants • hCG • Hormone de croissance
Antiulcéreux <ul style="list-style-type: none"> • Cimétidine, ranitidine • Oméprazole 	Psychotropes <ul style="list-style-type: none"> • Diazépam • Halopéridol • Phénothiazines • Antidépresseurs tricycliques
Agents chimiothérapeutiques <ul style="list-style-type: none"> • Agents alkylants • Méthotrexate • Vincristine, cisplatine, imatinib 	Divers <ul style="list-style-type: none"> • IEC (énalapril, captopril) • Anticalciques (nifédipine) • Amiodarone, digitoxine • Métoclopramide • Phénytoïne • Théophylline
Toxiques <ul style="list-style-type: none"> • Alcool 	

Gynécomastie idiopathique

En l'absence d'étiologie retrouvée, le terme de gynécomastie idiopathique est employé. C'est un diagnostic fréquemment retenu notamment chez l'homme âgé, en particulier obèse, dont l'origine de la gynécomastie est plus souvent multifactorielle qu'idiopathique comme nous l'avons vu précédemment.

diagnostic différentiel

Une gynécomastie vraie doit être distinguée d'une pseudo-gynécomastie, ou lipomastie, qui est un dépôt de graisse sous-aréolaire qui ne se manifeste pas cliniquement par la palpation d'une masse tissulaire. Les lipomasties sont fréquemment rencontrées chez les sujets obèses.

Le diagnostic différentiel le plus important à ne pas manquer est celui du carcinome mammaire. Ce dernier

est rare (1% des glandes mammaires palpables), généralement unilatéral, ferme, voire dur, indolore, souvent excentré par rapport au mamelon et qui peut être associé à une petite dépression de la peau, une rétraction du mamelon, un écoulement ou à des adénopathies axillaires.^{2,3}

examen clinique

L'examen d'une gynécomastie se fait alors que le patient est allongé sur le dos, les mains derrière la nuque. L'examineur palpe au moyen de son pouce et son index la région sous-aréolaire (figure 1). Une vraie 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. Elle est unilatérale chez près de la moitié des sujets. Contrairement au carcinome mammaire, il n'y a ni atteinte de la peau en regard, ni rétraction du mamelon, écoulement ou ganglion axillaire. La gynécomastie peut être sensible, principalement dans les six premiers mois.

La palpation des testicules doit faire partie de l'examen clinique, à la recherche d'une atrophie (hypogonadisme) ou d'une masse testiculaire (tumeur). Les signes cliniques de maladies telles qu'une hépatopathie ou une hyperthyroïdie doivent également être recherchés.



examens complémentaires

Dans le cas où la distinction clinique entre une gynécomastie, une lipomastie et surtout un carcinome est difficile, le recours à une mammographie ou une échographie est indiqué, mais l'imagerie ne doit pas faire partie du bilan systématique. La biopsie sera réservée aux suspicions de carcinome.

Les examens de laboratoire utiles dans le cadre du bilan d'une gynécomastie comprennent l'évaluation des fonctions rénale, hépatique et thyroïdienne à laquelle s'associe généralement une mesure de la β -hCG, de l'estradiol, de la LH et de la testostérone totale le matin. Certaines conditions ne nécessitent toutefois pas d'emblée une évaluation biologique :

- chez les adolescents en bonne santé habituelle présentant une gynécomastie peu symptomatique, une simple observation sans bilan complémentaire paraît raisonnable dans un premier temps (trois-six mois) compte tenu de la forte probabilité d'une régression spontanée dans les mois qui suivent ;
- chez les sujets adultes connus pour une pathologie prédisposant à une gynécomastie ou traités par un médicament associé à celle-ci, le bilan complémentaire peut également être différé, le temps d'apprécier l'évolution de la gynécomastie après traitement de la pathologie sous-jacente ou arrêt du médicament potentiellement en cause ;
- chez les sujets âgés sans facteur prédisposant, avec un examen clinique par ailleurs normal, qui présentent une gynécomastie asymptomatique de longue date.

Dans toute autre situation (gynécomastie de la puberté persistante, nouvelle ou en l'absence d'étiologie claire), le bilan biologique complémentaire est recommandé. L'algorithme diagnostique est illustré dans la figure 2.

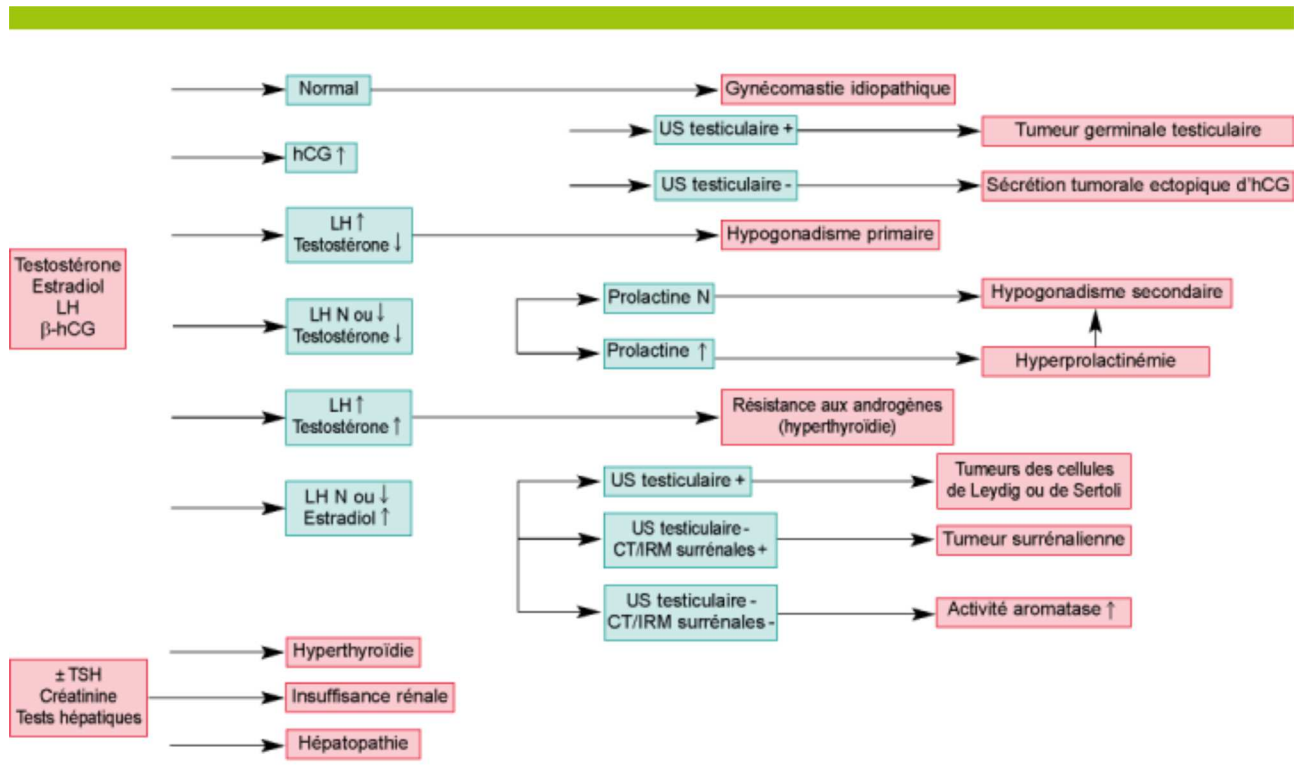


Figure 2. Bilan biologique et algorithme diagnostique d'une gynécomastie non physiologique et non médicamenteuse

(Adaptée de réf. 9).

LH : hormone lutéinisante ; β-hCG : human chorionic gonadotrophin-β ; TSH : thyroïdostimuline hormone ; N : normal(e) ; hCG : human chorionic gonadotrophin.

traitement

Un facteur important dans l'approche thérapeutique d'une gynécomastie est sa durée. En effet, au cours des six premiers mois après son apparition, le tissu glandulaire est histologiquement marqué par des phénomènes d'hyperplasie et d'inflammation, souvent responsables d'une sensibilité, voire d'une gêne douloureuse.⁷ C'est durant cette période qu'une intervention thérapeutique peut s'avérer bénéfique. Par la suite, au-delà de douze mois d'évolution, la réaction inflammatoire disparaît et le tissu glandulaire est le siège d'une réaction fibrotique, généralement irréversible et résistante au traitement. Dans ce cas, une mastectomie chirurgicale peut être proposée en fonction de la gêne esthétique causée.

A l'inverse, si la gynécomastie est prise en charge durant la phase proliférative (< 12 mois), une régression avec diminution des douleurs peut être obtenue. Dans ce cas, on peut utiliser un traitement de SERM (selective estrogen receptor modulators) tel que le tamoxifène ou le raloxifène. Ces traitements se sont en effet montrés utiles dans le cas des gynécomasties de la puberté persistantes ou de l'adulte, en particulier dans les formes douloureuses, avec une régression au moins partielle de la gynécomastie dans 80-90% des cas.⁸⁻¹² On utilise généralement un traitement de tamoxifène à raison de 2 x 10 mg par jour durant trois mois. Les autres traitements tels que les inhibiteurs de la sécrétion des gonadotrophines (danazole) ou les inhibiteurs de l'aromatase (anastrozole) se sont révélés moins efficaces.^{12,13} A noter que le tamoxifène s'est également montré utile en prévention du développement d'une gynécomastie chez des sujets traités par bicalutamide pour des cancers de la prostate.¹⁴

Finalement, chez les hommes présentant un hypogonadisme, la substitution de testostérone peut également être bénéfique pour réduire la gynécomastie tant que celle-ci n'a pas atteint un stade fibrotique.¹⁵ Il n'y a par contre pas de place pour un traitement de testostérone en cas de fonction gonadique normale, la gynécomastie pouvant même s'aggraver par l'aromatase de la testostérone en estradiol.

Bibliographie : 1 ** Braunstein GD. Gynecomastia. N Engl J Med 2007;357:1229-37. 2 ** Niewoehner CB, Schorer AE. Gynaecomastia and breast cancer in men. BMJ 2008;336:709-13. 3 ** Narula HS, Carlson HE. Gynecomastia. Endocrinol Metab Clin N Am 2007;36:497-519. 4 Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999;341:709-17. 5 Ghose RP, Hall PM, Bravo EL. Medical management of aldosterone-producing adenomas. Ann Intern Med 1999;131:105-8. 6 Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003;348:1309-21. 7 Nicolis GL, Modlinger RS, Gabrilove JL. A study of the histopathology of human gynecomastia. J Clin Endocrinol Metab 1971;32:173-8. 8 Lawrence SE, Faught KA, Vethamuthu J, et al. Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of

pubertal gynecomastia. J Pediatr 2004;145:71-6. 9 Parker LN, Gray DR, Lai MK, et al. Treatment of gynecomastia with tamoxifen : A double-blind crossover study. Metabolism 1986;35:705-8. 10 McDermott MT, Hofeldt FD, Kidds GS. Tamoxifen therapy for painful idiopathic gynecomastia. South Med J 1990;83:1283-5. 11 Khan HN, Rampaul R, Blamey RW. Management of physiological gynecomastia with tamoxifen. Breast 2004; 13:61-5. 12 Ting AC, Chow LW, Leung YF. Comparison of tamoxifen with danazol in the management of idiopathic gynecomastia. Am Surg 2000;66:38-40. 13 Plourde PV, Reiter EO, Jou HC, et al. Safety and efficacy of anastrozole for the treatment of pubertal gynecomastia : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:4428-33. 14 Fradet Y, Egerdie B, Andersen M, et al. Tamoxifen as prophylaxis for prevention of gynaecomastia and breast pain associated with bicalutamide 150 mg monotherapy in patients with prostate cancer : A randomised, placebo-controlled, dose-response study. Eur Urol 2007;52: 106-15. 15 Dobs AS, Meikle AW, Arver S, et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:3469-78. * à lire ** à lire absolument

Cet article vient de la Revue Médicale Suisse
revue.medhyg.ch

L'adresse de cet article est :
revue.medhyg.ch/article.php3?sid=33978