

BILAN ET TRAITEMENT D'UNE GYNÉCOMASTIE

par **Dominique MAITER** (Bruxelles)

- La gynécomastie est un symptôme pouvant affecter les hommes à toutes les périodes de leur vie. Le plus souvent, il s'agit d'une manifestation bénigne qu'il ne faut cependant pas toujours banaliser puisqu'elle peut entraîner un préjudice esthétique important et qu'elle peut être le premier signe clinique d'une affection maligne sous-jacente. Les principales causes pathologiques de gynécomastie chez l'homme adulte sont, par ordre de fréquence décroissante, la gynécomastie idiopathique, la gynécomastie pubertaire persistante (ou récidivante), la gynécomastie induite par des médicaments, les causes d'hypogonadisme primaire plus que secondaire, la cirrhose, des tumeurs, surtout d'origine testiculaire, l'hyperthyroïdie et les causes 'métaboliques' comme l'insuffisance rénale ou la réalimentation rapide. Le traitement est d'abord - si possible - étiologique. Ensuite, en fonction de l'importance et de l'ancienneté du problème, une simple surveillance, un gel de dihydrotestostérone, un traitement par tamoxifène ou une chirurgie plastique correctrice peuvent être proposés.

Mots-clés : gynécomastie, hypogonadisme masculin, œstrogènes, testostérone, aromatase, adipomastie, tumeur testiculaire.

La gynécomastie est une augmentation du volume de la glande mammaire chez l'homme (Figure 1). Elle est le plus souvent bilatérale mais peut être asymétrique et n'être cliniquement apparente que d'un seul côté dans la moitié des cas. Elle est parfois sensible, voire douloureuse, principalement durant les premiers mois après son apparition (1-4). Très fréquente et souvent physiologique chez le nouveau-né, durant la période pubertaire (12-15 ans) et chez l'homme âgé, elle est plus rare en dehors de ces trois périodes de la vie et doit alors faire rechercher une cause pathologique, même si, en dehors d'autres symptômes ou points d'appel, le bilan étiologique reste souvent négatif (5).

À l'examen clinique, la gynécomastie est diagnostiquée par la palpation d'un disque de tissu glandulaire, de consistance élastique à ferme, d'au moins 0,5 cm de diamètre, habituellement centré sur le mamelon. Il faut la distinguer de l'adipomastie (ou pseudo-gynécomastie) qui est une accumulation locale de tissu graisseux au niveau de la poitrine, en particulier chez les sujets en surpoids. Lors de la palpation d'une adipomastie, on ne palpe pas de disque tissulaire ferme et bien délimité, contrairement à la gynécomastie. Le cancer du sein est rare chez l'homme (0.2 % des cancers) mais il est 10 fois plus fréquent en cas de gynécomastie, probablement



Figure 1. - **Illustration d'une gynécomastie bilatérale chez un homme jeune.**

parce que les facteurs favorisant la croissance du tissu mammaire chez l'homme sont aussi ceux qui favorisent le cancer du sein (6). Une tumeur cancéreuse est habituellement unilatérale, excentrée par rapport au mamelon, de consistance dure et adhérente à la peau ou aux plans profonds (1). Elle est parfois associée à une petite rétraction du mamelon, un écoulement ou à des adénopathies axillaires.

D'autres causes plus rares de masse au niveau de la région mammaire incluent des hématomes, kystes dermoïdes, lipomes, neurofibromes ou lymphangiomes.

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA GYNÉCOMASTIE

Une gynécomastie survient habituellement suite à une altération, passagère ou permanente, chez l'homme, de la balance entre l'action des œstrogènes (œstradiol et œstrone) et celle des androgènes, principalement la testostérone. Ces derniers sont des inhibiteurs de la prolifération du tissu glandulaire mammaire alors que les œstrogènes stimulent la prolifération et l'élongation des canaux glandulaires et la vascularisation au sein du tissu mammaire, comme chez la femme (1, 2). Cette altération de la balance œstrogènes-androgènes peut résulter d'une augmentation absolue des concentrations d'œstrogènes libres, d'une diminution des concentrations de testostérone libre, d'une augmentation du rapport œstrogènes/androgènes, d'une résistance partielle à l'action des androgènes et/ou d'un effet œstrogéniques de certains médicaments ou toxiques.

Il est utile de rappeler brièvement ici les mécanismes de production normale d'œstrogènes chez l'homme (Figure 2). Un homme en bonne santé produit en moyenne 45 µg d'œstradiol par jour, dont une faible proportion (10-20 %) provient d'une sécrétion directe par les cellules de Leydig testiculaires sous l'impulsion de la LH, et la majeure partie de l'aromatisation extra-glandulaire des androgènes, principalement au niveau du foie et du tissu adipeux. Ainsi, l'œstradiol peut être synthétisé directement par aromatisation de la testostérone en œstradiol, via l'activité de la CYP 19 aromatasase, ou indirectement, à partir des androgènes surrénaliens : production de DHEA, transformée en androstènedione, aromatisée en œstrone, qui est ensuite converti en œstradiol (et vice-versa) sous l'effet de l'enzyme 17β- hydroxystéroïde déshydrogénase (1,6). L'œstradiol circulant est en majorité lié à la sex hormone binding globulin (SHBG) mais avec une affinité moindre que celle de

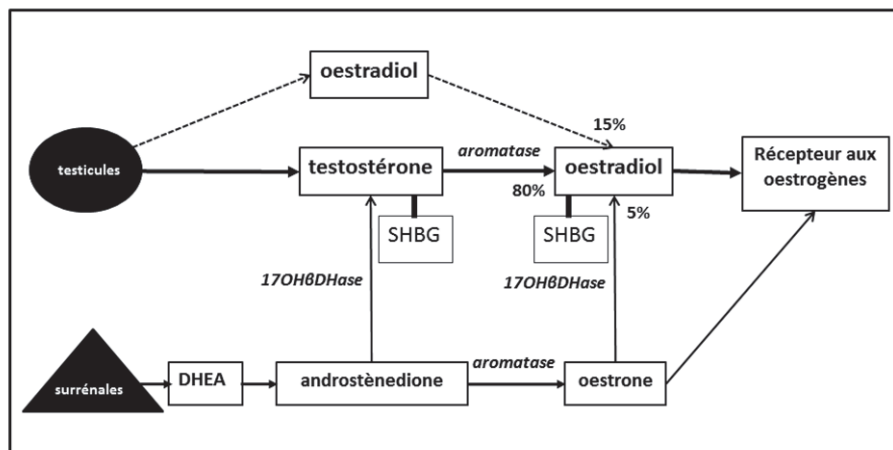


Figure 2. - Principaux mécanismes de production d'œstrogènes chez l'homme adulte normal.

la testostérone. Au niveau tissulaire, l'œstradiol et l'œstrone se fixent aux récepteurs nucléaires des œstrogènes (ER) dont deux formes ont été identifiées, ER α et ER β .

ÉTIOLOGIES DE LA GYNÉCOMASTIE

Les principales causes de gynécomastie sont reprises dans le *tableau 1*.

Tableau 1. - Principales causes de gynécomastie regroupées en fonction des principaux mécanismes

Causes physiologiques
Gynécomastie néonatale
Gynécomastie pubertaire
Gynécomastie de l'homme âgé
Causes pathologiques
Causes iatrogènes (médicaments, toxiques, anabolisants)
Par excès en œstrogènes
Tumeurs testiculaires (leydigome, choriocarcinome et séminome contenant des cellules trophoblastiques, tumeurs à cellules de Sertoli)
Adénocarcinome cortico-surrénalien féminisant
Production extraglandulaire par aromatisation excessive: cirrhose, hyperthyroïdie, dialyse rénale, réalimentation rapide après dénutrition, mutation activatrice du gène de l'aromatase,...
Prise exogène d'œstrogènes, volontaire ou accidentelle
Autres tumeurs produisant de l'hCG (pulmonaire, hypothalamique,...)
Par déficit en androgènes
Causes congénitales et acquises d'hypogonadisme primaire et d'hypogonadisme hypogonadotrope
Augmentation de la SHBG et diminution de la testostérone libre (cirrhose, hyperthyroïdie)
Syndrome d'insensibilité partielle aux androgènes (mutation du récepteur aux androgènes responsable d'un phénotype masculin avec hypogonadisme et gynécomastie pubertaire)
Gynécomastie pubertaire persistante
Gynécomastie idiopathique

1) Les causes physiologiques

La gynécomastie est fréquente et habituellement physiologique lors de trois périodes de la vie : chez le nouveau-né, au début de la puberté et chez l'homme âgé.

La plupart des nourrissons (environ 60 % d'entre eux) peuvent présenter une petite gynécomastie et même, parfois, une galactorrhée suite au passage de quantités importantes d'œstrogènes placentaires dans la circulation du fœtus et du nouveau-né (5). Ces œstrogènes sont formés par aromatisation placentaire à partir de la DHEA maternelle et

foetale. Cette gynécomastie ne dure que quelques semaines et est spontanément résolutive. Elle ne nécessite aucun traitement.

Parmi les adolescents, plus de la moitié sont touchés par une gynécomastie, généralement très discrète et passant inaperçue. Elle survient aux alentours de 12 à 14 ans et une composante familiale est souvent retrouvée (8). On ne connaît cependant pas exactement le mécanisme d'apparition de celle-ci. Elle pourrait être secondaire à une production retardée de testostérone par rapport à celle des œstrogènes au début de la puberté, à une augmentation transitoire de l'activité de l'aromatase ou encore à une augmentation de la sensibilité aux œstrogènes à cet âge. La régression spontanée de cette gynécomastie se fait classiquement en 1 ou 2 ans et il est rare qu'elle persiste après l'âge de 17 ans. Il n'y a dès lors pas lieu d'intervenir médicalement ou chirurgicalement, sauf en cas de persistance inesthétique de cette gynécomastie après la puberté (gynécomastie pubertaire persistante).

Une gynécomastie est également trouvée fréquemment chez l'homme âgé (30-50 % des cas selon les séries) (1-5) et est souvent liée à de multiples facteurs : hypogonadisme physiologique lié au vieillissement, aromatisation accrue suite à l'augmentation de la masse grasse, augmentation des concentrations de SHBG et/ou origine médicamenteuse.

2) Les causes pathologiques

Leur fréquence relative varie selon les séries, principalement en fonction des critères de sélection des patients. À titre indicatif, la *Figure 3* montre les proportions relatives moyennes des principales étiologies de gynécomastie à l'âge adulte.

1. La gynécomastie pubertaire persistante

Bien que ne constituant pas une entité pathologique à proprement parler, la persistance d'une gynécomastie d'origine pubertaire au-delà de l'âge de 17 ans est un phénomène

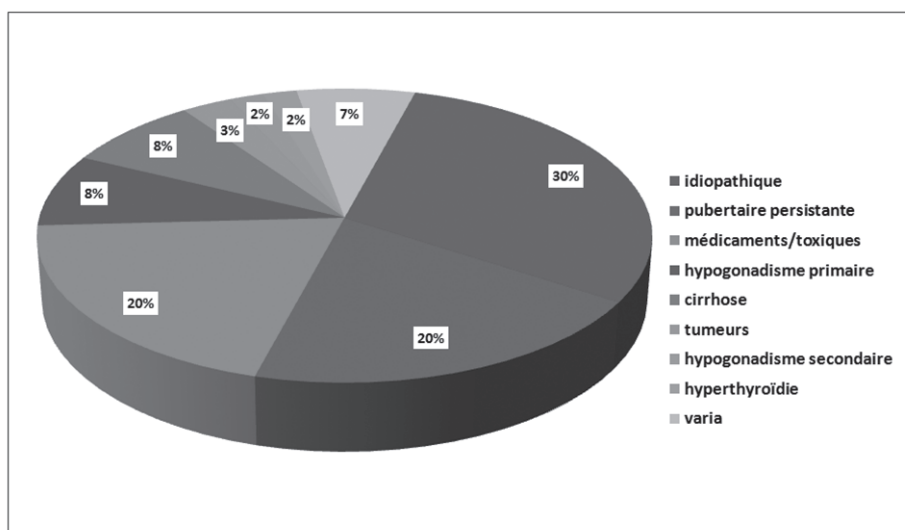


Figure 3. - **Fréquence moyenne relative des principales causes pathologiques de gynécomastie chez l'homme adulte (l'utilisation de stéroïdes anabolisants n'est pas considérée dans ce classement et pourrait constituer jusqu'à 10-15 % des causes de gynécomastie en général).**

anormal qui peut constituer un problème esthétique important, nécessitant une prise en charge médicale, voir chirurgicale (voir *infra*, traitement de la gynécomastie).

2. Les médicaments

Il s'agit d'une cause très fréquente de gynécomastie. La liste de médicaments utilisés dans des domaines très différents qui peuvent induire une gynécomastie est très longue (Tableau 2). Ceux qui sont le plus souvent incriminés sont la spironolactone, la cimétidine, le kétoconazole, l'hormone de croissance recombinante, les œstrogènes, les anti-androgènes, les agonistes de la gonadolibérine (*gonadotropin releasing hormone* -GnRH-) et les inhibiteurs de la 5- α réductase (9). L'effet des médicaments est généralement dose-dépendant. Ainsi, la spironolactone à faibles doses (25-50 mg/jour) induit une gynécomastie chez environ 10 % des sujets masculins alors qu'une dose de 100 mg/jour ou plus entraîne une gynécomastie quasi systématique (5). Les mécanismes sont multiples : diminution des concentrations de testostérone, déplacement des hormones sexuelles de la protéine porteuse, effet « œstrogène-like », blocage du récepteur aux androgènes,... Il est

Tableau 2. - **Principaux médicaments et toxiques potentiellement responsables d'une gynécomastie (les plus fréquemment incriminés en caractères gras)**

Anti-androgènes – inhibiteurs de la synthèse des androgènes	Hormones
Acétate de cyprotérone Finastéride Spironolactone Flutamide, bicalutamide	Androgènes Œstrogènes Testostérone Stéroïdes anabolisants hCG Hormone de croissance
Toxiques	Chimiothérapie
Alcool Amphétamines Marijuana Héroïne méthadone	Agents alkylants Vincristine Cisplatine Imatimib Méthotrexate
Psychotropes et anti-dopaminergiques	Médicaments cardio-vasculaires
Halopéridol Antidépresseurs tricycliques Diazépam Phénothiazines Métoclopramide Dompéridone	Inhibiteur de l'enzyme de conversion (captopril) Digitoxine Amiodarone Anticalcique (nifédipine)
Anti-ulcéreux	Anti-fongiques
Oméprazole Cimétidine Ranitidine	Kétoconazole Itraconazole
Autres	Antibiotiques
Phénytoïne Théophylline Anti-protéases (infection VIH)	Métronidazole Isoniazide Athionamide

important de se rappeler que la gynécomastie peut être réversible à l'arrêt du médicament, mais surtout lorsque le traitement incriminé n'a été commencé que récemment.

L'utilisation de plus en plus fréquente de stéroïdes anabolisants par des hommes de tout âge est devenue un problème de société important, affectant jusqu'à 3-4 % de la population masculine (10) et constituant 10 à 15 % des causes de gynécomastie en consultation (11). Cet usage illicite de stéroïdes anabolisants s'explique par la recherche effrénée et de plus en plus fréquente de performances sportives, d'une apparence plus virile, d'un dynamisme professionnel accru ou d'une (fausse) protection contre le vieillissement. Parmi les divers effets secondaires, il peut entraîner une gynécomastie significative dans plus de la moitié des cas, et s'accompagne généralement d'autres problèmes associés tels que l'atrophie testiculaire avec stérilité, l'alopécie, et un hypogonadisme sévère à l'interruption du traitement (celui-ci étant habituellement cyclique) (12). Dans ce même contexte, il faut aussi signaler qu'un traitement par hormone de croissance à doses importantes peut aussi contribuer à un développement mammaire chez l'homme (13).

D'autres substances toxiques favorisent l'apparition d'une gynécomastie. C'est le cas notamment de l'abus d'alcool et de marijuana (14).

3. L'hypogonadisme

Toutes les causes d'hypogonadisme chez l'homme, congénitales ou acquises, primaires (testiculaires) ou secondaires (hypothalamo-hypophysaires) peuvent aussi induire une gynécomastie. De manière générale, les causes d'hypogonadisme primaire (syndrome de Klinefelter, atteinte testiculaire traumatique, toxique, post-radique ou infectieuse, ...) s'accompagnent plus fréquemment d'une gynécomastie, en raison d'une augmentation des gonadotrophines (LH et FSH) qui stimulent l'aromatase et d'une production de testostérone persistant le plus souvent de façon significative (1).

Les hommes avec hyperprolactinémie chronique (le plus souvent due à un prolactinome) peuvent développer une gynécomastie en raison de l'hypogonadisme secondaire. L'excès de prolactine par lui-même peut stimuler une production de lait (galactorrhée) mais ne provoque pas directement de gynécomastie.

4. Les tumeurs testiculaires

Les tumeurs testiculaires représentent une cause peu fréquente mais potentiellement grave de gynécomastie. Certaines de ces tumeurs sont en effet malignes et nécessitent un traitement précoce. On retrouve ici différents types de tumeurs et différents mécanismes (15). Ces tumeurs induisent des modifications hormonales très caractéristiques mais ne sont que rarement détectées à l'examen clinique (11). La simple palpation testiculaire ne suffit donc pas et une échographie doit être réalisée si l'on veut exclure une tumeur à ce niveau.

Une gynécomastie survient chez 3 à 6 % des patients porteurs d'une tumeur testiculaire à cellules germinales, séminomateuses ou non séminomateuses. Celles-ci représentent 95 % des tumeurs testiculaires de l'adulte. Elles induisent habituellement une gynécomastie via une sécrétion anormale de β -hCG, observée dans 90 % des choriocarcinomes (dont c'est la caractéristique majeure) et dans 30 % des séminomes. L'hormone a une action endocrine et paracrine sur les cellules de Leydig normales avoisinantes, dont le

principal effet est une stimulation de leur production de testostérone mais plus encore d'œstrogènes, essentiellement par augmentation de l'activité aromatasase et transformation de la testostérone en œstradiol.

Par ailleurs, la gynécomastie est présente chez 20 à 30 % des patients avec une tumeur testiculaire stromale à cellules de Leydig (ou leydigome), mais celle-ci est beaucoup plus rare, ne représentant que 2 à 3 % des tumeurs testiculaires. En cas de leydigome, le mécanisme responsable de la gynécomastie est une hyperproduction directe d'œstrogènes par les cellules tumorales, elle-même secondaire à une augmentation de l'activité aromatasase des cellules néoplasiques. Environ 10 % de ces tumeurs sont malignes et métastasent au niveau des ganglions rétropéritonéaux (70 %), du foie (45 %), des poumons (40 %) et des os (25 %).

La production directe d'aromatasase par des tumeurs développées aux dépens de cellules de Sertoli est une cause très rare de gynécomastie. Dans ce cas, la testostérone est souvent basse, l'œstradiol élevé et les gonadotrophines sont diminuées.

5. Autres tumeurs

D'autres tumeurs, non testiculaires, par leur sécrétion, peuvent induire un déséquilibre entre les concentrations d'œstrogènes et de testostérone. Par exemple, une proportion faible des corticosurrénalomes malins peuvent sécréter des œstrogènes en excès et, de ce fait, induire une gynécomastie. Dans une série de 52 patients avec corticosurrénalome féminisant, 98 % avaient une gynécomastie, 58 % avaient une tumeur abdominale palpable et environ 50 % avaient une atrophie testiculaire (16).

Des tumeurs sécrétrices d'hCG peuvent également être de localisation extragonadique : tumeurs bronchiques, hépatiques (hépatoblastomes), rénales ou cérébrales (germinomes hypothalamiques et pinéaux) et devront être recherchées en cas d'anomalies hormonales évocatrices avec bilan testiculaire négatif. Elles induisent une gynécomastie et un hypogonadisme par les mêmes mécanismes que les tumeurs testiculaires germinales (cfr supra)

6. La cirrhose

La prévalence de la gynécomastie chez les patients cirrhotiques est élevée (65 %) (17). La cirrhose est accompagnée de plusieurs modifications qui expliquent le développement de ce symptôme: diminution de la production testiculaire de testostérone, augmentation de la production d'androstènedione par les glandes surrénales, aromatisation accrue des androgènes en œstrogènes, augmentation de la SHBG avec diminution de la testostérone libre, ... En outre, de nombreux patients reçoivent des doses élevées de spironolactone, qui peuvent aussi contribuer à la pathogenèse du symptôme dans cette population.

L'étiologie alcoolique entraîne des altérations hormonales plus sévères (notamment par un effet toxique sur les cellules de Leydig) et la gynécomastie est dès lors très fréquente chez les patients souffrant de cirrhose éthylique (18).

7. Causes diverses

L'insuffisance rénale, surtout traitée par dialyse (19) ou après transplantation, ainsi que la dénutrition mais aussi la réalimentation rapide après dénutrition sévère peuvent provoquer une gynécomastie par une diminution des concentrations de testostérone alors que

celles des œstrogènes sont maintenues, puis par ré-ascension rapide des concentrations de testostérone dans un contexte d'aromatisation accrue lorsque la situation s'améliore (*refeeding gynaecomastia*).

Une gynécomastie a été rapportée dans 10 à 25 % des hyperthyroïdies en rapport avec une maladie de Basedow (5). Divers mécanismes sont en jeu: une majoration des concentrations de LH contribuant à une production relativement plus élevée d'œstradiol par les cellules de Leydig, une aromatisation accrue de la testostérone en œstradiol et de l'androstènedione en œstrone, une augmentation des concentrations de SHBG par stimulation de la synthèse hépatique et une diminution des concentrations de testostérone libre...

D'autres causes exceptionnelles ont été décrites. Citons à titre d'exemple la survenue d'une gynécomastie pubertaire sévère avec hypogonadisme hypogonadotrope et concentrations circulantes élevées en œstradiol en rapport avec une mutation gain-de-fonction du gène de l'aromatase (20).

8. La gynécomastie idiopathique

Dans environ 25 à 30 % des cas, aucune cause précise n'est retrouvée et on parle alors de « gynécomastie idiopathique ». Une des principales causes favorisantes dans la population est l'obésité. Celle-ci peut provoquer une vraie gynécomastie par augmentation de l'aromatisation de la testostérone au sein même de la graisse mammaire.

Bilan d'une gynécomastie

Un bilan étiologique est recommandé lorsque la gynécomastie apparaît après l'âge de 18 ans, *a fortiori* en l'absence de cause évidente (21). En effet, dans ces conditions, une cause précise peut être identifiée dans plus de 40 % des cas, alors que cette proportion chute à moins de 8 % si la gynécomastie apparaît avant l'âge de 18 ans (11).

L'anamnèse est importante, notamment concernant les antécédents familiaux de maladie endocrinienne ou de cancer, ainsi que la liste des médicaments pris par le patient.

L'examen clinique de la région mammaire chez l'homme se fait idéalement en position couché sur le dos, les mains relevées derrière la nuque. Il doit ainsi permettre de différencier une gynécomastie vraie (disque de tissu ferme centré sur le mamelon) d'une adipomastie (tissu adipeux). L'examen permet ensuite de déterminer le caractère uni- ou bilatéral de la gynécomastie, ses dimensions et ses caractéristiques bénignes. On doit également rechercher un éventuel écoulement mamelonnaire ainsi que d'éventuelles adénopathies axillaires. Il faut noter que la gynécomastie est souvent bilatérale mais asymétrique ; elle peut donc n'être cliniquement perçue que d'un seul côté. Il faut aussi examiner le patient de manière complète, rechercher la présence des caractères sexuels secondaires, d'un goitre, d'une anomalie au niveau des testicules, d'une hépatomégalie ou d'une masse abdominale.

Le recours à une mammographie ou à une échographie est indiqué si le diagnostic différentiel entre gynécomastie et adipomastie est difficile, si l'on a un doute sur la présence d'un éventuel carcinome mammaire (partie indurée ou déformation de la région) ou avant chirurgie correctrice. L'imagerie ne doit cependant pas faire partie du bilan systématique d'une gynécomastie si le diagnostic et la cause sont évidents.

Le bilan complémentaire comprendra d'abord une biologie hormonale incluant la mesure des concentrations circulantes de testostérone totale (et de SHBG si l'on suspecte une variation des protéines porteuses), d'œstradiol, de LH, FSH, prolactine et hCG (1-5, 21). Pour des raisons pratiques, il est souvent utile d'évaluer aussi d'emblée la fonction rénale, les tests hépatiques et la fonction thyroïdienne. Idéalement, les dosages des stéroïdes plasmatiques devraient être réalisés aujourd'hui par spectrométrie de masse couplée à la chromatographie liquide (LC-MS/MS). C'est particulièrement vrai pour le dosage de l'œstradiol dont les concentrations sont relativement basses chez l'homme (22). De la même manière, le dosage de l'œstrone par méthode immunométrique classique n'est pas recommandé en raison de nombreuses causes d'erreur. Il n'est utile que s'il peut être évalué de manière précise par LC-MS/MS.

Des examens plus orientés peuvent être ensuite nécessaires, en fonction du bilan initial: échographie testiculaire, bilan thyroïdien complémentaire, imagerie des glandes surrénales,... La ponction-biopsie n'est indiquée qu'en cas de forte suspicion de carcinome mammaire.

Un algorithme diagnostique basé sur le bilan hormonal de départ est proposé à la Figure 4.

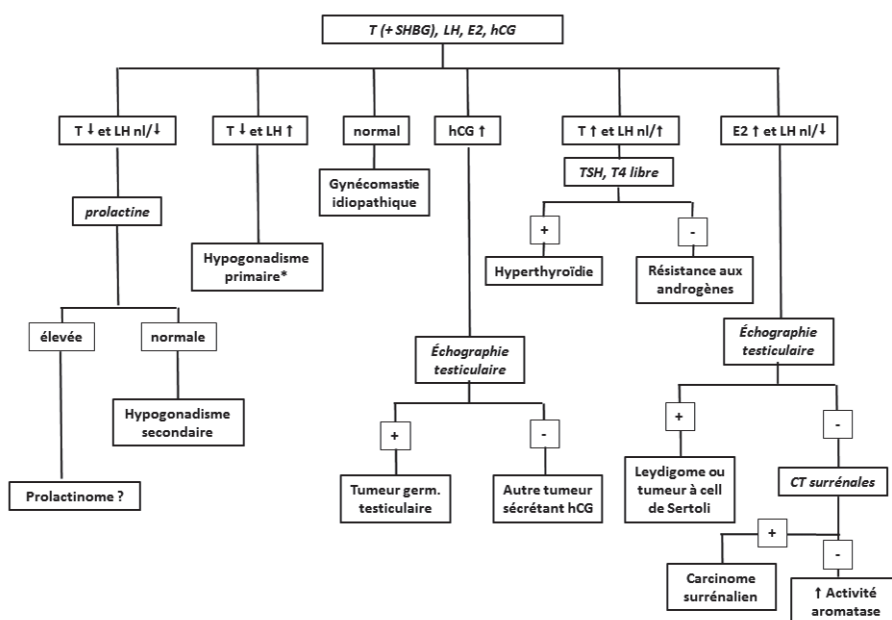


Figure 4. - **Algorithme proposé pour le bilan hormonal et radiologique d'une gynécomastie vraie, récente, sans explication évidente à l'anamnèse et à l'examen clinique (pas de contexte pubertaire, pas de médicament, pas de signe de pathologie pouvant être responsable du problème,...).**

T : testostérone totale ; SHBG : sex hormone globulin ; E2 : œstradiol ; LH : hormone lutéinisante ; hCG : hormone gonadotrope chorionique humaine ; TSH : thyroïdostimuline ; T4 : thyroxine ; CT : tomodensitométrie.

* : en cas d'hypogonadisme primaire, la testostérone totale peut se situer dans la moitié inférieure de l'intervalle normal pour l'âge

§ : en cas d'hyperthyroïdie, la testostérone totale est augmentée par élévation de la SHBG alors que la testostérone libre est basse, induisant une élévation de la LH.

Traitement d'une gynécomastie

En fonction de la durée de la gynécomastie, l'approche thérapeutique sera différente. La phase proliférative s'étend sur les douze premiers mois : la glande mammaire est alors le siège de phénomènes d'hyperplasie et d'inflammation qui seront souvent responsables d'une gêne douloureuse, au moins à la pression. C'est au cours de cette période de remaniements du tissu glandulaire qu'une intervention thérapeutique peut s'avérer bénéfique. Après douze mois, la réaction inflammatoire disparaît pour laisser place à un tissu fibreux cicatriciel qui est généralement résistant au traitement. Dans ce cas, la solution la plus efficace sera l'exérèse chirurgicale.

Si la gynécomastie est récente, peu gênante et surtout si elle est liée à une cause réversible (médicament par exemple), une surveillance simple peut être proposée au patient. Dans de nombreux cas, la gynécomastie peut disparaître spontanément. Si une autre cause spécifique est responsable, le traitement doit être d'abord étiologique (1-5). Ainsi, tant que la gynécomastie n'a pas atteint un stade fibrotique, un traitement par testostérone peut entraîner une amélioration du problème chez les sujets avec hypogonadisme bien démontré, surtout primaire (et ce même si l'hypogonadisme est compensé : testostérone totale normale avec LH augmentée). Ce traitement ne doit jamais être proposé lorsque la fonction gonadique est strictement normale puisque la gynécomastie pourrait s'aggraver suite à l'aromatisation de la testostérone en œstradiol. Un traitement spécifique devra également être proposé en cas d'hyperthyroïdie, de tumeur testiculaire, d'autres tumeurs, ...

Si un traitement symptomatique s'avère nécessaire, on peut prescrire une application quotidienne d'un gel de dihydrotestostérone, un dérivé non aromatisable de la testostérone (Andractim®) pendant 2-3 mois. Ce produit n'est malheureusement plus disponible actuellement sur le marché européen, mais on peut espérer la mise à disposition future d'une préparation similaire. Ce traitement – très simple et dénué de toxicité – n'a jamais été étudié de manière randomisée mais apporte une amélioration significative dans de nombreux cas de gynécomastie (23), sans effets secondaires autres qu'une réaction eczéma-teuse locale occasionnelle.

Si la gynécomastie est plus conséquente mais toujours prise en charge durant la phase proliférative, on peut obtenir une régression de la tuméfaction et une diminution des douleurs grâce à un traitement par tamoxifène (Nolvadex®). Le tamoxifène est un SERM (*selective estrogen receptor modulator*) qui bloque l'action des œstrogènes au niveau des tissus cibles tels que la glande mammaire. L'efficacité de ce traitement a été bien démontrée dans deux études cliniques randomisées contre placebo, conduisant à une nette amélioration dans 80 % des cas de gynécomastie pubertaire persistante ou de l'adulte, en particulier dans les formes douloureuses (24-26). Le traitement par tamoxifène se fait sur une période de trois mois à raison de 20 mg par jour.

Le raloxifène a également été testé dans cette indication (26) mais son utilisation est moins efficace et ce traitement qui diminue les valeurs d'œstradiol pourrait entraîner une diminution de la libido et une augmentation de la masse grasse (27). Rappelons aussi que ni le tamoxifène ni le raloxifène n'ont d'Autorisation de Mise sur le Marché dans cette indication.

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 et ne doivent pas être utilisés en pratique clinique (28).

Finalement la chirurgie plastique est le meilleur traitement à proposer quand la gynécomastie ne régresse pas avec les traitements précités, quand elle entraîne un inconfort esthétique important ou quand elle dure depuis plus de 12 mois (5, 29, 30). Dans la plupart des cas, cette intervention comprendra à la fois une excision chirurgicale du tissu glandulaire et une liposuction du tissu adipeux via une incision péri-aréolaire. Les résultats esthétiques sont très satisfaisants et les complications (sein déformé, hématome, douleur mamelonnaire résiduelle) sont rares, si la correction est effectuée par un chirurgien plasticien ayant l'expertise de ce type de chirurgie. La récurrence est rare si la cause a pu être éliminée et que tout le tissu glandulaire a bien été extirpé.

Notons enfin qu'une radiothérapie a également été proposée comme traitement des gynécomasties induites par les traitements anti-androgènes chez les patients âgés souffrant d'un cancer prostatique (31). Toutefois, le tamoxifène peut également être efficace dans ces circonstances (5).

**Service d'Endocrinologie et Nutrition,
Cliniques Universitaires Saint Luc, Avenue Hippocrate,
10/ Local 690, B-1200 Bruxelles, Belgique.**

Adresse pour la correspondance : Prof. Dominique MAITER, Service d'Endocrinologie et Nutrition, Cliniques Universitaires Saint Luc, Avenue Hippocrate, 10/ Local 690, B-1200 Bruxelles, Belgique.
Tél 32-2-764.54.75 - Fax 32-2-764.54.18 - E-mail : dominique.maiter@uclouvain.be

CLINICAL APPROACH TO GYNAECOMASTIA

by **Dominique MAITER** (Bruxelles - Belgique)

ABSTRACT

Gynaecomastia is a symptom that can affect men at any time in their life. Most often, it is a benign clinical manifestation of unknown origin but the problem should not be neglected as it may cause significant cosmetic disgrace or be the first clinical sign of an underlying malignant disease. The main pathological causes of gynecomastia in adult men are, in order of decreasing frequency, idiopathic gynecomastia, persistent (or recurrent) pubertal gynecomastia, drug-induced gynecomastia, primary and secondary hypogonadism, cirrhosis, tumors, mostly of testicular origin, hyperthyroidism and metabolic causes (such as the so called 'refeeding gynecomastia'). Primary treatment is to remove or treat the cause if this has been identified and is treatable. Next, depending on the relative severity and duration of the problem, either surveillance, local application of a dihydrotestosterone gel, short-time treatment with tamoxifen, or corrective plastic surgery can be proposed.

Key-words: gynecomastia, male hypogonadism, estrogens, testosterone, aromatase, testicular tumour.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Braunstein G.D.** Gynecomastia. *N Engl J Med* 2007, **357**: 1229-1237. - 2. **Meier P.** Evaluation et prise en charge d'une gynécomastie. *Rev Med Suisse* 2009, **5**: 783-787. - 3. **Kuhn JM.** Gynécomastie. In : *Traité d'endocrinologie*, P. Chanson et J. Young (ed.), Médecine-Sciences Flammarion, Paris 2007, pp 651-656.
4. **Narula H.S., H.E. Carlson.** Gynaecomastia - pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2014, **10**: 684-698. - 5. **Braunstein G., B.D. Anawalt.** Epidemiology, pathophysiology, and causes of gynaecomastia. *UpToDate®* 2017, <http://www.uptodate.com/contents>, site accédé le 05/08/2018. - 6. **Brinton L.A., M.B. Cook, V. McCormack V et al.** Anthropometric and hormonal risk factors for male breast cancer: male breast cancer pooling project results. *J Natl Cancer Inst* 2014; **106**: djt465. - 7. **Simson E.R.** Role of aromatase in sex steroid action. Simpson ER. Role of aromatase in sex steroid action. *J Mol Endocrinol* 2000, **25**: 149-156. - 8. **Moore D.C., L.V.Schlaepfer, L. Paunier, P.C. Sizonenko.** Hormonal changes during puberty: Transient pubertal gynecomastia: abnormal androgen-estrogen ratios. *J Clin Endocrinol Metab* 1984, **58**: 492-499. - 9. **Deepinder F., G.D. Braunstein.** Drug-induced gynecomastia: an evidence-based review. *Expert Opin Drug Saf* 2012, **11**: 779-795. - 10. **Rahnema C.D., L.I. Lipshultz, L.E. Crosnoe, J.R. Kovac, E.D. Kim.** Anabolic steroid-induced hypogonadism: diagnosis and treatment. *Fertil Steril* 2014, **101**: 1271-1279. - 11. **Mieritz M.G., P. Christiansen, M.B.Jensen et al.** Gynaecomastia in 786 adult men: clinical and biochemical findings. *Eur J Endocrinol* 2017, **176**: 555-566. - 12. **Coward R.M., S. Rajanahally, J.R. Kovac et al.** Anabolic steroid-induced hypogonadism in young men. *J Urol* 2013, **190**: 2200-2205. - 13. **Hatton C.K., G.A. Green, P.J.Ambrose.** Performance-enhancing drugs: understanding the risks. *Phys Med Rehab Clin North America* 2014, **25**: 897-913. - 14. **Harmon J., M.A. Aliapoulos.** Gynecomastia in marihuana users. *N Engl J Med* 1972, **287**: 936. - 15. **Loumaye A., J.P. Cosyns, A. Feyaerts, D. Maiter.** Tumeur testiculaire et gynécomastie : à propos de deux cas cliniques. *Louvain Med* 2011, **130**: 19-24. - 16. **Gabrilove J.L., D.C. Sharma, H.H. Wotiz, R.I. Dorfman.** Feminizing adrenocortical tumors in the male: a review of 52 cases including a case report. *Medicine* 1965, **44**: 37-44. - 17. **Cavanaugh J., C.B. Niewoehner, F.Q. Nuttall.** Gynecomastia and cirrhosis of the liver. *Arch Intern Med* 1990, **150**: 563-569. - 18. **Sinclair M., M. Grossmann, P.J. Gow, P.W. Angus.** Testosterone in men with advanced liver disease: abnormalities and implications. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015, **30**: 244-251. - 19. **Freeman R.M., R.L. Lawton, M.O. Fearing.** Gynecomastia: an endocrinologic complication of hemodialysis. *Ann Intern Med* 1968, **69**: 67. - 20. **Shozu M., S. Sebastian, K. Takayama et al.** Estrogen excess associated with novel gain-of-function mutations affecting the aromatase gene. *N Engl J Med* 2003, **348**: 1855-1865. - 21. **Ali S.N., C.N.Jayasena, A.H.Sam.** Which patients with gynaecomastia require more detailed investigation? *Clin Endocrinol.* 2018, **88**: 360-363. - 22. **Handelsman D.J., J.D. Newman, M. Jimenez et al.** Performance of direct estradiol immunoassays with human male serum samples. *Clin Chem* 2014, **60**: 510-517. - 23. **Kuhn J.M., R. Roca, M.H. Laudat et al.** Studies on the treatment of idiopathic gynecomastia with percutaneous dihydrotestosterone. *Clin Endocrinol* 1983, **19**: 513-520. - 24. **Parker L., D. Gray, M. Lai, E. Levin** Treatment of gynecomastia with tamoxifen: a double-blind crossover study. *Metabolism* 1986, **35**: 705-708. - 25. **McDermott M., F. Hofeldt, G. Kidd.** Tamoxifen therapy for painful idiopathic gynecomastia. *South Med J* 1990, **83**: 1283-1285. - 26. **Lawrence S.E., K.A.Faught, J. Vethamuthu, M.L. Lawson.** Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. *J Pediatr* 2004, **145**: 71-76. - 27. **Finkelstein J.S., H. Lee, S.A. Burnett-Bowie et al.** Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in men. *N Engl J Med* 2013, **369**: 1011-1022. - 28. **Plourde P.V., E.O. Reiter, H.C. Jou 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**: 4428-4433. - 29. **Gikas P., K. Mokbel.** Management of gynecomastia: an update. *Int J Clin Pract* 2007, **61**: 1209-1215. - 30. **Cordova A., F. Moschella.** Algorithm for clinical evaluation and surgical treatment of gynecomastia. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008, **61**: 41-49. - 31. **Tyrrell C.J., H. Payne H, T.L. Tammela et al.** Prophylactic breast irradiation with a single dose of electron beam radiotherapy (10 Gy) significantly reduces the incidence of bicalutamide-induced gynecomastia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004, **60**: 476-483.