M. Espié

#### Gynécomastie : définition

Hyperplasie non tumorale du tissu mammaire chez l'homme

 Grande fréquence 30 à 40% des hommes au moins transitoirement

• À différencier de l'adipomastie et du cancer du sein

Augmentation de volume uni ou bilatérale des seins

 Taille variable, d'un nodule rétro-aréolaire à des seins « féminins »

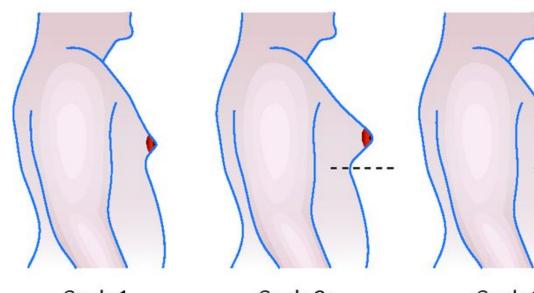
Tension douloureuse rétroaréolaire

Masse rétro-aréolaire centrée par le mamelon

- On distingue trois formes:
  - Floride (hyperplasie canalaire, prolifération)
  - Fibreuse (stoma fibreux, peu de canaux)
  - Intermédiaire
- Probablement corrélées à l'ancienneté de la gynécomastie

#### Classification des gynécomasties

#### Simon classification for gynaecomastia



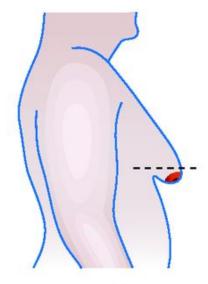
Grade 1
Small enlargement,
no skin excess

Grade 2a

Moderate enlargement,
no excess skin

Grade 2b

Moderate enlargement,
with extra skin



Grade 3
Marked enlargement,
with extra skin

Paul Thiruchelvam et al. BMJ 2016;354:bmj.i4833





#### Classification de SIMON 1972

Stade 1: petite augmentation de volume sans excès cutané



Stade 2a: augmentation modérée sans excès cutané



Stade 2b: augmentation de volume avec excès cutané



Stade 3: augmentation importante avec excès cutané







#### Évolution de l'incidence

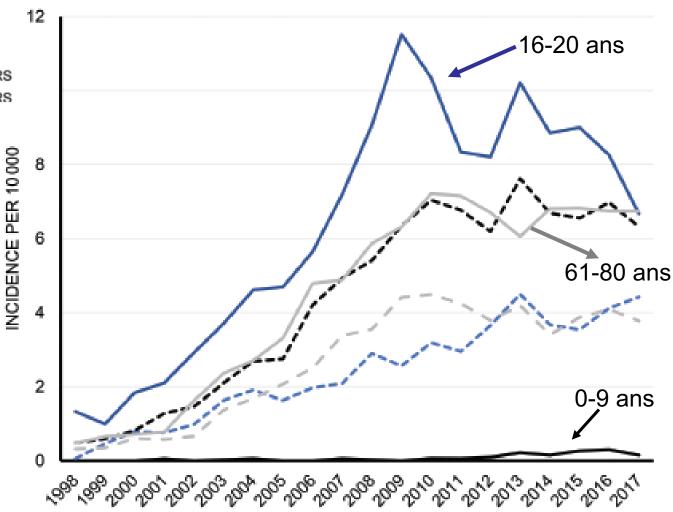
- Données danoises sur 20 ans (1998-2017)
- 17 601 hommes (0-80 ans) enregistrés avec un diagnostic de gynécomastie (moyenne de 880 par an)
- Incidence moyenne de 3,4 pour 10 000 hommes
- 6,5 pour 10 000 entre 16 et 20 ans
- 4,6 pour 10 000 entre 61 et 80 ans
- Respectivement une augmentation multipliée par 5 et 11 pour ces deux groupes sur une période de 20 ans

# Évolution de l'incidence en fonction de l'âge et des années



Modification des hormones stéroïdiennes endo ou exogènes? Obésité, anabolisants, perturbateurs endocriniens, médicaments, alcool???

T. Koch, *J Clin Endocrinol Metab* 105: 3134–3140, 2020



- La glande mammaire peut se développer chez l'homme si l'environnement hormonal est favorable
- Le facteur de croissance essentiel est l'estradiol qui provoque une prolifération des canaux galactophores et du stroma
- En présence d'estradiol, l'insuline, la GH, la prolactine et le cortisol peuvent stimuler la croissance mammaire
- Testostérone et DHT ont un rôle inhibiteur
- Rôle de la TEBG (testosterone-oestradiol-binding-protein) et du rapport testostérone libre sur estradiol libre

#### Gynécomastie origine des estrogènes

 Chez l'homme les testicules sécrètent 95% des androgènes circulants, 15% de l'estradiol et 5% de l'estrone

 80% des estrogènes sont produits par la conversion périphérique de l'androstenedione et de la testostérone en estrone et en estradiol sous l'influence de l'aromatase

#### Origine des estrogènes chez l'homme

- 45 microgrammes/j d'estradiol et 60 microgrammes/j d'estrone
- Sécrétion directe par les cellules de Sertoli et par les cellules de Leydig sous la dépendance des gonadotrophines
- Aromatisation des androgènes testiculaires ou surrénaliens au niveau de nombreux tissus: foie, muscles, tissu adipeux
- Excès d'estrogènes et carence en testostérone peuvent induire des gynécomasties

#### Causes des gynécomasties

Causes	%
Physiologiques	25%
Idiopathiques	25%
Médicamenteuses/ drogues	20-25%
Hypogonadisme primaire	8-10%
Cirrhose	8%
Autres	7%

Swerdloff RS, Ng CM. 2019.

Dickson G. 2012;85:-22.pmid: 22534349

Narula HS, Nat Rev Endocrinol 2014;10:-98.pmid: 25112235

#### Gynécomastie physiologique

- Gynécomastie transitoire chez le nouveau né sous l'influence des estrogènes maternels, résolution spontanée en quelques semaines. A explorer si persiste au-delà de 18 mois, fréquemment associée à un écoulement mamelonnaire
- Banale à l'adolescence (60%) majoritairement entre 12 et 14 ans régression spontanée dans 90% des cas, dure de 6 à 12 mois sinon nécessaire de rechercher les affections causales si persiste au-delà de 18-24 mois
- Jusqu'à 65% des hommes de plus de 65 ans

- Déséquilibre du rapport estrogènes/androgènes:
  - Élévation des estrogènes libres
    - Sécrétés par les testicules ou les surrénales
    - L'aromatisation des précurseurs des estrogènes
    - La diminution de la métabolisation des estrogènes
    - L'exposition à des estrogènes environnementaux (xénoestrogènes)
    - Utilisation de médicaments déplaçant les estrogènes de leur lien avec la SHBG

# Gynécomastie par production excessive d'estrogènes

- Tumeurs testiculaires:
  - Leydigome (ou tumeurs à cellules de Leydig)
  - Tumeurs à cellules de sertoli (syndrome de Peutz jeghers)
    - → Production oestrogènes, activité aromatase élevée
  - Tumeurs des cellules germinales :
    - → sécrétion HCG
- Tumeurs féminisantes de la surrénale (sécrétion d'oestrogènes ou précurseurs des oestrogènes)

#### Gynécomastie et environnement

- Une exposition permanente environnementale à des substances avec une faible action agoniste des estrogènes peut faciliter une gynécomastie
- Notion de perturbateurs endocriniens:
  - Pesticides organochlorés
  - Polluants atmosphériques
  - Hydrocarbures polycycliques
  - Plastiques
  - Phtalates ...

- Concentration sérique en phtalates chez 40 garçons avec une gynécomastie comparés à 21 témoins sans gynécomastie
- Concentration significativement plus importante en cas de gynécomastie (p < 0,01)</li>
- Phtalates: substance avec une activité estrogènique et anti androgènes présents dans les cosmétiques, les parfums, les peintures, les solvants, les insecticides, les plastiques...

 Réfugiés Haïtiens en camps de rétention aux USA, épidémie de gynécomastie semblant corrélée à l'utilisation d'insecticides: la phénothrine

La phénothrine a une action anti-androgène

### Augmentation de l'imprégnation du tissu mammaire aux estrogènes

- Tumeurs estrogéno-sécrétantes (leydigome)
- Tumeur à HCG
- Traitements androgéniques par aromatisation
- Hormones chorioniques
- Cirrhose
- Traitements estrogéniques: Distilbène, ST 52, estradiol par voie percutanée
- Hypersensibilité du tissu mammaire aux estrogènes

#### Gynécomastie: diminution des androgènes

- Diminution des androgènes:
  - Diminution de la production testiculaire
  - Fixation accrue à le SHBG
  - Métabolisme altéré
  - Déplacement des androgènes de leurs récepteurs par des médicaments
  - Défaut de fonctionnement des récepteurs

### Diminution de la production des androgènes et/ou de la fraction libre et de leur efficacité

- Hypogonadismes primaires (Klinefelter 47 XXY)
- Hyperprolactinémies
- Médicaments: spirono-lactone, acétate de cyprotérone, estrogènes...
- Sénescence
- Hyperthyroïdie (action sur la SHBG, augmentation activité anti-aromatase)
- Cirrhose
- Insuffisance rénale
- Résistance périphérique aux androgènes, déficit de fonction des récepteurs des androgènes

#### Modification de l'équilibre testostéroneestradiol

- Alcool et cirrhose: augmentation de l'estradiol libre, conversion périphérique de l'androstenedione en estrone, diminution de la testostérone libre
- Dénutrition : la carence protéique entraîne une atteinte testiculaire et pituitaire
- Insuffisance rénale chronique
- Hyperthyroïdie: augmentation de la SBP d'où diminution de la testostérone non liée et déséquilibre du rapport testostérone/estradiol

#### Hypogonadisme hypergonadotropes

- Élévation de FSH LH
- Syndrome de Klinefelter, caryotype XXY
- S'accompagne, chez un adulte jeune, dans 40 à 60% des cas d'une gynécomastie
- Déficit androgénique et hyper estrogénie relative
- Orchites virales...

#### Hypogonadisme hypogonadotrope

#### Rares:

- Adénomes hypophysaires à prolactine
- Dysgénésies testiculaires (pseudohermaphrodismes, anorchidie, testicules rudimentaires...)
- Syndromes de résistance périphérique aux androgènes

# Production excessive d'HcG ou d'HPL (hormone lactogène placentaire)

- Choriocarcinome testiculaire
- Germinome intra-cranien
- Sécrétions d'HcG et syndrome paranéoplasique cancers bronchiques, cancers du rein, des surrénales, hépatoblastome
- Sécrétion d'hormone lactogène placentaire serait associée potentiellement à des cancers variés

# Gynécomastie iatrogène: Principaux médicaments responsables

- Hormones et antihormones:
  - Estrogènes
  - Androgènes et anabolisants stéroïdiens
  - Gonadotrophines chorioniques
  - Antiandrogènes : acétate de cyprotérone, flutamide, nilutamide...
- Antibiotiques:
  - Isoniazide
  - Kétoconazole
- Chimiothérapie anticancéreuse
- · Anti-ulcéreux: cinétidine, oméprazole, ranitidine
- Anti-rétroviraux

# Gynécomasties iatrogènes: Principaux médicaments responsables

- Médicaments cardio-vasculaires:
  - Digitoxine, amiodarone, captopril, enalapril, méthyldopa, nifédipine, vérapamil, réserpine, spironolactone...
- Médicaments psycho actifs:
  - Neuroleptiques
  - Phénotiazines
  - Antidépresseurs tricycliques
  - Amphétamines
- Antiandrogènes (bicalutamide, flutamide, finasteride, dutasteride)
- Antirétroviraux, inhibiteurs de protéase et de la reverse transcriptase
- Inhibiteurs de la pompe à protons, anti H2
- ketoconazole

## Gynécomasties iatrogènes: Principaux médicaments et substances responsables

- Hormones exogènes (estrogènes, prednisone, HcG)
- Phtalates (cosmétiques, parfums, peintures, solvants, insecticides...)
- Toxiques et stupéfiants:
  - Alcool (augmente l'activité aromatase et la production surrénalienne des précurseurs des estrogènes)
  - Canabis
  - Héroïne, méthadone
- Plantes (lavande, soja, ginseng...)

### Gynécomastie chez l'homme jeune

- Fréquemment liée
  - Aux toxiques
  - Aux suppléments androgéniques pour la musculation
- Les androgènes bloquent l'axe hypothalamo-hypophysaire ce qui va faire chuter les estrogènes endogènes circulants et induire la gynécomastie
- (dimethazinz, methylclostebol, mentabolan, methoxygonadiene, methylepitiostanol, methylstenbolone...)

#### Gynécomastie de cause inconnue

- Les plus fréquentes
- Le bilan
   étiologique est
   cependant
   indispensable





Musée de Cluny Paris

#### Diagnostic

#### Préciser:

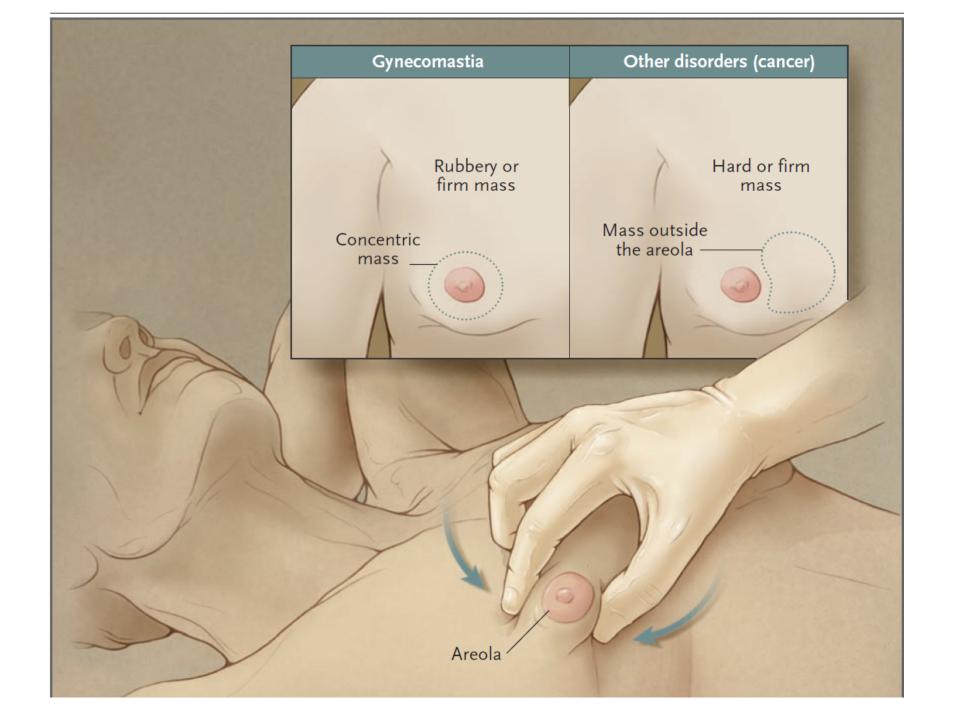
- L'ancienneté de la gynécomastie et son mode évolutif
- Rechercher les prises médicamenteuses
- Rechercher les prises de toxiques
- La fonction sexuelle, les caractères sexuels secondaires
- L'évolution pondérale; L'IMC
- Des antécédents familiaux ?

#### Diagnostic

- Rechercher:
  - les signes d'insuffisance hépatique
  - De dénutrition
  - D'hyperthyroïdie
  - D'hypogonadisme
  - De féminisation
  - Un syndrome tumoral hypophysaire
- Examiner les gonades
- Palper les fosses lombaires (t. surrénale)

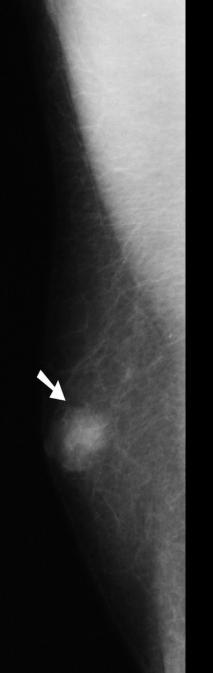
#### Diagnostic

- Masse glandulaire ferme, homogène, élastique centrée sur l'aréole et distinct du tissu cellulo-adipeux environnant
- Uni ou bilatérale, symétrique ou non
- Parfois douloureuse
- Rechercher un écoulement (prolactine)
- Rechercher des adénopathies
- Apprécier le volume
- · Diagnostics différentiels: adipomastie, cancer du sein

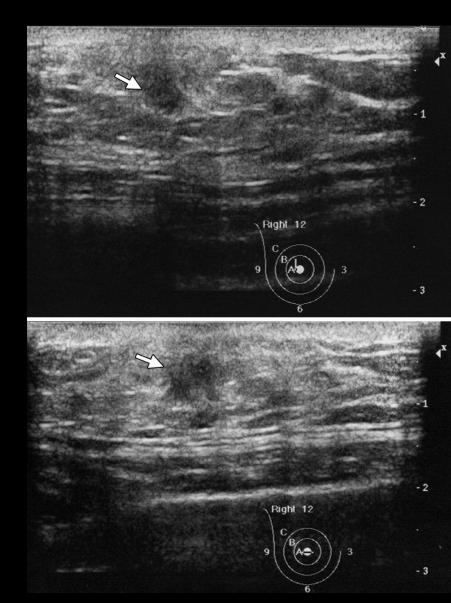


#### Mammographie

- À faire en cas de doute
  - Aspect dendritique: opacité dense non homogène à contours réguliers en avant et irréguliers, déchiquetés en arrière. Le tissu adipeux est abondant
  - Aspect nodulaire: opacité arrondie homogène à contours réguliers siégeant en arrière du mamelon, de petit volume
  - Aspect féminin reproduisant un aspect comparable à un sein de femme



Gynécomastie nodulaire aspects mammographique et échographique



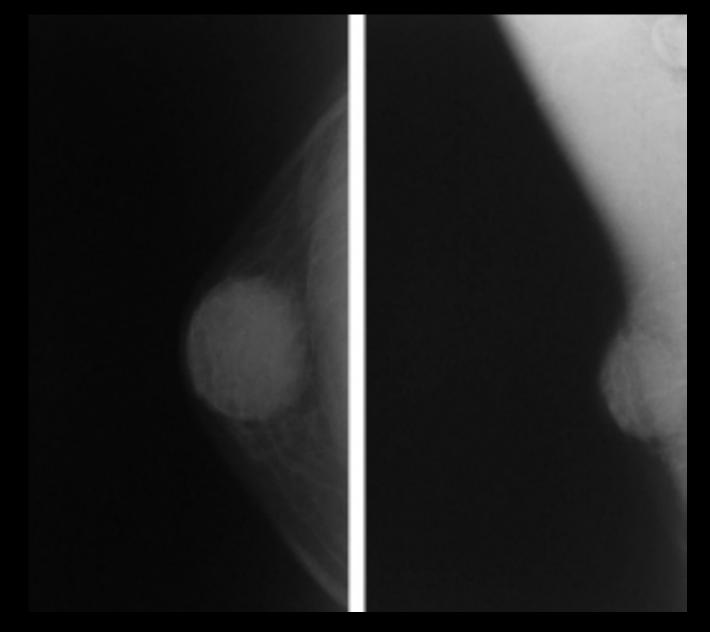
# Gynécomastie bilatérale

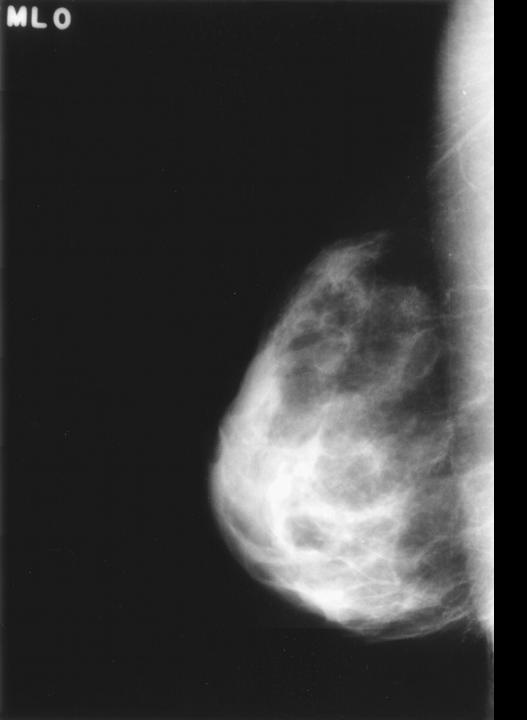


Gynécomastie nodulaire: densité rétro-aréolaire mal limitée mêlée au tissu adipeux



# Gynécomastie nodulaire





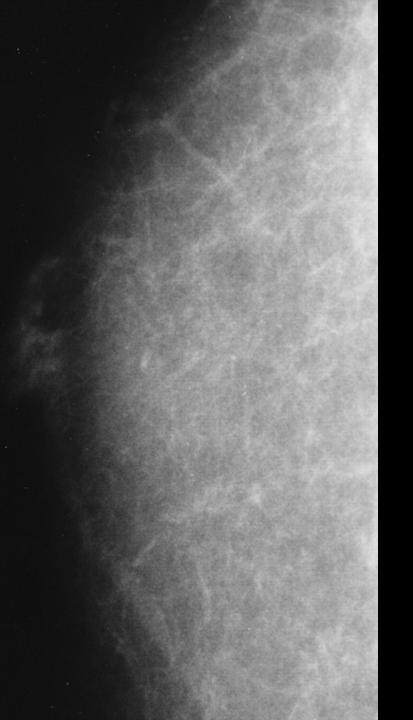
Gynécomastie d'aspect féminin: sein dense hétérogène

#### En résumé: Gynécomastie:

- Nodulaire
- Dendritique
- Glandulaire



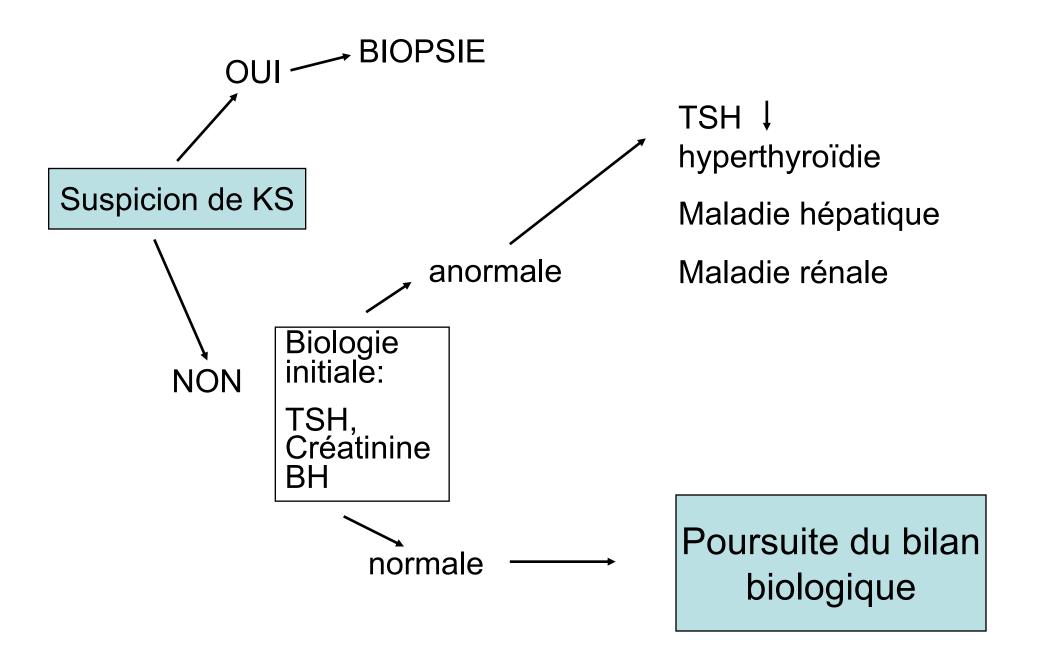
Clinical Imaging 72 (2021) 142–150



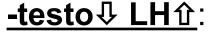
#### Adipomastie

#### Bilan biologique

- Dosages hormonaux:
  - FSH LH
  - Estradiol, estrone, testostérone, prolactine
  - T4 libre, TSH
  - Bilan hépatique
  - Urée créatinine
  - $-\beta$  HcG,  $\alpha$  foetoprotéine



Testostérone LH B Hcg Oestradiol SHBG DHEA prolactine



Hypogonadisme primaire, Klinefelter -testo ↓ LH ↓: problème hypophyse thalamus

- <u>-testo</u> <u>oestradiol</u> <u>résistance aux androgènes, androgènes exogènes</u>
- <u>-E2① SHBG①:</u> tumeur testis, T. surrénales, hyperthyroïdie
- <u>-BHcg</u> ①: tumeur testiculaire, syndrome paranéo: cancer poumon cancer hépatique
- <u>-DHEA ①:</u> tumeur surrénalienne
- <u>-prolactine</u> û :tumeur hypophysaire

Tout normal: gynécomastie idiopathique

### Gynécomastie

#### Imagerie:

- Échographie en première intention
- Mammographie en cas de doute avec un cancer, plus fréquemment chez les sujets « âgés »
- IRM mammaire
- Échographie testiculaire
- Thorax F+P

#### **Traitements**

- Traiter la cause!
- Traitements médicaux:
  - Tamoxifène, clomiphène
  - Dihydrotestostérone en gel (andractim)
  - DHT IM
  - Danazol (anti-gonadotrope)
  - Testolactone (inh. aromatase)
- Radiothérapie mammaire (cancers de la prostate)
- Traitement chirurgical en cas d'échec des traitements médicaux et gynécomastie volumineuse



Anonyme, Musée de l'hôpital Notre-Dame à la Rose, Lessines, Belgique

# Gynécomastie : chirurgie



# Gynécomastie: chirurgie



# Gynécomastie: chirurgie





Statue d'Hémiounou Architecte pyramide de Gizeh

# Merci pour votre attention