

Gynécomasties

Claire BRICAIRE

Hôpital Necker, Paris

RESUME

La gynécomastie est une affection fréquente, parfois douloureuse et psychologiquement dérangeante. De nombreuses conditions physiologiques ou pathologiques semblent associées au développement des seins chez l'homme (puberté, vieillissement, diverses maladies et certains médicaments) ; ce développement peut cependant être idiopathique. Des concentrations sanguines excessives d'œstrogènes et/ou des taux de testostérone bas, avec comme conséquence une augmentation de la valeur du rapport œstrogènes-progestérone, semblent être le facteur d'origine de la croissance anormale des seins. Une sécrétion d'œstrogènes par les surrénales ou par une tumeur testiculaire peut aussi être responsable d'une gynécomastie. Le traitement de l'affection à l'origine de la gynécomastie ou l'arrêt du traitement responsable apporteront souvent la solution du problème.

Cependant, quelle que soit la cause de la gynécomastie, si celle-ci est mal supportée en raison de son importance ou de son caractère douloureux, une intervention chirurgicale est souvent nécessaire.

Mots clés : Gynécomastie, œstrogènes, testostérone, leydigome, cimétidine, digoxine, Klinefelter, dihydrotestostérone.

GYNECOMASTIES

Le développement d'une gynécomastie chez un homme est un phénomène fréquent, 40 à 60 % des hommes selon les auteurs en présentent une à une période de leur vie. Elle constitue une hypertrophie du tissu galactophorique et également des tissus de soutien. On peut la considérer comme quasi physiologique à certains âges de la vie, les deux pics de survenue étant à l'adolescence et à la sénescence. Elle peut parfois être le symptôme révélateur d'une affection grave, due à une production excessive d'œstrogènes d'origine tumorale et la démarche diagnostique aura donc toujours pour objectif de ne pas méconnaître une cause endocrinienne ou tumorale, bien que dans la majorité des cas son origine soit iatrogène ou idiopathique.

PHYSIOPATHOLOGIE

Le développement de la glande mammaire est sous l'action de différentes hormones : les ŒSTROGENES stimulent la croissance des canaux galactophoriques et du tissu conjonctif, et d'autres hormones comme l'insuline, le cortisol, l'hormone de croissance ou la prolactine stimulent également la croissance mammaire en présence d'œstradiol. La TESTOSTERONE, par l'intermédiaire de son métabolite actif, la dihydrotestostérone (DHT), joue au contraire un rôle inhibiteur sur le développement mammaire [5, 6].

Deux grands groupes d'étiologies paraissent donc pouvoir rendre compte d'une gynécomastie : **dérépression** par diminution du taux ou de l'efficacité de la testostérone, et **élévation de l'activité des œstrogènes**.

L'origine des œstrogènes chez l'homme est double :

- Pour une faible part, sécrétion directe d'œstradiol par les cellules de Leydig et les cellules de Sertoli, sous le contrôle des gonadotrophines, ce qui explique les gynécomasties secondaires à un excès de LH ou de HCG, pathologique ou iatrogène. Cette sécrétion directe d'œstradiol par les testicules peut être estimée à 6µg/jour environ.
- **L'aromatisation** périphérique des androgènes d'origine testiculaire ou surrénalienne représente la principale source d'œstrogènes chez l'homme. L'aromatase présente dans de nombreux tissus, et en particulier le tissu graisseux, permet la transformation respective de la testostérone et de la 4 androsténédione en œstradiol et en œstrone.

Un excès de production d'œstrogènes peut donc être, soit d'origine exogène (médicamenteuse, alimentaire,...), soit endogène, liée au développement d'une tumeur produisant des œstrogènes ou encore des βHCG. Les déficits en testostérone peuvent répondre à un trouble de la sensibilité périphérique aux androgènes au niveau des récepteurs. Certaines situations pathologiques (cirrhose, hyperthyroïdie), s'accompagnent d'une augmentation de l'activité de l'aromatase aboutissant également à une conversion accrue des œstrogènes en androgènes qui favorise le développement d'une gynécomastie.

L'apparition d'une gynécomastie peut donc correspondre à des situations pathologiques très diverses.

DIAGNOSTIC D'UNE GYNECOMASTIE

Le diagnostic d'une gynécomastie est en général facile. Le développement mammaire

est dans la plupart des cas bilatéral, mais une asymétrie plus ou moins marquée est fréquente. La tuméfaction mammaire est ferme, bien limitée, centrée par le mamelon qui est en général surélevé. L'aréole peut être élargie, hyperpigmentée traduisant dans ce cas une hyperœstrogénie. La palpation d'un bourgeon mammaire permet d'éliminer une simple adipomastie (dépôt de tissu adipeux). Ce n'est qu'en cas de doute clinique, en particulier chez les sujets obèses, que l'on a recours à la mammographie ou à l'échographie mammaire pour éliminer une adipographie, ou encore une très rare tumeur maligne du sein [1, 2].

L'interrogatoire recherche toutes les prises médicamenteuses, l'existence de cas familiaux (en faveur d'une gynécomastie pubertaire). Il précise la date et les circonstances d'apparition et l'évaluation de la gynécomastie.

L'examen clinique précise les caractères sexuels secondaires (pilosité). L'abdomen et les fosses lombaires sont palpés à la recherche d'une masse tumorale. L'examen des testicules peut révéler une diminution de volume (en faveur d'une insuffisance gonadique) ou une asymétrie (en faveur d'une tumeur testiculaire). Au moindre doute, il doit être complété par une échographie testiculaire.

Le bilan endocrinien de première intention doit comprendre le dosage plasmatique d'œstradiol, de testostérone, de prolactine, de βHCG plasmatique et de FSH.

ETIOLOGIES

1. Gynécomasties physiologiques

Le développement du sein chez l'homme est fréquent à trois âges de la vie : la période néo-natale, la puberté et la sénescence.

a) Dans les semaines qui suivent la naissance, une poussée mammaire est fréquente aussi bien chez les garçons que chez les filles. Elle est due à l'imprégnation des seins par les hormones stéroïdes d'origine maternelle.

b) Pendant la puberté, la gynécomastie pubertaire touche environ 40 % des adolescents et disparaît spontanément dans 90 % des cas en quelques mois, en un ou deux ans. Elle reflète un déséquilibre hormonal transitoire avec une production d'œstrogènes augmentée de façon relative par rapport aux androgènes.

c) La gynécomastie du sujet âgé est retrouvée chez environ 30 % des sujets. Elle peut s'expliquer par une diminution de la fonction testiculaire, mais la recherche d'une cause iatrogène, fréquente à cet âge, ne doit pas être négligée.

2. Gynécomasties médicamenteuses

Les médicaments peuvent induire une gynécomastie par plusieurs mécanismes :

a) Effet œstrogénique :

La responsabilité des œstrogènes est évidente lorsqu'ils sont pris à visée thérapeutique (cancer de la prostate), ou chez des transsexuels, mais devient plus difficile à authentifier en cas d'exposition industrielle ou sous forme locale (pommade chez la partenaire).

Les digitaliques et certaines drogues (marijuana, héroïne) ont un effet œstrogène-like.

Les injections d'HCG provoquent une gynécomastie en augmentant la sécrétion endogène d'œstradiol. Les injections d'androgènes de synthèse (heptylate de testostérone...) exposent également à un risque de gynécomastie due à une aromatisation de ces androgènes en œstrogènes.

b) Effet anti-androgène :

Certaines drogues inhibent la synthèse de la testostérone : ce sont les dérivés de l'imidazole (kétoconazole, métronidazole) et certaines chimiothérapies (OP'DDD, bisulfan, vincristine). D'autres médicaments agissent comme anti-androgènes périphériques. Les plus connus sont l'acétate de cyprotérone, la flutamide, la cimétidine et la spironolactone qui est responsable d'une gynécomastie dans 30 à 60 pour cent des cas.

c) Mécanismes indéterminés :

D'autres médicaments sont incriminés sans que leur mécanisme d'action soit bien connu : l' α méthyl dopa, l'INH, les antidépresseurs tricycliques, le captopril, les antagonistes du calcium et le diazépam. La liste n'est certainement pas close.

3. Gynécomasties par déficit en testostérone

Il s'agit le plus souvent de situations d'insuffisance gonadique primaire qui peuvent être congénitales mais ne se révéler qu'à la période pubertaire et s'associer dans ce cas à des anomalies du développement pubertaire. La distinction avec une gynécomastie physiologique de l'adolescent n'est alors pas toujours facile et repose sur la mise en évidence d'anomalies gonadiques associées. Elles peuvent également être acquises chez l'adulte et le contexte pathologique est le plus souvent évocateur.

Le bilan hormonal met en évidence une diminution du taux plasmatique de testostérone associée à une élévation plasmatique des gonadotrophines. Dans certains cas la production d'androgènes est normale mais il s'agit d'un trouble de la sensibilité périphérique aux androgènes par anomalie du récepteur.

a) Les insuffisances gonadiques primaires congénitales :

- L'anorchidie congénitale est une affection rare, à caractère familial, associée à une gynécomastie dans la moitié des cas. Le signal d'appel est l'absence de testicules dans les bourses à la naissance d'un garçon XY phénotypiquement normal.
- Le syndrome de Klinefelter s'associe à une gynécomastie dans un peu plus de la moitié des cas. Une macroskélie, un hypogonadisme de degré variable et, à l'examen, des testicules de petit volume permettent d'orienter le diagnostic. Biologiquement la testostérone est à la limite inférieure de la normale, le taux plasmatique de FSH est élevé ; le diagnostic est

confirmé par la positivité de la recherche du corpuscule de Barr et les anomalies caryotypiques (XXY le plus souvent, ou mosaïque XY et XXY).

- Les déficits enzymatiques portant sur la chaîne de synthèse des androgènes sont rares, en règle transmis sur le mode autosomique récessif. Le diagnostic se pose le plus souvent à la naissance devant un tableau d'ambiguïté sexuelle. Il existe une grande variabilité dans le caractère plus ou moins complet du déficit enzymatique et dans la sévérité des anomalies des organes génitaux externes. L'existence de formes incomplètes et tardives fait que la gynécomastie peut être révélatrice dans les déficits en 3β ol hydroxystéroïde-déshydrogénase et en 17β hydroxystéroïde-déshydrogénase. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'un taux élevé du précurseur stéroïdien situé en amont du bloc enzymatique.
- **La résistance aux androgènes** : Cette maladie génétique liée à l'X est due à une anomalie du récepteur aux androgènes. Les formes cliniques sont très variées, du syndrome du testicule féminisant avec phénotype féminin au syndrome de Reifenstein avec phénotype masculin, hypospadias et gynécomastie témoignant d'une résistance incomplète aux androgènes. La testostérone est élevée de même que le taux des œstrogènes et celui de la LH, du à la disparition du feed-back négatif de la testostérone.

b) Les insuffisances gonadiques primaires acquises :

Parmi les orchites virales, les oreillons sont les plus fréquentes. L'atrophie testiculaire est observée dans un tiers des cas, mais elle n'est bilatérale que dans un cas sur dix. Cliniquement les testicules sont atrophiques et le profil hormonal est en faveur d'une insuffisance gonadique primaire sans augmentation de l'œstradiol.

- Les traumatismes, la castration chirurgicale, la radiothérapie et chimiothérapie

sont également responsables de gynécomasties en rapport avec une atrophie testiculaire acquise.

- Enfin, la gynécomastie est fréquente (30 à 50 % des cas) chez l'insuffisant rénal en hémodialyse depuis quelques mois. Elle régresse habituellement au bout d'un an.

4. Gynécomasties par excès de production d'œstrogènes [2, 4] :

a) Les tumeurs endocrines du testicule

- les tumeurs germinales (choriocarcinomes, tératome, séminome) sécrètent de l'HCG qui stimule la production d'œstrogènes responsable de la gynécomastie. L'HCG est également fréquemment sécrété au cours des syndromes paranéoplasiques (carcinome bronchique).
- les tumeurs du stroma (tumeurs à cellules de Leydig surtout ; tumeurs à cellules de Sertoli plus rarement) sont souvent associées à une gynécomastie (20 % des cas). Elles sont généralement de petite taille, difficilement accessibles à l'examen clinique, ce qui souligne l'intérêt de l'échographie testiculaire pour les mettre en évidence. Biologiquement on retrouve une augmentation de la testostérone et de l'œstradiol qui ne se révèle parfois qu'au cours d'un test à l'HCG.

b) Le corticosurréalome féminisant produit rarement de l'œstradiol mais se caractérise surtout par une sécrétion massive de précurseurs androgéniques qui peuvent être aromatisés en œstrogènes. Le scanner surrénalien révèle une masse surrénalienne qui correspond le plus souvent à un corticosurréalome malin.

Les causes précédentes ayant été éliminées, la gynécomastie est considérée comme idiopathique dans 30 % des cas. Ces gynécomasties sont peut-être la conséquence d'anomalies minimes de la balance œstrogènes-androgènes non objectivées par les moyens usuels.

TRAITEMENT

L'arrêt du traitement causal entraîne habituellement la régression des gynécomasties iatrogènes, d'évolution récente. Le traitement étiologique (correction d'une hyperthyroïdie, exérèse d'une tumeur testiculaire) est bien sûr de règle, mais seules les gynécomasties récentes régresseront après ce traitement et les gynécomasties anciennes modifiées par la fibrose persisteront.

La gynécomastie pubertaire justifie l'abstention thérapeutique, sauf en cas de retentissement psychologique important. Le traitement des gynécomasties idiopathiques dépend de leur volume, leur ancienneté et des souhaits du patient. Les traitements médicaux sont relativement peu actifs, si ce n'est peut-être la dihydrotestostérone (Andractim) utilisée en application percutanée sur chaque sein. Son effet thérapeutique doit être évalué au bout de trois mois. Les androgènes aromatisables exposent au contraire à une aggravation de la gynécomastie, selon le mécanisme déjà signalé.

Les traitements chirurgicaux sont indiqués dans les gynécomasties persistantes mal supportées, non améliorées par le traitement médical. Ils permettent l'ablation du bourgeon mammaire et de l'éventuel excès de tissu adipeux.

REFERENCES

1. BERCOVICI J.P., MAUDELONDE TH. : Les gynécomasties. *Encycl. Med. Chir. Paris, Glandes Nutrition* 10034 G¹⁰ 2-1983.
2. BERCOVICI J.P., NAHOUL K., SCHOLLER R. : Hormonal profil of Leydig cells tumors with gynecomastia. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 1984, 59 : 625-630.
3. CARLSON H.E. : Gynecomastia. *New Engl. J. Med.* 1980, 303-795.

4. KUHN J.M., MAHOUDEAU J.A., BILLAUD L. ET AL. : Evaluation of diagnostic criteria for Leydig cell tumors in adult men. *Clin. Endocrinol.* 1987, 26 : 407-416.
5. WILSON J.D., AIMAN J., MAC DONALD P.C. : The pathogenesis of gynecomastia. *Adv. Intern. Med.*, 1980, 25 : 1-31.
6. WILSON J.D., MAC DONALD P.C. : Endocrine disorders of the breast. In "WILSON J.D. (Ed) WILLIAMS.

ABSTRACT

Gynecomastia

Claire BRICAIRE

Gynecomastia is a frequent disorder, sometimes painful or psychologically disturbing. Many physiologic and pathologic conditions are considered to be associated with enlargement of the male breast (puberty, ageing, various diseases and certain medications) or it may be idiopathic. Excessive serum concentrations of estrogens and/or deficient levels of testosterone, resulting in an increased ratio of estradiol to testosterone appear to be the stimulus factor for this abnormal growth of male breast tissue. Production of estrogens by adrenal or testicular neoplasms can also result in gynecomastia. Treatment of any primary disorder or discontinuation of responsible medication will often bring about resolution of the problem. However, for moderate to severe breast enlargement or for excessive pain, regardless of the cause, surgical intervention is frequently necessary.

Key words : Gynecomastia - testosterone - leydigome - cimetidine - digoxine - Klinefelter - dihydrotestosterone.