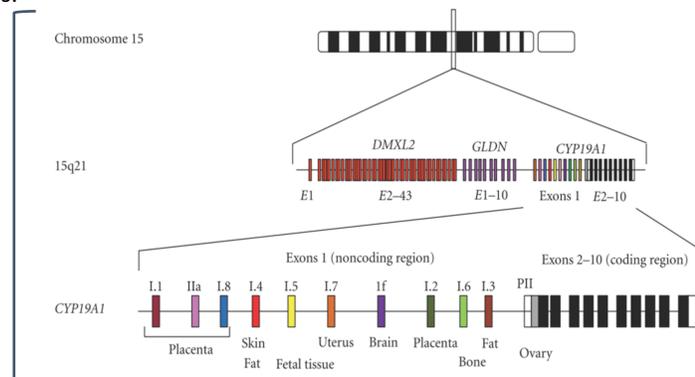


Gynécomastie par surexpression locale de l'aromatase : à propos de deux cas

Introduction

La gynécomastie peut être due à une surexpression de l'aromatase, retrouvée dans certaines pathologies notamment néoplasiques ou plus rarement liée à une expression aberrante d'origine génétique. Le gène de l'aromatase (CYP19A1), situé sur le chromosome 15 (15q21), est composé de 10 exons (Figure 1) : l'exon 1 – non codant – qui contient 11 sous-types de promoteurs tissu-spécifiques et les exons codants 2 à 10. Le syndrome d'excès d'aromatase (AEXS), de transmission autosomique dominante, est dû à une mutation germinale de CYP19A1 et entraîne une surexpression ubiquitaire de l'aromatase. Les mutations somatiques à l'origine d'une surexpression locale de l'aromatase ont été décrites dans certaines pathologies néoplasiques et pourraient être impliquées dans la survenue de gynécomasties.

Figure 1 : Gène de l'aromatase (1)



Méthodes

Nous avons analysé rétrospectivement les caractéristiques phénotypiques et génotypiques de 19 sujets présentant une gynécomastie pour lesquels du tissu adipeux péri-mammaire (biopsie ou pièce opératoire) était parvenu au laboratoire de biologie moléculaire du CHU de CAEN entre octobre 2000 et février 2016.

- La **quantification de l'aromatase** sur le tissu adipeux a été effectuée par digital PCR (dPCR) en comparaison au gène GAPDH de référence. Une surexpression était considérée comme significative si le taux d'aromatase était de l'ordre de 10 fois supérieur à celui des sujets contrôles.
- Le **séquençage** du gène CYP19A1 a été effectué par RACE PCR.
- Les **données phénotypiques** ont été obtenues de façon rétrospective en contactant les médecins référents des patients pour récupérer les comptes rendus de consultation, les résultats biologiques, les comptes rendus d'imagerie...

Résultats

Nous avons observé une surexpression significative de l'aromatase dans le tissu adipeux de 3 patients pré pubères (exemple du sujet 1 dans la Figure 2), sur les 19 patients analysés.

Le **sujet 1** présentait un réarrangement chromosomique entre les gènes CYP19A1 et DMXL2 (secondaire à une délétion sur le gène DMXL2 : GRCH38 15 : g.51417217_oDXML2 51583128del, déjà décrite dans la littérature (2)), typique d'un AEXS.

Pour 2 autres sujets, l'exon 1 du gène CYP19A1 était inhabituel : le promoteur majoritairement utilisé n'était pas le promoteur I.4, spécifique des adipocytes. A sa place, il s'agissait du promoteur I.2 (spécifique du placenta) pour le **sujet 2** et I.7 (spécifique de certains cancers mammaires, des cellules utérines et endothéliales) pour le **sujet 3**. Ces deux derniers promoteurs sont habituellement rencontrés dans des tissus à très haute activité aromatase, comparativement au tissu adipeux, ce qui pourrait expliquer cette surexpression de l'aromatase localisée au tissu adipeux péri-mammaire, par recrutement d'un promoteur aberrant. L'aromatase produite en excès pourrait donc induire une augmentation locale des concentrations d'œstrogènes, responsable d'une gynécomastie.

Aucune caractéristique phénotypique ne semblait spécifique de cette affection (Tableau 1) et il n'a été retrouvé aucune différence phénotypique (clinique ou biologique) entre les patients avec surexpression localisée d'aromatase et ceux sans surexpression.

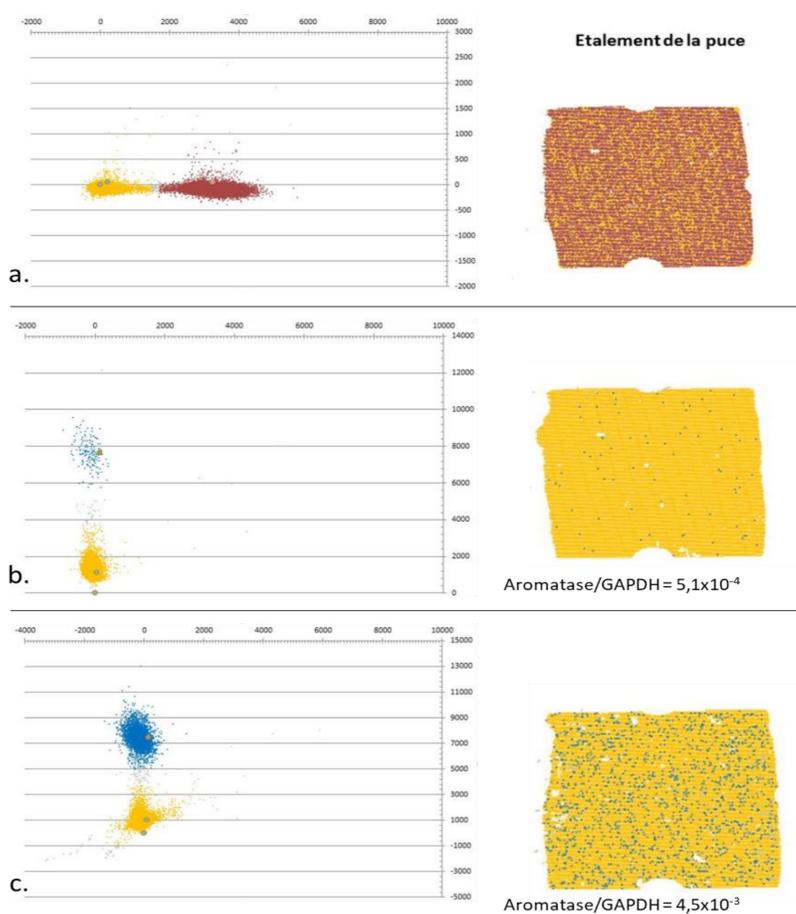


Figure 2 : Quantification par dPCR des molécules d'aromatase au sein du tissu adipeux péri-mammaire du sujet 1 (c) et comparaison au tissu témoin (b) et au gène de référence GAPDH (a)

Tableau 1: Principales caractéristiques des patients porteurs d'une surexpression significative de l'aromatase dans le tissu adipeux

	Sujet 1		Sujet 2		Sujet 3	
Symptôme	Gynécomastie unilatérale	Gynécomastie bilatérale				
Age civil (ans)	6	7,5	7,5	12	12	12
Age osseux (ans)	7,5	12,5	12,5	12	12	12
Histoire familiale	Oui : père, mère, cousin maternel		NC	NC	NC	NC
IMC (kg/m ²)	17,8	22	22	26	26	26
Stade de Tanner	G1 P1 S2	NC	NC	P2 S4	P2 S4	P2 S4
Volume testiculaire (ml)	3	2	2	3	3	3
Longueur de la verge (cm)	5	NC	NC	NC	NC	NC
Caryotype	46, XY	46, XY	46, XY	46, XY	46, XY	46, XY
Testostérone (ng/ml)	0,2	0,09	0,09	0,19	0,19	0,19
Δ4androstenedione (ng/ml)	0,64	0,23	0,23	NC	NC	NC
SDHA (ng/ml)	613	NC	NC	1498	1498	1498
Œstradiol (ng/l)	16	7,1	7,1	NC	NC	NC
Estrone (ng/l)	72	NC	NC	NC	NC	NC
E2/T	80	79	79	NC	NC	NC
E1/Δ4	113	NC	NC	NC	NC	NC
TEST LHRH	Basal	Pic	Basal	Pic	Basal	Pic
LH (UI/L)	<0,4	1	NC	1,53	5	NC
FSH (UI/L)	<0,5	1,8	NC	1,8	6,7	NC
17 OH Progestérone (ng/ml)	0,8	0,34	0,34	NC	NC	NC
Prolactine (ng/ml)	8,8	2,58	2,58	6,5	6,5	6,5
hCG (ng/ml)	<1	<0,1	<0,1	NC	NC	NC
αFP (ng/ml)	1,4	NC	NC	NC	NC	NC
TSH (mUI/L)	2,5	NC	NC	2,54	2,54	2,54
Bilan hépatique	Normal		NC	NC	NC	NC

SDHA : sulfate de déhydroépiandrostérone ; E2 : œstradiol ; E1 : œstrone ; T : testostérone ; Δ4 : Δ4androstenedione ; hCG : human Chorionic Gonadotrophin ; αFP : alpha foeto-protéine ; TSH : Thyroïd Stimulating Hormone ; NC : Non Communiqué. Taux normal, **taux élevé**, **taux bas**.
E2 (pg/mL) / (T (ng/mL)). Suspicion d'excès d'aromatase si rapport > 10
E1 (pg/mL) / (Δ4 (ng/mL)). Suspicion d'excès d'aromatase si rapport > 10

Conclusion

Il s'agit de la première description d'une surexpression purement localisée de l'aromatase dans le tissu adipeux de patients atteints de gynécomastie, associée au recrutement d'un promoteur non spécifique de ce tissu. Les mécanismes à l'origine de l'utilisation de ces promoteurs ne sont à ce jour pas élucidés. Des études complémentaires sont donc nécessaires pour identifier ces mécanismes et permettre le développement de voies thérapeutiques ciblées.