

Gynécomastie et Maladie Cœliaque : Une Association Rare à propos d'un cas

Résumé

La gynécomastie est une manifestation rare dans le cadre des maladies systémiques, et particulièrement inhabituelle dans le contexte de la maladie cœliaque. Nous rapportons ici le cas d'un jeune homme présentant une gynécomastie bilatérale, chez qui les causes évidentes et tumorales ont été éliminées. Cette gynécomastie constituait une manifestation extra-digestive d'une maladie cœliaque non contrôlée, dont l'évolution sous régime sans gluten a été marquée par une régression clinique de la gynécomastie et une normalisation du bilan hormonal, ce qui souligne l'importance d'un diagnostic étiologique précis et d'une prise en charge rigoureuse ciblée par un régime sans gluten.

Mots-clés : Gynécomastie, Maladie cœliaque, Hypogonadisme hypogonadotrope, Régime sans gluten.

Introduction

La gynécomastie, définie comme une hypertrophie bénigne du tissu mammaire masculin, est une pathologie relativement fréquente, surtout pendant la puberté, mais elle peut également survenir à tout âge. Elle peut résulter de multiples étiologies, incluant des dysrégulations hormonales, des perturbations métaboliques, l'effet iatrogène de certains traitements ou encore des pathologies systémiques sous-jacentes. Bien que souvent bénigne, la gynécomastie peut être source de gêne psychologique et d'inconfort pour les patients, nécessitant parfois un traitement médical ou chirurgical.

En dehors des formes physiologiques, telles que celles observées à la puberté ou au cours du vieillissement, ainsi que de certaines situations cliniques dont l'étiologie est d'emblée évidente, l'exploration étiologique d'une gynécomastie repose sur une démarche hiérarchisée, débutant par l'exclusion des causes pharmacologiques et tumorales, avant d'envisager une origine endocrinienne.

Une des causes les plus rares mais intéressantes de gynécomastie chez l'homme adulte est l'association avec la maladie cœliaque, une pathologie auto-immune chronique qui affecte l'intestin grêle et est induite par la consommation de gluten chez des individus génétiquement prédisposés. La maladie cœliaque se caractérise par des lésions de la muqueuse intestinale, provoquant des troubles de l'absorption des nutriments et des carences en vitamines et minéraux essentiels. Bien que cette maladie soit mieux connue pour ses manifestations gastro-intestinales, elle peut également avoir des conséquences endocriniennes importantes, dont l'hypogonadisme secondaire, pouvant mener à des symptômes comme la gynécomastie.

Il est bien établi que l'hypogonadisme chez les patients cœliaques peut résulter d'un déséquilibre hormonal complexe impliquant des mécanismes hypothalamo-hypophysaires, des carences nutritionnelles et des effets indirects des peptides de gluten (4). Ces

perturbations hormonales peuvent altérer la fonction des gonades, entraînant une diminution de la testostérone et une augmentation relative des œstrogènes, ce qui favorise l'apparition de gynécomastie(2). Dans certains cas, ces troubles endocriniens peuvent être réversibles après l'instauration d'un régime strict sans gluten(4), ce qui souligne l'importance d'une prise en charge nutritionnelle appropriée et du suivi hormonal chez ces patients.

Un patient de 19 ans, suivi pour une maladie cœliaque, présente une gynécomastie bilatérale révélant un hypogonadisme hypogonadotrope associé.. Ce dernier, bien que relativement rare, met en lumière l'impact possible des déséquilibres hormonaux secondaires à la maladie cœliaque sur la santé endocrinienne. L'amélioration clinique et biologique observée après la reprise stricte du régime sans gluten met en lumière les mécanismes physiopathologiques potentiellement impliqués dans cette association, et souligne l'importance d'un suivi endocrinien régulier chez les patients atteints de maladie cœliaque présentant des manifestations hormonales.

Présentation du cas

Un homme de 19 ans, suivi pour une maladie cœliaque diagnostiquée à l'âge de deux ans, présentait une observance irrégulière du régime sans gluten. Il a été admis pour la prise en charge d'une gynécomastie bilatérale évoluant depuis la puberté. Lors de la consultation, l'examen clinique a révélé une gynécomastie bilatérale, symétrique, ferme, non douloureuse, classée grade I selon Tanner, sans galactorrhée ni signes associés. L'examen des organes génitaux externes était normal, avec une verge de taille normale et des testicules de volume normal. Il n'y avait ni hépatomégalie ni masse palpable.

L'échographie mammaire a confirmé la présence d'une gynécomastie, en objectivant une hypertrophie du tissu fibro-glandulaire des deux matrices mammaires, sans lésion nodulaire ni kystique visible. Aucune anomalie suspecte n'a été retrouvée.

Le bilan biologique a été conduit de manière hiérarchisée. En première intention, les fonctions thyroïdienne, hépatique et rénale se sont révélées normales : TSH à 1,236 μ UI/ml (N : 0,4–4), transaminases (GOT : 17 UI/L ; GPT : 14 UI/L ; N : 5–40), urée à 0,28 g/L (N : 0,15–0,45), créatinine à 8 mg/L (N : 5–12), et clairance estimée à 129,5 ml/min (N > 90).

En seconde intention, les causes tumorales ont été exclues : les marqueurs tumoraux testiculaires étaient négatifs (hCG < 2,3 mIU/ml ; AFP : 1,39 ng/ml), et l'échographie testiculaire a montré des testicules de taille normale (10 ml à droite, 9 ml à gauche), sans masse ni anomalie notable, avec des microcalcifications bilatérales et une hydrocèle modérée.

Le bilan endocrinien initial a mis en évidence un hypogonadisme hypogonadotrope sévère : testostérone totale effondrée à < 0,01442 ng/ml (équivalent à < 0,05 nmol/L ; N : 8,8–35), FSH < 0,10 UI/L (N : 1,5–12,4), LH < 0,10 UI/L (N : 1,7–8,6). La prolactine était normale à 8,10 ng/ml (N : 3–20). Ce profil pourrait être en faveur d'une atteinte fonctionnelle de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Trois mois après la reprise rigoureuse du régime sans gluten, l'évolution a été très favorable, tant sur le plan clinique que biologique. La gynécomastie s'est nettement améliorée, avec

une diminution visible du volume mammaire bilatéral, comme le montre la Figure 1. Sur le plan hormonal, on observait une remontée progressive des taux : la testostérone atteignait 9,98 ng/ml (soit 34,6 nmol/L), la FSH 5,06 UI/L, la LH 1,88 UI/L et la prolactine 7,12 ng/ml, traduisant une récupération de l'axe gonadotrope. Ces résultats sont présentés dans le Tableau 1. Le bilan nutritionnel révélait une insuffisance modérée en vitamine D à 24,6 nmol/L, valeur compatible avec une malabsorption partielle, tandis que les autres paramètres comme l'albumine à 46 g/L, la ferritine à 101 µg/L et la vitamine B12 étaient dans les normes.



Figure 1 : Évolution clinique de la gynécomastie sous régime sans gluten
Photographies comparatives montrant la réduction progressive du volume mammaire bilatéral après trois mois de reprise stricte du régime sans gluten, témoignant d'une amélioration clinique nette.

Bilan	27/09/2023	Bilan	
Testostérone	< 0.05 nmol/l soit <0.0014 ng/ml	Testostérone	6.86 ng/ml
FSH	5.06 ui/l	FSH	4.81 UI/l
LH	1.88 ui/l	LH	2.11 UI/l
Régime sans gluten	Non respecté	Régime sans gluten	Respecté pendant 3mois

Tableau 1 : Évolution des paramètres hormonaux avant et après le régime sans gluten
Les taux hormonaux montrent une amélioration significative de l'axe gonadotrope, en faveur d'un hypogonadisme fonctionnel réversible.

Discussion :

La maladie cœliaque peut se manifester de façon inhabituelle, notamment par une gynécomastie secondaire à un hypogonadisme hypogonadotrope. Dans notre cas, plusieurs mécanismes évoqués dans la littérature peuvent être discutés afin de mieux comprendre l'origine de cette présentation.

Tout d'abord, Farthing et al. ont suggéré que l'insensibilité aux androgènes ou un déficit en 5-alpha réductase pourrait expliquer certains cas d'hypogonadisme chez les patients cœliaques (2). Néanmoins, chez notre patient, le profil biologique met en évidence un hypogonadisme d'origine centrale, avec des taux de testostérone bas associés à des taux de LH et FSH également abaissés, ce qui plaide contre une résistance périphérique aux androgènes ou un défaut de conversion de la testostérone. De plus, l'amélioration hormonale après respect du régime sans gluten pendant trois mois confirme plutôt un trouble fonctionnel réversible d'origine centrale.

Le mécanisme physiopathologique sous-jacent à cet hypogonadisme hypogonadotrope fonctionnel repose sur une inhibition transitoire de l'axe hypothalamo-hypophysaire, en l'absence de lésion organique. Cette inhibition peut résulter de divers facteurs : stress métabolique chronique, inflammation de bas grade, altérations immunologiques ou encore dérégulation neuroendocrinienne induite par des signaux périphériques d'origine digestive. Dans le contexte de la maladie cœliaque, cette inhibition serait particulièrement liée à l'effet délétère des peptides du gluten, qui agiraient comme des opioïdes endogènes en se fixant sur les récepteurs mu du système nerveux central, inhibant ainsi la sécrétion pulsatile de GnRH et, par conséquent, la libération de LH et FSH par l'hypophyse (4). Cette hypothèse paraît particulièrement pertinente dans notre observation : L'inhibition de LH et FSH observée chez notre patient est compatible avec ce mécanisme, et la normalisation progressive de la fonction gonadotrope après trois mois de régime sans gluten vient soutenir cette hypothèse.

La piste auto-immune est également suggérée dans plusieurs travaux, notamment par la mise en évidence d'anticorps anti-hypophysaires (APA) chez certains patients atteints de maladie cœliaque (9,11). Toutefois, le dosage des APA reste limité en pratique courante : leur détection repose principalement sur des techniques d'immunofluorescence indirecte, souvent disponibles uniquement dans des laboratoires spécialisés, avec une standardisation imparfaite et une sensibilité variable (12). Dans notre cas, aucun dosage d'APA n'a été réalisé. Néanmoins, l'amélioration clinique et biologique constatée après la reprise stricte du régime sans gluten, en l'absence de tout traitement immunomodulateur, suggère une atteinte fonctionnelle transitoire plutôt qu'un processus auto-immun établi, et plaide davantage en faveur d'une perturbation inflammatoire infra-clinique, potentiellement réversible.

Par ailleurs, la malnutrition chronique liée à une absorption intestinale altérée est connue pour induire des troubles endocriniens, notamment via une réduction de la leptine, une baisse de l'activité de la kisspeptine et une inhibition centrale de la GnRH (8). Chez notre patient, la présence d'une carence micronutritionnelle, notamment en vitamine D, pourrait avoir contribué au déséquilibre hormonal. Toutefois, ces anomalies nutritionnelles apparaissent davantage comme un facteur aggravant que comme la cause principale du tableau clinique observé.

Enfin, certains auteurs rapportent que la réalimentation après mise en place du régime sans gluten peut favoriser une gynécomastie transitoire via une aromatisation accrue des androgènes en œstrogènes, notamment en cas de prise de poids rapide (7,10). Cette situation n'est pas retrouvée ici : la gynécomastie existait avant la reprise stricte du régime

et s'est atténuée parallèlement à l'amélioration hormonale, ce qui rend ce mécanisme improbable dans notre contexte.

En conclusion, l'analyse croisée de ces mécanismes avec notre observation oriente principalement vers une inhibition fonctionnelle hypothalamo-hypophysaire liée à l'ingestion de gluten, favorisée secondairement par un contexte de carences nutritionnelles. L'évolution favorable sous régime strictement sans gluten confirme le caractère réversible de ces anomalies et illustre l'importance d'un suivi endocrinologique rigoureux chez les patients atteints de maladie cœliaque.

Conclusion :

La gynécomastie peut révéler une maladie cœliaque sous-jacente, en lien avec un hypogonadisme hypogonadotrope fonctionnel. Dans notre cas, plusieurs facteurs ont probablement contribué : une inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire induite par l'exposition au gluten, des carences nutritionnelles modérées, ainsi que l'intervention possible d'un mécanisme auto-immun. Ce dernier pourrait impliquer la production d'anticorps anti-hypophysaires dirigés contre les cellules gonadotropes, perturbant la sécrétion de LH et de FSH. Cette auto-immunité hypophysaire, bien que rarement explorée en pratique courante, a été décrite chez certains patients cœliaques et pourrait participer à la dysrégulation endocrinienne observée.

L'amélioration hormonale après reprise stricte du régime sans gluten confirme le caractère réversible de ces perturbations. Ce cas souligne l'intérêt d'un dépistage endocrinien ciblé chez les patients cœliaques présentant des signes évocateurs. Il rappelle aussi l'importance d'évaluer régulièrement l'adhésion au régime, afin de prévenir des complications endocriniennes souvent négligées, mais potentiellement évitables.

Références bibliographiques

1. Green PHR, Jabri B. Coeliac disease. Lancet. 2003;362(9381):383–391. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14027-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14027-5)
2. Farthing MJG, Edwards CRW, Rees LH, Dawson AM. Male gonadal function in coeliac disease: 2. Sex hormones. Gut. 1983;24(2):127–135. <https://doi.org/10.1136/gut.24.2.127>
3. Ozaslan E, Mungan Z, Ercin CN. Celiac disease and reproductive disorders. Scand J Gastroenterol. 2009;44(9):1074–1078. <https://doi.org/10.1080/00365520903035374>
4. Carroccio A, Brusca I, Mansueto P, Soresi M, D'Alcamo A, Ambrosiano G, Iacono G. Male hypogonadism and celiac disease: A hidden relationship. Am J Gastroenterol. 2005;100(4):857–864. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.41077.x>
5. De Leo V, Lanzetta D, La Marca A, D'Antona D, Morgante G. Female reproductive life in celiac disease: From menarche to menopause. Gynecol Endocrinol. 2011;27(12):1062–1066. <https://doi.org/10.3109/09513590.2011.584992>
6. Meloni GF, Mandas C, Jores RD, Congia M, Caocci G. Clinical and endocrine aspects of coeliac disease in childhood and adolescence. J Pediatr Endocrinol Metab. 2001;14(5):567–574. <https://doi.org/10.1515/jpem.2001.14.5.567>

- 185 7. Zanini B, Martelossi S, Casella G, Lanzarotto F. Gynecomastia after treatment of
186 celiac disease: A case report. Clin Nutr ESPEN. 2016;14:54–56.
187 <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2016.03.002>
- 188 8. Freeman HJ. Endocrine manifestations of adult celiac disease. World J Gastroenterol.
189 2009;15(14):1801–1809. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.1801>
- 190 9. Naiyer AJ, Shah J, Hernandez L, Kim SY, Ciaccio EJ, Cheng J, Bhagat G, Green PHR.
191 Celiac disease and autoimmune endocrinologic disorders. Dig Dis Sci. 2008;53(6):1451–
192 1455. <https://doi.org/10.1007/s10620-007-0038-1>
- 193 10. Marcus DM, Green PHR, Lebwohl B. Refeeding syndrome and celiac disease: A
194 possible unrecognized complication. Clin Nutr. 2020;39(3):891–895.
195 <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.03.031>
- 196 11. Jabri B, Sollid LM. Autoimmunity and celiac disease. Curr Opin Gastroenterol.
197 2005;21(2):88–91. <https://doi.org/10.1097/01.mog.0000150290.69911.23>
- 198 12. Tüzün E, Erbas T, Kocer B, Deyneli O. Autoimmune hypophysitis: clinical, diagnostic
199 and therapeutic aspects. Pituitary. 2005;8(1):49–56. [https://doi.org/10.1007/s11102-](https://doi.org/10.1007/s11102-005-0270-4)
200 005-0270-4

201
202
UNDER PEER REVIEW