

LA GYNÉCOMASTIE LÉPREUSE ETUDE PRELIMINAIRE¹

R. ROLLIER, M.D.

ET E. REBOUL, M.D.

*Service Central de la Lèpre
Center Hospitalier Casablanca
Casablanca, Maroc*

Nous nous proposons ici de rapporter quelques faits, et non de faire une étude exhaustive de la question des gynécomasties en général et des gynécomasties des lépreux en particulier. En l'absence d'une documentation bibliographique que nous n'avons pu encore réunir, nous désirons seulement, dans ce travail préliminaire, rapporter nos constatations avec un bref commentaire. Aussi bien, dans les conditions où nous travaillons, il nous est impossible de disposer d'un certain nombre d'examens biochimiques indispensables dans ce domaine particulier de l'endocrinologie.

Ayant remarqué, après bien d'autres, ces gynécomasties sur lesquelles Jeanselme avait, un des premiers, attiré l'attention, nous avons voulu en préciser la fréquence dans notre groupe de lépreux surveillés, et aussi, tâche plus difficile, essayer de les rattacher à une cause éventuelle. On sait, en effet, qu'en dehors d'une prédisposition individuelle tissulaire, des facteurs dits encéphalo-hypophysaires peuvent être fréquemment soupçonnés. Témoins de ces perturbations (ou, peut-être, agents déterminants primitifs), les modifications des oestrogènes ou des androgènes ont été mises en évidence par nombreux auteurs: Imprégnation oestrogénique de l'organisme? Rupture de l'équilibre androgène-oestrogène au bénéfice de ces derniers? Nous avons pensé, avant d'entreprendre ce travail, au rôle favorisant des troubles nutritionnels si fréquents chez nos malades, mais aussi à celui de l'atteinte hépatique. L'incidence de la thérapeutique—sulfones en particulier—devait être évoquée. Enfin, l'étude du testicule sur le plan anatomique, comme sur le plan fonctionnel, nous paraissait capitale.

C'est pourquoi le travail récent de Kinnear et Davison consacré aux excréctions hormonales et aux fonctions hépatiques dans les gynécomasties des lépreux, retint tout particulièrement notre attention. L'étude de 18 lépreux lépromateux comparés à d'autres groupes de lépreux sans gynécomastie, lépromateux ou tuberculoïdes, et à un groupe de sujets sains, ne permet pas aux auteurs de tirer des conclusions catégoriques.

¹ An abstract of this paper was sent to the VII International Congress of Leprology, held in Tokyo November 12-19, 1958, but another paper was chosen for the program.

Plus intéressantes sont les autres constatations: effondrement de l'excrétion urinaire des 17 céstéroïdes, élévation particulière des gonadotrophines chez les lépromateux avec gynécomastie, surtout avec atrophie testiculaire. Cependant, la comparaison des chiffres avec ceux d'un autre groupe de lépreux lépromateux avec atrophie testiculaire et sans gynécomastie paraît démontrer qu'il n'y a pas de relation particulière entre l'atrophie testiculaire et le taux de gonadotrophine.

En ce qui nous concerne, nous avons trouvé 108 cas de gynécomasties, uni- ou bilatérales, sur le total de 700 lépreux que nous suivons régulièrement depuis 1954, soit 15 pour cent.² Il s'agit de 84 sujets porteur de lèpres lépromateuses, 12 de forme tuberculoïde, et 12 de formes indéterminées. Ces gynécomasties ont été constatées à des périodes de l'observation des malades variables selon les cas. Ces données sont résumées dans le tableau ci-dessous:

| Type de lèpre | Année de la constatation | | | | | | | | |
|------------------|--------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 1e | 2e | 3e | 4e | 5e | 6e | 7e | 8e | 9e |
| L | 31 | 16 | 14 | 7 | 7 | 6 | — | 1 | 2 |
| T | 1 | 4 | 3 | — | — | 2 | 1 | 1 | — |
| I | 3 | 1 | 1 | 3 | 2 | 2 | — | — | — |

Nous avons plus spécialement observé les sept derniers malades que nous avons dépistés au hasard des consultations du dispensaire de la lèpre. Ces sept malades porteurs de gynécomastie ont subi, outre leurs examens biologiques systématiques, une biopsie testiculaire, et, dans les quatre derniers cas, des dosages hormonaux—et en particulier dosage des 17 céstéroïdes—dans les urines.³ Il ne nous a pas été possible de faire doser les F.S.H. (gonadotrophines folliculo-stimulantes). Nous rapportons ci-après les observations succinctes de ces malades, résumées ensuite dans un tableau d'ensemble (Tableau I).

No. 1. Boub. Meh. Ad. (44-S-58).—Vu le 1.3.58, non traité. Age 37 ans, marié 3 enfants. Lèpre lépromateuse récente (1½ ans), très évolutive, actuellement en placards sarcoïdiques; lépromes du visage, des avant bras; rhinite; hypoesthésie des deux mains; hypertrophie de quelques troncs nerveux. Gynécomastie droite au début. Mitsuda réaction: négatif. Bacilles: nez et lépromes + + + +. En résumé: L e2 pl + +.

Biopsie testiculaire (18.3.58): Pachyvaginalite, testicule séléreux, blanc, nettement anormal à la coupe. Examen histologique: Lépromes

² Ce pourcentage se situe entre ceux cités par d'autres auteurs: 19 (Grabstald et Swan), 8, 6 (Baptista), et 6 (Kinnear et Davison).

³ Nous adressons nos vifs remerciements à M. le Pharmacien Commandant Le Coroller qui a bien voulu pratiquer ces dosages dans le Laboratoire de Chimie de l'Hôpital Militaire J. Vial.

testiculaire intense, écartant et dissociant les tubes séminiphères, dont certains sont en voie de dégénérescence hyaline. Néocollagénose marquée par endroits.

No. 2. Hama. Mil. A. (21-S-58).—Vu le 1.2.58, non encore traité. Age 29 ans, marié, veuf, pas d'enfant. Malade depuis 10 ans. Actuellement lèpre régressive spontanément. Discrète infiltration de la face; alopecie des sourcils; hypertrophie des troncs nerveux; troubles de la sensibilité des extrémités, mal perforant plantaire. Mitsuda reaction: négatif. Bacilles: nez, 0; lépromes, ++ isolés et globi. En résumé: Lèpre L régressive.

Biopsie testiculaire (26.3.58): Pas de modification de la vaginale, testicule mou, peu scléreux. Examen histologique: Sclérose diffuse et dense. Les tubes ne persistent qu'à l'état vestigiaire, étant uniquement représentés par une vague assise cellulaire; epitheliale atrophique. Quelques reliquats lépromateux difficilement identifiables du sein de la sclérose.

No. 3. Ahmed Kh. (88-S-56).—Première consultation le 11.4.56, revu en avril 58. Age 22 ans, célibataire. Malade depuis plus de 10 ans. Extension progressive malgré une thérapeutique pendant 3 ans; traité par D.D.S. depuis 2 ans. Actuellement forme lépromateuse très avancée: infiltration du visage; atteinte des oreilles, du nez, et du pharynx; paralysie faciale; hypertrophie des troncs nerveux; atteinte des extrémités digitales; mal perforant plantaire. Gynécomastie bilatérale a prédominance droite. Mitsuda réaction: négatif. Bacilles: nez, +; léprome ++. En résumé: L e2 p3, ++.

Biopsie testiculaire (1.4.58): Pachyvaginalite, testicule dur scléreux, criant à la coupe. Examen histologique: Sclérose testiculaire diffuse, dense, homogène, presque acellulaire; on trouve par places des reliquats lépromateux et des vestiges des tubes séminifères.

No. 4. Ahmed Lar.B. (16-S-58).—Vu le 22.1.58, non traité jusqu'ici. Age 53 ans, marié, 3 enfants (dernier, 18 ans). Lèpre lépromateuse récente très évolutive: nombreux nodules disséminés; rhinite; gros troncs nerveux. Gynécomastie bilatérale. Mitsuda réaction: négatif. Bacilles: nez, ++; léprome, +++.

Biopsie testiculaire (8.4.58): Vaginalite scléreuse avec épaissement important, testicule de couleur jaunâtre, d'aspect sub-normal. Examen histologique: Par endroits, dégénérescence hyaline des tubes. La plupart présentent une activité spermatogénétique, avancée ne paraissant pas aller jusqu'au stade du spermatozoïde. Oedème intersticiel et léger infiltrat lympho-histiocytaire.

Examen biologiques: 17 cétostéroïdes, 3,4 mg. G.B.S.5, 52,2 mg. G.B.S.13, 16,5 mg. G.C.5, 35,7 mg. P. G., traces.⁴

No. 5. Lasc. Ham. (85-S-58).—Vu le 23.4.58, avant tout traitement. Âge 61 ans, marié, a eu 10 enfants, 10 adultes. Début il y a 4 ans environ. Lèpre lépromateuse avec infiltration du visage et de l'extrémité des membres; troubles sensitifs en gant et en chaussette; atrophie testiculaire. Gynécomastie bilatérale. Mitsuda réaction: négatif. Bacilles: nez, +++; léprome, +. En résumé: L c2 p2 + +.

Biopsie testiculaire (6.5.58): Vaginale scléreuse et épaissie, testicule sub-normal. Examen histologique; Sclérose interstitielle diffuse qui comprime les éléments nodulaires. Les cellules glandulaires sont turgescentes et à divers stades d'évolution scléreuse, aboutissant finalement à la dégénérescence hyaline. Certaines ont conservé une partie de leur activité. Dans ces zones le tissu de soutien est oedémateux avec des îlots inflammatoires lympho-histiocytaires, comprenant quelques cellules spumeuses. A noter, outre des phénomènes d'artériolite, des filets nerveux hypertrophiés, certains étant dissociés par des cellules lépromateuses.

Examen biologique: 17 cétostéroïdes, 3,1 mg. G.B.S.5, 42,8 mg. G.B.S.13, 24,4 mg. G.C.5, 20,4 mg. P.G., traces.

No. 6. Djil. Lasc. (122-S-58).—Vu le 25.5.58, a été traité. Age 36 ans, divorcé, sans enfant. Début 1947. Traitement par chaulmoogra et D.D.S., très irrégulier. Actuellement lèpre lépromateuse très évolutive, en réaction avec fièvre et arthralgies. Griffes et atteinte des extrémités digitales; anesthésie en gant et en chaussette; hypertrophie des troncs nerveux. Gynécomastie débutante gauche. Mitsuda réaction: négatif. Bacilles: nez, ±; léprome, +. En résumé: L c2 pc +.

Biopsie testiculaire (3.6.58): Pachyvaginalite, légère hydrocèle, testicule de couleur grisâtre, peu scléreux à la coupe. Examen histologique: Oedème très marqué du tissu de soutien avec infiltrat lymphoplasmocytaire important traduisant un état réactionnel. Par places infiltrat lépromateux banal. Les tubes sont en voie de dégénérescence hyaline, la spermatogénèse est nulle. A noter quelques filets nerveux hypertrophiés.

Examen biologique: 17 cétostéroïdes 2,4 mg, G.B.S. 5, 25,5 mg. G.B.S.13, 7,35 mg. G.C.5, 18,15 mg. Prégnañdiol, traces.

No. 7. Aom. Md. Laou. (131-S-58).—Vu le 6.6.58, avant tout traitement. Age 44 ans, marié, sans enfant. Lèpre lépromateuse ayant débutée en 1954. Traitement de courte durée, indéterminé. Infiltration discrète de la face; alopécie des sourcils; anesthésie et troubles trophiques des extrémités (ostéolyse du gros orteil); hypertrophie de quelques troncs

⁴G.B.S.5 = Glycuro conjugues butylo soluble a pH 5. G.B.S.13 = Glycuro conjugues butylo soluble a pH 13. G.C.5 = Glycuro conjugues 5. P.G. = Prégnañdiol glycuronate de sodium. Les chiffres cités concernent l'élimination urinaire par 24 heures chez l'homme.

nerveux. Gynécomastie droite très marquée. Mitsuda réaction: négatif. Bacilles: nez négatif; léprome, \pm . En résumé: L e2 p2 \pm .

Biopsie testiculaire (17.6.58): Vaginale très épaissie, scléreuse, petite réaction liquidienne. Testicule blanchâtre à la coupe, assez scléreux. Examen histologique: Nombreux tubes séminifères en état de dégénérescence hyaline, dans un tissu très scléreux avec de rares vestiges lépromateux.

Examen biologique: 17 céstéroïdes, 4,2 mg. G.B.S.5, 37,2 mg. G.B.S.13, 14,3 mg. G.C.5, 22,9 mg. Prégnañdiol, traces.

TABLEAU 1

| No. | Gynécomastie | | Histology du testicule | Examen biologique ^a | | | | |
|-----|--------------|----|--|--------------------------------|-------|-------|--------|-------|
| | D | G | | 17CS | GBS5 | GBS13 | GC5 | PG |
| 1 | + | - | Léprome | | | | | |
| 2 | - | + | Sclérose totale | | | | | |
| 3 | ++ | + | Oedème interstitiel léger; reliquat lépromateux | | | | | |
| 4 | + | + | Oedème interstitiel léger; infiltration inflammatoire; pas d'atteinte marquée tissu noble | 3, 4 | 52, 2 | 16, 5 | 35, 7 | Trace |
| 5 | ++ | ++ | Sclérose diffuse; ilots inflammatoires | 3, 1 | 42, 8 | 24, 4 | 20, 4 | Trace |
| 6 | - | + | Oedème et inflammation; état réactionnel; infiltrat lépromateux; atteinte des tubes; pas de spermatogénèse | 2, 4 | 25, 5 | 7, 35 | 18, 15 | Trace |
| 7 | ++ | - | Sclérose marquée; vestiges lépromateux | 4, 2 | 37, 2 | 14, 3 | 22, 9 | Trace |

^a 17C.S. = 17 céstéroïdes (normal, 10-12 mg.).

G.B.S.5 = Glycuro conjugués butylo soluble à pH (?) (normal, (?)).

G.B.S.13 = Glycuro conjugués butylo soluble à pH 13 (normal, 16-22 mg.).

G.C.5 = Glycuro conjugués 5 (normal, 30-40 mg.).

P.G. = Pregnañdiol glyconate de sodium (normal, 0).

Les chiffres cités comme normaux concernant l'élimination urinaire par 24 heures chez l'homme.

COMMENTAIRES

Avec les réserves qu'impose notre expérience limitée, il ressort de nos observations une corrélation assez nette entre la présence de gynécomastie d'une part, les altérations anatomiques et fonctionnelles du testicule d'autre part.

Dans le cadre des conceptions pathogéniques actuelles, c'est, bien entendu, à l'hypogonadisme engendré par l'atteinte lépreuse du testicule que nous devons rattacher ces gynécomasties. Tous les stades peuvent

être rencontrés entre les lésions de début, encore légères anatomiquement, le léprome testiculaire et la sclérose terminale. Nous avons retrouvé, en effet, toutes les images déjà décrites par Jeanselme: tubes écartés par infiltrat de cellules rondes, la persistance de tubes contenant encore des spermatogonies mais plus de spermatozoïdes, l'extension progressive du tissu fibreux qui finit par remplacer les tubes, dont la lumière est oblitérée, et qui subissent la dégénérescence hyaline. Dans tous les cas, l'excrétion urinaire des 17 céstéroïdes tombe nettement au dessous des limites de la normale.

Il est bien difficile pourtant, dans une affection aussi diffusante que la lèpre, de dénier une participation éventuelle d'autres glandes endocrines, surrénales et surtout hypophyse. De même on ne peut éliminer à coup sûr le rôle possible de l'atteinte lépromateuse sur le système nerveux central. Les auteurs Japonais ont décrit les lésions lépromateuses de la moelle épinière, et Cooper comme Grossiord et Beaulieu, ont rattaché des gynécomasties respectivement à des traumatismes ou à des affections diverses, non traumatiques de la moelle.

Cependant, trois points surtout, selon nous, méritent discussions: thérapeutiques, perturbations hépatiques, et troubles nutritionnels.

Le rôle déclenchant de certaines thérapeutiques a été souvent rappelé pour expliquer certaines gynécomasties: l'isoniazide, dont Molina et ses collaborateurs ont bien voulu, après Guinet et Koang, montrer l'influence chez les tuberculeux, n'a pas été utilisée chez nos malades. La médication sulfonée ne comporte pas, à notre connaissance, un risque semblable. Dans la moitié des cas c'est d'ailleurs avant tout traitement, ou dans la première année que nous avons noté des gynécomasties déjà avancées puisque attirant l'attention à l'inspection. Le nombre, si la thérapeutique intervenait irait, en augmentant avec les années d'observation, et non en s'amenuisant comme c'est le cas ici. Ces gynécomasties d'apparition tardive, sont souvent explicables par les délais nécessaires à leur genèse, après atteinte du testicule, celle-ci pouvant se parfaire par une sclérose envahissante au cours du traitement. Ce qui est certain, en tous cas, c'est qu'il existe des gynécomasties chez les lépreux avant tout traitement. Sur nos sept malades, si deux avaient eu un traitement irrégulier et d'ailleurs minime, cinq étaient vierges de thérapeutique.

Le rôle du foie est théoriquement important. Au cours de toute atteinte hépatique grave, par infection entre autres, l'insuffisance de la sulfoconjugaison de l'oestradiol et de l'oestrone, de la glycuco-conjugaison de l'oestrol favorisent le déséquilibre entre hormones mâles et femelles générateurs de gynécomastie. En fait, nous n'avons pas pu mettre en évidence un déficit hépatique chez nos malades pas plus qu'chez d'autres sans gynécomastie, et les études anatomiques que l'un de nous a poursuivies avec Bru grâce aux ponctions-biopsies du foie chez les lépreux ne sont guère en faveur de cette hypothèse pathogénique dans le cas particulier de l'infection lépreuse.

Quant aux gynécomasties nutritionnelles, elles paraissent d'autant plus plausibles que la lèpre ajoute ses effets débilitants à ceux de la mauvaise alimentation qualitative et quantitative de nos malades marocains. Cependant, les gynécomasties de ce type apparaissent—et c'est même la leur caractère—à l'occasion de la reprise de l'alimentation normale. Dans bon nombre de cas, la gynécomastie existait avant que le sujet bénéficie de la nourriture de l'hôpital, et il n'y avait pas eu antérieurement d'amélioration du régime habituel. Dans le groupe de malades dont la gynécomastie est apparue au cours de l'évolution sous traitement, il est difficile de conclure; outre les facteurs testiculaires évoqués plus haut, on peut se demander si la thérapeutique, dont l'action directe est discutable, n'a pu, indirectement, favoriser l'apparition de la gynécomastie en transformant les conditions générales de la nutrition, grâce à l'action inhibante sur le processus lèpreux et la réparation parfois spectaculaire de l'état général. L'intrication de ces différents facteurs est évidemment possible, et d'autres études, plus étendues et plus précises, permettront sans doute d'évaluer mieux leurs responsabilités respectives.

D'ores et déjà, pourtant, il apparaît que le rôle essentiel dans la genèse de ces gynécomasties pourrait être joué par l'insuffisance gonadique secondaire à la localisation de la lèpre sur le testicule. Quant à dire s'il s'agit là de syndromes Klinefelterien au sens où l'entend G. Dreyfus, nous ne pouvons le préciser faute de n'avoir pas fait une étude fine des lésion cellulaires (leydigiennes) dans des testicules à peine reconnaissables sous le microscope, faute aussi de n'avoir pu doser les F.S.H. dans les urines. L'effondrement de l'élimination urinaire des 17 cétostéroïdes plaiderait plutôt contre.

ABSTRACT

Since 1954 the authors have seen 108 patients out of 700, or 15 per cent, who had unilateral or bilateral gynecomastia. Most of them (84) were in lepromatous cases, but some were also seen in cases classified as tuberculoid (12) and indeterminate (12). The condition was observed at various periods of observation, from the first to the ninth years.

In this preliminary report brief details are given of the last seven patients seen, all lepromatous, who had submitted to biopsy of the testicle. The urinary hormones were determined in the last four of them.

The gynecomastia is related to anatomic and functional alterations of the testicles (hypogonadism) due to leprotic involvement, which may be slight or marked. In the cases tested, the excretion of the 17 cetosteroids was notably below the normal level. It is not possible, however, to rule out an influence of other endocrine glands, or even a possible nervous influence. Three other possible factors—treatment, liver disturbance, and nutritional deficiencies—are discussed, more to eliminate than to implicate them.