

Caractéristiques de la maladie d'Addison : une étude rétrospective de 92 patients suivis aux Cliniques Universitaires Saint Luc.

Mémoire de recherche clinique réalisé par Marie Vaudoisey

Promoteurs Pr. Maiter et Dr. Loumaye

Année académique 2017-2018

RESUME :

Introduction: L'insuffisance surrénalienne primaire (ISP) est une pathologie rare dont l'incidence semble en augmentation. Les étiologies sont variées même si l'origine auto-immune représente la majorité des cas.

Matériel et méthodes : Notre étude a inclus 92 patients suivis pour ISP entre 1992 et 2017 aux Cliniques Universitaires Saint-Luc. Nous avons évalué chez ces patients : les caractéristiques cliniques et dosages biologiques au diagnostic, le profil auto-immun, le traitement substitutif administré et les complications éventuelles engendrées par cette maladie chronique et son traitement, telles que l'ostéoporose et l'HTA. On a aussi évalué la qualité de vie des patients (n=50) au moyen d'un questionnaire spécifique (AddiQol).

Résultats: 51% des patients souffrent d'une ISP auto-immune (la moitié avec polyendocrinopathie auto-immune (APS) de type 1 ou 2) et 33% avaient une insuffisance post-chirurgicale. L'âge moyen au diagnostic était de 34 ans et on notait une prédominance de femmes dans le sous-groupe des APS. Les trois symptômes cliniques les plus fréquemment retrouvés au moment du diagnostic étaient l'asthénie (85%), la perte de poids (82%) et la mélanodermie (78%). Quasi tous les patients (91/92) recevaient de l'hydrocortisone (un seul de l'acétate de cortisone), à une dose moyenne de 24,7 mg/jour et 94% d'entre eux des minéralocorticoïdes à une dose moyenne de 101 µg/jour. Alors que l'ostéoporose et l'HTA sont rares chez nos patients, la qualité de vie moyenne était diminuée (score AddiQol-30 : 84/120 et AddiQol-8 : 21/32), principalement chez les femmes.

Conclusions: Les deux causes les plus fréquentes d'ISP dans notre registre sont les pathologies auto-immunes et les surrénalectomies bilatérales. Un bilan auto-immunitaire complet est indiqué dans le premier groupe. Les doses d'hydrocortisone administrées sont physiologiques, ce qui explique probablement la prévalence faible d'ostéoporose et d'HTA. La qualité de vie est néanmoins diminuée chez les patients addisoniens, plus particulièrement chez les femmes.

ABSTRACT:

BACKGROUND: Primary adrenal insufficiency (PAI) is a rare condition whose incidence seems to be increasing. The main etiology is auto-immune disease, at least in developed countries.

METHODS: In this retrospective study, we aimed to examine the causes, clinical and hormonal characteristics at diagnosis, auto-antibody profile, complications (HTA, osteoporosis) and treatment of PAI in 92 patients who were followed in our institution between 1992 and 2017. Quality of life was also evaluated with a disease-specific questionnaire (AddiQol) who was translated in French and completed by 50/80 patients.

RESULTS: An auto-immune aetiology was identified in 51% of the cases (half of them had an autoimmune polyglandular syndrome (APS) type 1 or 2) and a surgical cause in 33% of them. The mean age at diagnosis was 34 years and APS was more frequent in women. The most frequent presenting clinical features were asthenia (85%), weight loss (82%) and hyperpigmentation (78%). All patients received glucocorticoid replacement therapy and hydrocortisone was administered in 91/92 at an average daily dose of 24.7 mg. 94% of patients also received fludrocortisone at a mean daily dose of 101 µg. Complications were rare but quality of life was altered with a mean AddiQol-30 score of 84/120 and a mean AddiQol-8 score of 21/32. These scores were significantly lower in PAI women than in men.

SUMMARY: The two main causes of ISP in our registry are autoimmune diseases and bilateral adrenalectomy. A complete autoimmune assessment is always indicated in the first group. The doses of hydrocortisone administered are in the physiological range, which probably explains the low prevalence of osteoporosis and hypertension in our population. The quality of life is nevertheless diminished in these patients, especially in women.

REMERCIEMENTS

Je souhaite remercier de tout coeur M. Maiter, professeur d'endocrinologie à l'Université Catholique de Louvain.

En tant que promoteur de mémoire, il s'est montré très disponible, à l'écoute et m'a toujours aidé à trouver des solutions pour avancer.

Je lui suis très reconnaissante pour tout le temps qu'il m'a consacré, et de sa patience à mon égard, sans cela ce mémoire n'aurait jamais abouti.

Je le remercie de m'avoir permis d'élargir mes connaissances sur ce thème passionnant des surrénales et d'avoir amélioré mon sens critique de la littérature scientifique.

Je resterai toujours admirative de ses impressionnantes connaissances, de sa curiosité scientifique, de sa conscience et exigences professionnelles qui font de lui un excellent médecin, professeur et promoteur de mémoire.

Table des matières

<u>I. Introduction</u>	p7
1. Introduction et Epidémiologie	p7
2. Symptômes et signes cliniques.....	p8
3. Etiologies	p8
4. Maladies auto-immunes associées	p10
5. Diagnostic.....	p11
6. Traitements.....	p13
a. Traitements par glucocorticoïdes.....	p14
b. Traitement par minéralocorticoïdes.....	p14
c. Traitement par DHEA.....	p14
d. Traitement de la crise addisonienne	p14
<u>II. Objectifs du mémoire</u>	p15
<u>III. Patients et Méthodes</u>	p16
<u>IV. Résultats</u>	p19
1. Caractéristiques générales de la cohorte et étiologies de la maladie d'Addison.....	p19
2. Présentation au diagnostic.....	p22
a. Population globale.....	p22
b. Pathologies auto-immunitaires.....	p24
3. Diagnostic biologique	p25
a. Population globale.....	p25
b. Pathologies auto-immunitaires	p26
4. Traitement	p27
a. Population globale	p27
b. Pathologies auto-immunitaires	p28

c. Autres causes	p28
5. Suivi à long terme	p29
a. Ostéoporose.....	p29
b. HTA et prise de poids	p30
c. Qualité de vie (Questionnaire AddiQol)	p30
<u>V. Discussion</u>	p 31

Références p 40

Liste des abbréviations

AC : anticorps

ACTH : hormone corticotrope

AI : auto-immune

ALD : adrénoleucodystrophie

APS (type 1 ou 2) : auto-immune polyendocrine syndrome ou polyendocrinopathie auto-immune (type 1 ou 2)

DHEA(S) : déhydroépiandrostérone (sulfate)

ISP : insuffisance surrénalienne primaire

MEN2A : multiple endocrine neoplasia type 2A ou neoplasia endocrinienne multiple de type 2A

MSH : mélanostimuline

POMC : pro-opio-mélanocortine

VHL : Von-Hippel-Lindau

VLCFA : very long chain fatty acid

I. Introduction

1. Introduction – épidémiologie

Il y a plus de 150 ans, Thomas Addison décrivait un groupe de patients souffrant d'anémie et présentant des glandes surrénaliennes malades à l'autopsie. Aujourd'hui, on sait qu'ils souffraient d'une insuffisance surrénalienne primaire. Cette maladie comprend de nombreuses causes, la plus fréquente étant celle d'origine auto-immune. En Europe et Etats-Unis, l'origine auto-immunitaire concernerait 90% des insuffisances cortico-surréaliennes (1) (toutefois, chez les enfants, l'hyperplasie bilatérale congénitale demeure la cause la plus fréquente). Cette forme auto-immune détruit ainsi le cortex surrénalien et engendre un déficit en glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes et en androgènes surrénaliens. En Europe, de 1968 à nos jours, la prévalence de la maladie d'Addison est passée de 39 à 144 cas par million d'habitants (2). Aux USA on recense une personne sur 20 000 habitants (3). Il est donc très important de bien en connaître les signes cliniques pour ne pas négliger ce diagnostic qui peut déboucher sur une crise d'insuffisance surrénalienne potentiellement mortelle. Ainsi, l'observation d'une hyperpigmentation cutanéomuqueuse, d'une fatigue musculaire extrême, d'une anorexie avec perte de poids, d'un orthostatisme, de nausées, de douleurs musculaires et articulaires et/ou d'une avidité développée pour le sel doit alerter le clinicien. Pour une bonne prise en charge de la maladie d'Addison il faudra aussi rester vigilant face aux maladies auto immunes qui peuvent s'y associer comme par exemple une atteinte thyroïdienne ou un diabète de type 1. En effet on considère que jusqu'à 50% des patients addisoniens développent une autre maladie auto immune au cours de leur vie. (3)

2. Symptômes et signes cliniques

Au début, la maladie est souvent insidieuse et les symptômes et signes cliniques observés ne sont pas toujours très spécifiques. Ainsi, au début, le patient présente une fatigue progressive, physique et psychique, il souffre de troubles digestifs aspécifiques : perte d'appétit, diarrhées, des vomissements et des douleurs abdominales. Il aura une tendance à l'hypoglycémie et un goût prononcé pour le sel. Puis, si la maladie est déjà plus avancée, on notera un épuisement, un amaigrissement, des troubles neuro psychiatriques (20-40%), tels que la dépression, la diminution des fonctions cognitives et des psychoses. Chez la femme, une baisse de la libido et des troubles des cycles menstruels sont observés dans 50 % des cas. Ces observations sont généralement accompagnées d'une diminution de la pilosité axillaire et pubienne. Dans 15 % des cas, on observe aussi une hypotension artérielle (TA systolique ou TAs < 110 mmHg) ou de l'hypotension orthostatique liée à l'hypovolémie.

Toutefois, le patient addisonien est fréquemment reconnu à son hyperpigmentation d'où le nom de maladie bronzée souvent attribué. La pigmentation brunâtre se situe au niveau de la peau, des plis de flexions, des zones de frottement, et des muqueuses et est due à une stimulation des mélanocytes par la mélanostimuline (MSH) hormone dérivée de la pro-opiomélanocortine (POMC), précurseur de l'ACTH au niveau de la glande hypophysaire.

3. Etiologie

On peut répartir les principales causes de la maladie d'Addison en trois groupes :

Le premier groupe est celui des anomalies du développement des glandes surrénales. Elles sont responsables d'une aplasie ou d'une hypoplasie glandulaire, et associées à des insuffisances hormonales multiples dès la naissance. Elles sont exceptionnelles et généralement dues à l'absence d'un facteur de transcription essentiel au développement cortico-surrénalien. Parmi les plus connus figurent le facteur DAX-1 (maladie du garçon, liée à l'X, avec hypogonadisme sévère associé), le facteur SF-1 et le récepteur à l'hormone adrénocorticotrope (« melanocortin-2 receptor »). On retrouve aussi le triple A syndrome qui est caractérisé par une insuffisance surrénalienne due à une résistance à l'ACTH, une achalasie et une alacrimie. Il peut être associé à des anomalies du système nerveux autonome, central et périphérique, une hyperkératose palmo-plantaire, une petite taille, une ostéoporose, une langue d'aspect fissuré, et une microcéphalie.

Le deuxième groupe concerne les anomalies de la biosynthèse de stéroïdes. Elles touchent essentiellement toutes les enzymes impliquées dans la synthèse du cortisol et de l'aldostérone. Entraînant prématurément une hypersécrétion d'ACTH et une hypertrophie compensatrice des glandes, elles sont habituellement regroupées sous le vocable connu d'hyperplasie congénitale des surrénales. Le déficit le plus fréquemment observé est celui en 21-hydroxylase (CYP21A2 ou P450c21), qui entraîne un excès d'androgènes (pseudo hermaphrodisme féminin ou virilisation précoce), un déficit en glucocorticoïdes ± marqué et peut éventuellement conduire à une carence en minéralocorticoïdes dans les formes sévères, dites « avec perte de sel ». D'autres déficits moins fréquents affectent d'autres enzymes (17 alpha hydroxylase, beta-hydroxystéroïde-déshydrogénase, 11-hydroxylase), des facteurs nécessaires à la biosynthèse des stéroïdes (protéine StAR) et la synthèse du cholestérol précurseur ou son incorporation dans les cellules corticosurrénales (4).

Enfin, le troisième groupe comprend les causes acquises, de loin les plus fréquentes chez l'adulte ou l'enfant âgé de plus de 3 ans. Ces causes sont associées aux affections ou traitements qui vont conduire à une destruction ou une disparition quasi complète des deux cortex surrénaliens. Une insuffisance clinique apparaît dès qu'il reste moins de 10% du tissu surrénalien fonctionnel. Les raisons de ces lésions du cortex peuvent être auto-immunitaires (atteinte isolée ou faisant partie d'une polyendocrinopathie auto-immune (APS) de type 1 ou 2), infectieuses (tuberculose, HIV, mycose), dues à une adrénoleucodystrophie (ALD) liée à l'X, d'origine tumorale (métastases bilatérales, lymphome), d'origine hémorragique, secondaires à une surrénalectomie bilatérale ou encore suite à une prise de médicaments inhibiteurs de la synthèse des stéroïdes ou adrénotoxiques (kétocoazole, mitotane).

4. Maladies auto-immunes associées

L'APS de type 1 survient dans 15 % des cas et se caractérise par une insuffisance surrénalienne, une hypoparathyroïdie, et une candidose chronique (qui est souvent la première manifestation de la maladie à l'enfance). L'APS2 est beaucoup plus commune que l'APS1 et en plus de l'insuffisance surrénalienne elle est combinée à une maladie thyroïdienne auto-immune (hypothyroïdie ou moins souvent maladie de Graves/Basedow) ainsi qu'à un diabète de type 1 ou d'autres affections auto-immunes comme le vitiligo, l'alopécie, l'anémie de Biermer, la maladie cœliaque, etc.... (5)

L'APS1 est causée par la mutation du gène AIRE, alors que l'APS de type 2 serait associée à un locus présent dans le complexe majeur d'histocompatibilité et à des gènes de susceptibilités distincts et encore mal élucidés.

5. Diagnostic

Il existe différents tests pour démontrer l'insuffisance cortico-surrénalienne primaire.

En clinique quotidienne, on peut mesurer d'abord le cortisol matinal. En effet, le dosage du cortisol entre 6 et 8 h, avant toute prise de glucocorticoïdes, est un indicateur simple de la production de la glande surrénale. Si le dosage montre un cortisol au-delà de 550 nmol/l, la fonction surrénalienne peut être considérée comme adéquate. Par contre, si le dosage est inférieur à 85 nmol/l, il est quasi certain que la surrénale est incapable de produire du cortisol en quantités suffisantes. Des taux compris entre 85 et 550 nmol/l représentent des valeurs intermédiaires pour lesquelles il faut effectuer d'autres tests afin de mieux évaluer la capacité maximale de production de cortisol par la glande surrénale. (6)

Le test le plus performant est le test de stimulation par ACTH (Synacthène). Le test au Synacthène est classiquement réalisé par l'administration de 250 µg d'ACTH 1-24 intraveineux avec un dosage du cortisol avant et 30 et 60 min après injection. Un pic du cortisol au-delà de 550 nmol/l ou 20 µg/dl après l'injection de Synacthène permet d'exclure raisonnablement une insuffisance corticosurrénalienne significative. L'utilisation d'un test à faible dose d'ACTH (1 µg) représentant une dose plus physiologique que pharmacologique de l'hormone est décrite dans la littérature (7) Ce dernier est peu pratiqué chez nous en raison des difficultés de préparation de la dose de 1 µg d'ACTH.

Une insuffisance en glucocorticoïdes doit être suspectée en présence d'une anémie normocytaire, un minimum de cortisol étant nécessaire à la maturation des précurseurs des globules rouges. Une lymphocytose et une éosinophilie peuvent être également observées dans la formule sanguine. Parfois même, une légère acidose métabolique ainsi qu'une hypercalcémie sont présentes, notamment si le patient présente une hyperthyroïdie associée.

La déficience en minéralocorticoïdes n'est présente que dans le cas d'une insuffisance primaire surrénalienne, le système rénine-angiotensine-aldostérone étant préservé lorsque le cortex de la glande surrénale est intact. Ceci se reflète chez les patients addisoniens par une hypotension artérielle accompagnée d'une hyponatrémie et d'une hyperkaliémie mais aussi d'une déplétion volémique justifiée par un taux plus élevé d'urée et de créatinine (8). L'hyponatrémie se retrouve chez 90 % des patients ainsi que l'hyperkaliémie chez 65 %. (4)

En ce qui concerne la diminution des androgènes, elle est observée lors d'une déficience surrénalienne primaire et secondaire. Généralement la déhydroépiandrostérone (DHEA) sulfate (DHEAS) n'est quasi plus détectable dans le sang. Toutefois ce dosage ne sera intéressant que si les patients sont âgés de moins de 40 ans, la DHEAS diminuant en effet avec l'âge. La DHEA est le précurseur le plus important des androgènes féminins, ainsi si ces hormones viennent à manquer, la patiente rapportera une perte de poils pubiens et axillaires, une peau sèche et irritative ainsi qu'une perte de libido.

Pour compléter ce diagnostic étiologique, on fera une sérologie à la recherche d'anticorps (AC) anti surrénaliens et d'AC anti-21 hydroxylase afin de confirmer l'origine auto-immune de la maladie d'Addison. Chez l'homme, un dosage des VLCFA (acides gras à très longue chaîne) et des rapports des acides gras à longues chaînes C24/C22 et C26/C22 sera effectué ; ces acides gras s'accumulent par rapport aux acides gras habituels lors d'adrénoleucodystrophie.

Lorsque les auto-anticorps sont négatifs, il est intéressant de faire un CT-scan des surrénales. La radiographie permet de voir une éventuelle hémorragie bilatérale, une nécrose ou des calcifications des glandes surrénales. Elle peut aussi révéler une hyperplasie bilatérale des surrénales ou une infiltration métastatique. Si on suspecte une tuberculose chez le patient, on demandera une radiographie du thorax. Dans le cas où une infiltration tumorale bilatérale

comme un lymphome est suspectée et que la possibilité d'un phéochromocytome est écartée, une biopsie de la glande peut être réalisée.

6. Traitements

a. Traitement par glucocorticoïdes

Non traitée, la maladie d'Addison aboutissait jadis à la mort du patient. L'arrivée de la cortisone, en 1947, a transformé le pronostic de cette maladie. Le traitement consiste à administrer l'hydrocortisone de manière à reproduire la sécrétion physiologique du cortisol, en prescrivant une dose plus importante d'hydrocortisone le matin ; une moins importante le midi et parfois une troisième plus faible encore à 18h. Cette pratique est idéale mais il faut parfois composer avec la compliance imparfaite du patient. Il peut être préférable de lui prescrire 2 doses qui seront prises plutôt que 3 qui l'inciteraient, par crainte d'effets secondaires, à ne pas les prendre. La dose totale journalière correspond au poids corporel divisé par 4. Chez la femme on donne 15-20 mg par jour et pour un homme 20-25 mg/jour. Les doses peuvent toutefois fluctuer d'un patient à l'autre ce qui peut prendre du temps pour trouver la dose adéquate. Il faut également s'adapter au rythme de vie des patients, le but étant que le cortisol soit élevé quand ils se réveillent et sont en début de période active, et d'éviter de le donner à proximité du coucher ce qui perturberait leur sommeil. Le monitoring se fera à l'aide de l'évaluation de l'état général du patient, de son poids et de son appétit. On peut également procéder à un dosage du cortisol et de l'ACTH 2-3h après la prise matinale afin de s'assurer de la bonne absorption matinale de l'hormone. La mesure ne doit pas être réalisée au lever, celle-ci est certes bonne pour le diagnostic mais pas pour le suivi. Enfin, un déséquilibre du traitement tel qu'un sur ou sous dosage peut faire apparaître des symptômes dépressifs. (9)

b. Traitement par minéralocorticoïdes

On ne traite par minéralocorticoïdes que dans le cas d'une insuffisance primaire. Le composé substitutif à l'aldostérone est la 9-alpha-fluorohydrocortisone ou fludrocortisone. Donnée le matin à la dose habituelle de 0,05-0,20 mg/j, en une ou deux prises, celle-ci va maintenir la tension stable en retenant l'eau et le sel mais en éliminant le potassium. Si cette molécule n'est pas prise, cela entraîne un risque de déshydratation. Il est très important de ne pas oublier, notamment chez les enfants, l'apport en sel, en période estivale, lors d'un voyage dans les pays chauds, ou après un épisode de vomissements et de diarrhées.

On peut facilement surveiller le traitement en relevant le poids du patient. Si celui-ci est trop élevé avec œdèmes, il y a trop de minéralocorticoïdes et vice versa. La prise de la tension artérielle au couché et debout peut également servir d'indicateur. La concentration plasmatique de rénine permet aussi d'ajuster les doses de fludrocortisone. Ainsi, si elle augmente c'est qu'il y en a trop peu, si elle diminue c'est qu'il y en a certainement trop ce qui risque d'occasionner une hypokaliémie et une rétention d'eau trop importante.

c. Le traitement par DHEA

La DHEA ou déhydroépiandrostérone est souvent mentionnée dans la presse comme l'hormone de jeunesse, l'hormone du bien vieillir ou l'hormone «anti cancer», mais rien n'a été démontré à ces égards. Toutefois on la prescrit à 20-25 mg/ jour surtout chez la femme carencée en androgènes comme dans l'insuffisance ovarienne concomitante ou en pré ménopause. Elle agirait au niveau du bien-être de la personne, modulant l'humeur, augmentant l'énergie et la libido.

d. Traitement de la crise addisonienne

Le cas classique est un patient qui arrive aux urgences déshydraté, parfois en état de choc, en hyponatrémie, en hyperkaliémie et en hypotension. Il faut

immédiatement l'hospitaliser d'urgence en milieu spécialisé. On commence par le réhydrater avec une infusion intra veineuse de solution physiologique (NaCl 0,9 %) environ 4-6 litres dans les premières 24 heures. Pendant cette même période, de l'hydrocortisone (solucortef) IV 100 mg lui sera injectée toutes les 6 heures. Puis, sur une durée de 3 à 4 jours, les doses seront progressivement diminuées jusqu'à atteindre les valeurs physiologiques. Il est d'ailleurs conseillé aux patients d'avoir toujours du Solucortef à domicile, en cas de gastro entérite par exemple.

II. Objectifs du mémoire

Nous avons voulu réaliser une étude rétrospective visant à étudier les principales caractéristiques cliniques et biologiques des patients avec maladie d'Addison, vus en consultation d'endocrinologie aux Cliniques Saint Luc durant la période [1992-2017], au moment du diagnostic et lors du suivi sous traitement hormonal substitutif.

En particulier, nous nous sommes intéressés à d'éventuelles différences entre les maladies d'Addison d'origine auto-immune et celles avec une autre étiologie.

Une base significative de données des patients belges addisoniens a aussi été réalisée en parallèle de cette étude, afin de la comparer aux données internationales, et ceci dans l'espoir d'apporter une amélioration à la prise en charge des patients atteints de cette maladie.

Enfin, nous avons voulu étudier la qualité de vie des patients et voir si celle-ci était corrélée à certains facteurs comme l'étiologie, la durée de la maladie, la dose d'hydrocortisone ou la présence de complications comme la prise de poids.

III. Patients et Méthodes

Patients

Cette étude rétrospective a analysé les données de 92 patients porteurs d'une insuffisance surrénalienne primaire ou maladie d'Addison, ayant été vus à une ou plusieurs reprises à la consultation d'endocrinologie des Cliniques universitaires Saint-Luc, durant une période allant de 1992 à Juin 2017.

Données analysées et méthodes

Les dossiers informatisés des patients sont inclus dans le logiciel des Cliniques Universitaires Saint-Luc Medical Explorer®. Elles reprennent les rapports de consultations pour les différentes spécialités, les rapports d'hospitalisations et les résultats de biologie..

Pour chaque patient, les données suivantes ont été enregistrées : âge, sexe, nationalité, état civil, activité professionnelle, antécédents familiaux, année du diagnostic, statut de ménopause, consommation de tabac ; taille (en cm) et poids corporel (en kg) lors du diagnostic. On s'est également intéressé à la cause de l'insuffisance surrénalienne, les circonstances d'apparition, et les tests qui ont confirmé le diagnostic (concentrations plasmatiques du cortisol matinal, de l'ACTH, de l'aldostérone et de la rénine ainsi que le test à l'ACTH). La présence des auto-anticorps pour différents organes (dont la surrénale), les résultats de l'exploration radiologique de la glande surrénale et les comorbidités du patient (diabète, hypertension artérielle, ostéoporose, hyperlipidémie, hypothyroïdie,...) ont été également analysées.

On a ensuite recherché si le patient avait eu une crise addisonienne depuis son diagnostic et si celui avait été hospitalisé dans l'année précédant sa dernière visite à l'hôpital.

Le poids, la taille, la pression artérielle systolique et diastolique (mmHg) ainsi que la fréquence cardiaque (battements/min) ont été relevés lors de la

dernière visite à l'hôpital. Durant cette dernière visite, nous nous sommes également intéressés aux valeurs de la glycémie à jeun (mg/dl), de l'HbA1c (%), du cholestérol total (mg/dl), du LDL-cholestérol (mg/dl) et des triglycérides (mg/dl) lorsque celles-ci étaient disponibles. Lorsqu'une densitométrie osseuse avait été réalisée, les valeurs de densité minérale osseuse exprimées sous forme de T-scores et Z scores et mesurées au niveau du col fémoral et de la colonne lombaire ont été enregistrées.

Les traitements suivis par le patient pour son insuffisance surrénalienne ont été notés, en rapportant les doses, les horaires de prise du médicament pour la substitution par glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes et DHEA avec la date de première prise de chaque médicament. On a aussi listé la liste des médicaments pris de manière concomitante.

Evaluation de la qualité de vie

Un questionnaire plus spécifique sur la qualité de vie en lien avec leur état de santé (questionnaire AddiQoI) a été remis aux patients en consultation ou envoyés à leur domicile par courrier. Celui-ci a été créé et validé par l'université de Cambridge et de Bergen en 2010 (29). Pour sa réalisation, ils se sont appuyés sur des articles traitant cette problématique et sur des réponses précises des patients et de leur conjoint. Dans un premier temps, une liste d'items a été générée puis 9 experts cliniciens et 5 patients ont évalué cette liste pour la clarifier et la rendre plus pertinente. Dans un second temps, ce questionnaire préliminaire a été soumis à 100 patients addisoniens et à la suite de leurs réponses, ils ont procédé à une nouvelle réduction du nombre des items en éliminant ceux qui étaient redondants ou moins pertinents. Le questionnaire final a été évalué et validé par le coefficient alpha de Cronbach et l'analyse de type Rasch. Les résultats ont confirmé une diminution importante de la vitalité des patients et leurs limitations au niveau de la charge physique et émotionnelle.

Des entretiens avec 14 patients et 7 partenaires ont confirmé l'impact négatif de la maladie dans le domaine de l'émotion. Après consultation de l'avis des experts et des pré-tests effectués auprès des 100 patients, 70 questions ont été générées, puis leur nombre a été réduit à 36. Plus tard 615 patients atteints de la maladie, et venant de Norvège, Suède, Allemagne, Pologne et Italie ont reçu ce questionnaire. A la suite de cette étude le questionnaire a été une nouvelle fois modifié et réduit à 30 questions (AddiQol-30) (28). L'AddiQol 30 correspond à ce questionnaire de 30 questions, où chaque question propose 4 réponses. En fonction de la réponse choisie le patient se verra attribuer un point, deux points, trois points ou quatre points. Le meilleur score étant de 120 points et le moins bon de 30 points. Au total 86 patients ont complété le questionnaire final proposé et les réponses ont montré une haute cohérence interne avec un indice alpha de Cronbach de 0,95 et l'index de séparation de personne à 0,95 selon l'analyse de Rasch (29). L'AddiQol-8 correspond à 8 questions parmi les 30 qui sont centrées sur la fatigue et qui ont le même système d'attribution de points allant de 1 à 4 (32 étant le score maximum possible). Une version française de ce questionnaire n'existant pas, nous avons dû la traduire de l'anglais avant de le transmettre (**voir annexe 1**). Nous avons ensuite remis ou envoyé le questionnaire à 80 patients avec maladie d'Addison vus récemment en consultation et avons obtenu un taux de réponse très satisfaisant de 50/80 (63%).

Statistiques

En ce qui concerne les analyses statistiques, les variables continues ont été rapportées comme moyenne \pm déviation standard, ou comme médiane et intervalle [P5-P95]. Les variables discrètes ont été rapportées selon leurs fréquences. La normalité des données a été admise pour une taille d'échantillon supérieur ou égale à 30 selon le théorème central limite ou loi forte des grands nombres. Les variables continues ont été comparées en utilisant des tests t non pairés de Student et les variables discrètes ont été comparées par le test de Chi-

carré. Des corrélations de Pearson ont été recherchées entre certains paramètres d'intérêt comme la dose de glucocorticoïdes, la prise de poids et les valeurs de densité minérale osseuse.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées au moyen du logiciel IBM SPSS Statistics version 24.0. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative

Notons que l'étude a reçu l'accord de la Commission d'Ethique Hospitalo-Facultaire de l'Université catholique de Louvain.

IV. Résultats :

1. Caractéristiques générales de la cohorte et étiologies

Notre étude a pu inclure 92 patients dont le diagnostic d'insuffisance surrénalienne primaire (ISP) a été posé entre 1967 et 2017. L'âge moyen au diagnostic était de 34 ± 17 ans avec une médiane de 33 ans et des valeurs extrêmes de 0 et 75 ans. Nous avons observé comme décrit antérieurement une prédominance féminine, avec un rapport femmes/hommes (F/H) de 1,74 (54 femmes et 38 hommes).

Parmi les 47 femmes pour lesquelles les informations étaient disponibles, 31 étaient ménopausées lors de la dernière visite. L'âge auquel la ménopause était survenue variait de 21 ans à 53 ans. Quatre femmes avaient présenté une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans).

Le BMI moyen était de $23,1 \pm 5,7$ kg/m² au moment du diagnostic (n=68) et de $26,1 \pm 5,5$ kg/m² à la dernière visite médicale (n=86). A la dernière visite, les patients avaient en moyenne une pression artérielle moyenne de 120/74. Et une fréquence cardiaque de $74 \pm 8,4$ bpm (n=88). 27 patients parmi 80 (34%)

avaient fait au moins un épisode de crise addisonienne depuis leur diagnostic. Huit patients (8,7%) étaient décédés depuis le moment du diagnostic.

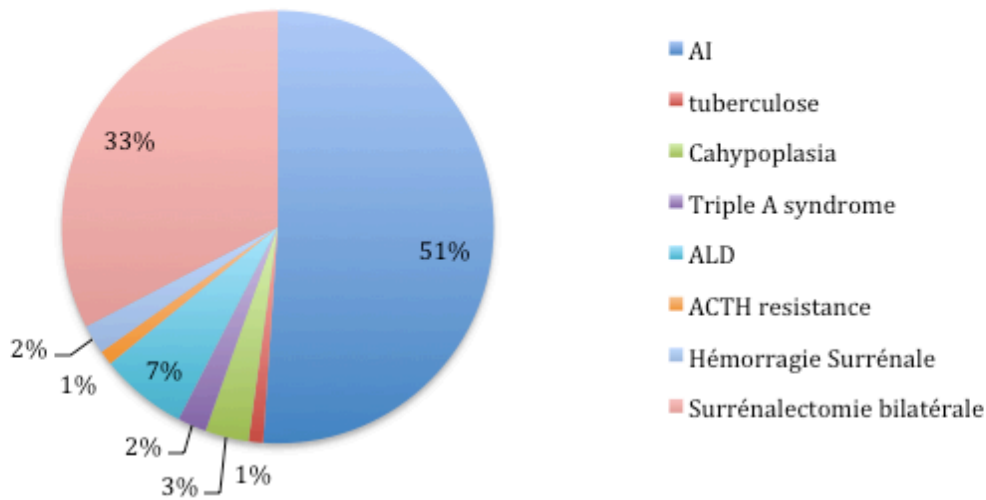
Dans cette cohorte les causes d'insuffisance surrénalienne primaire étaient très variées. Les causes auto-immunitaires représentaient la plus grande proportion (n=47/92 ou 51,1%), suivies par la catégorie des surrénalectomies bilatérales (30 patients ou 32,6 % de la cohorte). Parmi les motifs de surrénalectomie bilatérale, 17 patients avaient eu un syndrome de Cushing non guéri ou contrôlé par les autres traitements disponibles, 5 patients souffraient d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 2A (MEN 2A) responsable de phéochromocytomes bilatéraux, 4 patients avaient eu un cancer du rein avec métastases surrénaliennes bilatérales et 4 patients avaient une maladie de von Hippel-Lindau avec phéochromocytomes bilatéraux (dont deux patients de la même famille).

Dans les causes plus rares d'insuffisance surrénalienne primaire, on retrouvait 6 hommes avec une adrénoleucodystrophie liée à l'X (6,5%), 3 cas d'hypoplasie congénitale des surrénales (3,3%), deux cas de syndrome triple A (2,2%), deux cas d'hémorragie surrénalienne (2,2%) et un patient souffrant d'une résistance à l'ACTH (1,1%). En regroupant les causes génétiques (hypoplasie congénitale des surrénales, syndrome triple A, adrénoleucodystrophie et résistance à l'ACTH), on a constaté que celles-ci représentaient 13% de la cohorte (n= 12). Un seul patient souffrait d'insuffisance surrénalienne de cause infectieuse (tuberculose, soit 1,1%).

Les causes d'insuffisance surrénalienne primaire sont reprises dans les **figures 1-3**.

Figure 1 : *Etiologies globales des 92 patients de la cohorte.*

Etiologies



Auto-immunes:

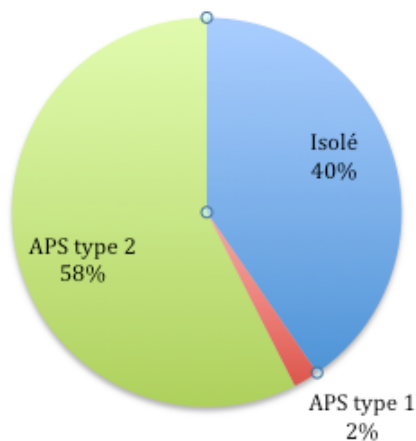


figure 2 : Etiologies auto-immunes

Surrénalectomie Bilatérale

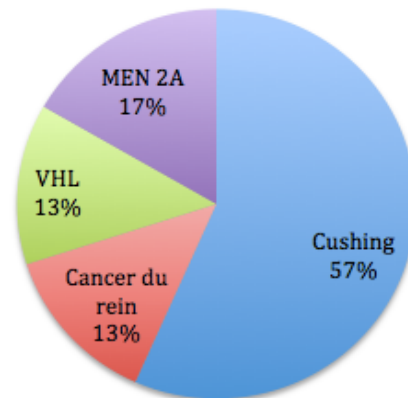


figure 3 : Causes de surrénalectomie.

Quarante-sept patients (51,1 % de la cohorte) avaient donc une ISP d'origine auto-immune. Ce sous-groupe représentait 50% des hommes (n=19) et 52 % des femmes (n=28) de ce registre. On retrouvait donc une prédominance féminine (rapport F/H = 1,47). L'âge moyen au diagnostic était de 33 ± 13 ans. Plus de la moitié des patients souffrant d'ISP auto-immune avaient une APS de type 2 (27 patients, soit 57% des ISP auto-immunes), 40% des patients (19 patients)

présentaient une ISP auto-immune isolée et seulement un patient présentait une APS de type 1.

Parmi les hommes, la majorité (12 patients ou 60%) avaient une atteinte isolée, 6 (30%) avaient une APS de type 2 et le seul patient avec APS type 1 était de sexe masculin. Parmi les femmes, environ 2/3 avaient une APS de type 2 (21 patientes) et 1/3 une atteinte isolée (7 patientes).

Dans le groupe des patients avec APS de type 2 (n=27), on notait la présence d'un diabète de type 1 chez 8 sujets Et d'une thyroïdite auto-immune chez 25 sujets, soit la majorité des cas.

2. Présentation au diagnostic

a. Population globale

Les circonstances diagnostiques différaient fortement en fonction des causes de l'insuffisance surrénalienne. Ainsi, les 30 patients ayant dû subir une surrénalectomie bilatérale ont été substitués d'emblée par gluco- et minéralocorticoïdes et n'ont donc pas présenté de symptômes ou signes cliniques initiaux de leur insuffisance surrénalienne.

Sur les 60 patients restants dont les données étaient suffisantes, la pathologie s'est déclarée de manière aiguë chez 20 patients (33%), de manière insidieuse chez 33 patients (55%), elle a été diagnostiquée à la naissance dans 2 cas et elle a été diagnostiquée à un stade pré-symptomatique par dépistage génétique dans 5 cas.

Parmi les symptômes et signes cliniques présents au moment du diagnostic (données disponibles pour 55/60 patients), les plus fréquents étaient l'asthénie chez 47 patients (85,5 %), une perte de poids chez 45 patients (81,8%), une mélanodermie pour 43 patients (78,2%), des symptômes digestifs pour 41

patients (74,5%), de l'anorexie pour 39 patients (70,9%), l'hypotension orthostatique pour 33 patients (60%), des troubles électrolytiques pour 31 patients (56,4%) et des hypoglycémies pour 5 patients (9,1%) (**Figure 4 et Tableau 1**). Un vitiligo n'était présent que chez 5 patients (9,1%), tous avec une pathologie auto-immunitaire.

En fonction de l'étiologie, la présence d'une hypotension artérielle au diagnostic était plus fréquente dans le groupe des patients avec étiologie auto-immune par rapport aux autres causes ($p < 0,001$).

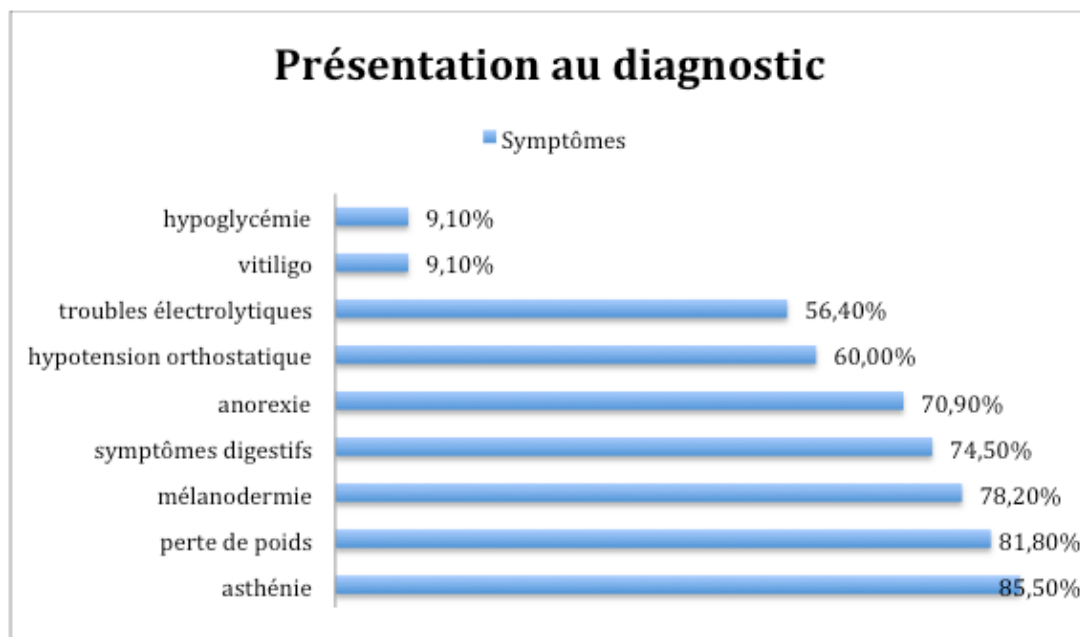


Figure 4 : *Symptômes au diagnostic en excluant les surrénalectomies bilatérales*

Tableau 1 : Comparaison entre les symptômes entre causes auto immunitaires et autres causes. .

<u>Etiologies:</u>	<u>AI</u> n=42	<u>Génétique</u> n=10	<u>Hémorragie</u> <u>surrénalienne</u> <u>Bilatérale</u> n=2	<u>p-value:</u>
<u>Hypotension</u> <u>Orthostatique</u>	71%	10%	100%	0,001
<u>Anorexie</u>	79%	30%	100%	0,007
<u>Hypoglycémie</u>	7%	20%	0%	0,406
<u>Asthénie</u>	93%	50%	100%	0,002
<u>Perte de Poids</u>	86%	60%	100%	0,135
<u>Vitiligo</u>	12%	0%	0%	0,455
<u>Mélanodermie</u>	83%	70%	50%	0,366
<u>Troubles</u> <u>électrolytiques</u>	62%	30%	50%	0,187
<u>Symptômes</u> <u>digestifs</u>	81%	70%	0%	0,029

b. Pathologies auto-immunitaires

Pour ces analyses de comparaison, nous n'avons pas tenu compte de l'unique patient avec APS de type 1. Nous avons donc comparé les patients avec ISP auto-immune isolée (AI) et ceux avec APS de type 2. Concernant les circonstances de diagnostic, il n'y avait pas de différence significative entre ces deux sous-groupes. Pour 7 patients sur 19 avec AI (37%), la présentation s'est faite de manière aiguë et pour 8 (63%) de manière progressive. Ces proportions sont similaires dans le groupe APS2 : 7 patients sur 25 (28%) avaient eu une présentation aiguë, 15 un début progressif (60%), alors que pour 3 patients, on n'avait pas de données. Il n'y avait pas non plus de différence significative concernant les symptômes et signes cliniques les plus fréquents au moment du diagnostic ; l'asthénie, la mélanodermie, la perte de poids, les symptômes digestifs, l'anorexie, la tension, les troubles électrolytiques, le vitiligo et l'hypoglycémie (**tableau 2**). Notons toutefois que le vitiligo tend à être un peu plus fréquent dans le groupe APS de type 2.

Tableau 2 : Comparaison des symptômes entre patients avec atteinte surrénalienne auto-immune isolée et polyendocrinopathie auto-immune de type 2 (APS 2).

	AI (n= 19)	APS 2 (n = 22)
<u>Asthénie</u>	17 (89,5%)	21 (95,5%)
<u>Mélanodermie</u>	15 (78,9%)	20 (90,9%)
<u>Perte de poids</u>	16 (84,2%)	19 (86,4%)
<u>Symptômes digestifs</u>	14 (73,7%)	19 (86,4%)
<u>Anorexie</u>	14 (73,7%)	18 (78%)
<u>Hypotension orthostatique</u>	12 (63,2%)	17 (70,7%)
<u>Troubles électrolytiques</u>	12 (63,2%)	13 (59,1%)
<u>Vitiligo</u>	1 (5,5%)	4 (18,2%)
<u>Hypoglycémies</u>	1 (5,3%)	2 (4,9%)

3. Diagnostic biologique

a. Population globale

Le dosage du cortisol matinal était disponible chez 59 patients (nous avons exclu ici les patients qui avaient bénéficié d'une surrénalectomie bilatérale) et celui-ci était en général fortement diminué avec une moyenne de $65,2 \pm 62,4$ nmol/L (valeurs normales le matin : 275-555 nmol/L). Les concentrations d'ACTH étaient augmentées chez les 39 patients dont on avait les données, avec

une moyenne de 1161 ± 994 pg/ml (valeurs normales : 10-60 pg/ml). Pour les 27 patients chez qui un test au Synacthène avait été réalisé, les valeurs de cortisol ont augmenté seulement de 5% en moyenne durant le test. L'aldostérone était inférieure aux normes pour 27 patients sur 31 (87%). En ce qui concerne le dosage de la rénine plasmatique, 27 patients sur 31 (87%) avaient des valeurs supérieures aux normes. Les étiologies des 4 patients avec une rénine dans les normes étaient diverses : un patient avec cause auto-immune sporadique, un avec ALD, un résistant à l'ACTH et un avec le syndrome triple A.

En excluant les patients avec surrénalectomie bilatérale, on s'est intéressé aux anticorps présents chez les patients. On a retrouvé la présence d'anticorps anti 21 hydroxylase chez 74% des patients (n= 32/43), d'anticorps anti surrénaliens chez 60,5 % (n= 22/37), d'anticorps anti thyroïdiens chez 34 % (n = 27/79), d'anticorps anti ovariens chez 25% des femmes testées (n = 4/16), d'anticorps anti cellules pariétales gastriques chez 22,7 % des patients (n = 5/23) et d'anticorps anti GAD ou îlots de Langerhans chez 19% des patients testés (n =6/31).

b. Pathologies auto-immunes :

L'unique patient avec APS de type 1 a été exclu pour ces analyses.

Il n'y avait pas de différence significative entre les sujets avec AI isolée et ceux avec APS de type 2 concernant les dosages biologiques du cortisol, de l'ACTH et de l'aldostérone. Le cortisol matinal était de 78 ± 60 nmol/L pour les AI isolées (n=15) et de 86 ± 74 nmol/L pour les APS de type 2 (n=17). Le dosage matinal de l'ACTH était nettement augmenté dans les deux groupes, en moyenne de 1026 ± 378 pg/ml pour les AI isolées (n=11) et de 1208 ± 857 pg/ml pour les APS de type 2 (n=16). L'aldostérone dans le sérum était abaissée de manière similaire, en moyenne de $0,05 \pm 0,04$ nmol/L chez les AI isolées

(n=7) et de $0,08 \pm 0,06$ nmol/L chez les APS de type 2 (n=10).

Pour les anticorps, on note une différence significative entre les AI isolées et les APS de type 2 pour les anticorps anti thyroïdiens (p-value < 0,001). Ceux-ci étaient présents dans 88,9% des cas chez les APS de type 2 (n=24/27) et chez aucun des patients avec AI isolée (n=0/18). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux entités pour les autres anticorps mesurés. On retrouvait la présence d'anticorps anti-21 hydroxylase chez 93% des patients avec AI isolée (n= 13/14) et dans 95,0% des cas lors d'APS de type 2 (n= 19/20). Il y'avait 66,7 % d'anticorps anti-surréaliens chez les AI isolées (n= 8/12) et 81,3 % chez les APS de type 2 (n = 13/16). Pour les anticorps anti-pancréas, anti-ovarien et anti-pariétal ils étaient négatifs chez les AI isolés (n=0/8, n= 0/3 et n= 0/4). Pour les APS de type 2, on avait 40% d'anticorps anti-ovariens (n=4/10), 35,7% d'anticorps anti-pariétaux (n= 5/14), et 33,3% d'anticorps anti-pancréas (n= 6/18).

Au total, les anticorps anti surréaliens, les anticorps anti 21 hydroxylase ainsi que les anticorps anti thyroïdiens étaient retrouvés spécifiquement chez les patients avec étiologie auto-immune et jamais dans les autres causes (valeur de p <0,001).

4. Traitement:

a. Population globale

Tous les patients avaient reçu un traitement substitutif en glucocorticoïdes et tous avaient reçu de l'hydrocortisone (HC), à l'exception d'un seul patient qui était traité par acétate de cortisone. La dose moyenne journalière d'hydrocortisone était de $24,7 \pm 7,2$ mg/jour (médiane : 41,0 mg/jour ; intervalle : 21,75 – 24,53 mg/jour). Rapportée en fonction du poids corporel (PC), elle était de $0,33 \pm 0,09$ mg/kg PC (valeurs extrêmes : 0,11 – 0,58 mg/kg

PC) La majorité des patients (n=54, 59%) ont reçu trois prises d'HC par jour, 34 (37%) en ont reçu deux par jour et 4 (4%) seulement une prise par jour.

La dose moyenne journalière d'HC était plus importante chez les 38 hommes ($27,8 \pm 6,2$ mg/jour), en comparaison avec les 54 femmes ($22,5 \pm 7,1$ mg/jour ; $P < 0,001$). Cependant, lorsqu'on rapporte cette dose au poids corporel, elle était alors identique chez les hommes ($0,34 \pm 0,09$ mg/kg PC) et chez les femmes ($0,33 \pm 0,10$ mg/kg PC; $P = 0,605$; NS).

Sur 90 patients analysables, 84 patients étaient également traités par minéralocorticoïdes (93%). La dose moyenne de 9-alphafludrocortisone était de 101 ± 67 µg/jour (moyenne \pm écart-type). 24 patients (26,4 % des patients) recevaient aussi une substitution par de la déhydroépiandrostérone (DHEA), dont 3/38 hommes et 21/54 femmes (39%), à une dose moyenne de 16 ± 7 mg/jour ($p = 0,001$).

b. Pathologies auto-immunitaires

Pour les 47 patients souffrant d'insuffisance surrénalienne primaire auto-immune, la dose moyenne d'HC était plus élevée que la moyenne générale ($26,6 \pm 6,6$ mg/ jour ou $0,36 \pm 0,09$ mg/kg PC). Elle était plus élevée dans le sous-groupe des patients avec ISP auto-immune isolée (n=19 ; dose : $0,39 \pm 0,09$ mg/kg PC) que dans le groupe des patients avec APS de type 2 (n=26 ; dose : $0,33 \pm 0,08$ mg/kg PC ; $P = 0,023$).

c. Autres causes

En ce qui concerne les insuffisances surrénalienne post surrénalectomie (n=32) la dose moyenne d'HC était de $21,7 \pm 7,1$ mg/jour ou $0,29 \pm 0,09$ mg/kg PC) (vs $0,33 \pm 0,09$ mg/kg PC dans les causes non chirurgicales ; $P = 0,002$).

5. Suivi à long terme

a. Ostéoporose

Parmi les 89 dossiers analysables 51 personnes ont effectué une densitométrie osseuse. Parmi les 42 dossiers analysables, 4 patients souffraient d'ostéoporose dont 3 femmes pour 1 homme. Le T-score moyen à la colonne lombaire était de $-1,13 \pm 1,08$ avec une médiane à $-1,20$, alors que le z-score était normal, en moyenne de $+0,09 \pm 1,27$ avec une médiane à $-0,05$. Le T-score moyen à la hanche était de $-1,23 \pm 0,74$ avec une médiane à $-1,20$, alors que le z-score était légèrement en dessous de la moyenne pour l'âge à $-0,25 \pm 0,83$ avec une médiane à $-0,30$. On a pu également observer que le T score moyen était diminué chez les femmes ($n=26$) par rapport aux hommes ($n=11$), et ceci tant à la colonne lombaire (femmes : $-1,29 \pm 0,77$; hommes $-0,74 \pm 1,59$) qu'à la hanche (femmes : $-1,31 \pm 0,69$ vs hommes : $-1,05 \pm 0,88$) mais ces différences n'étaient pas significatives (valeurs de $p=0,160$ et $0,317$ respectivement). Concernant les z-scores, ils étaient similaires à la colonne entre les deux sexes (femmes : $-0,04 \pm 1,17$ et hommes : $+0,10 \pm 1,52$) mais par contre, le z-score à la hanche avait tendance à être significativement plus bas chez les femmes ($-0,38 \pm 0,72$) que chez les hommes ($+0,08 \pm 1,00$; $p=0,090$).

Il n'y avait pas de corrélation significative entre ces scores de densité minérale osseuse et la dose quotidienne d'hydrocortisone ou l'exposition cumulée aux glucocorticoïdes. Les seules corrélations significatives observées étaient comme attendu une corrélation négative entre T-score à la hanche et âge du patient ($r= -0,448$, $p=0,003$) et une corrélation positive entre T-score à la hanche et poids corporel à la dernière visite ($r= 0,335$; $p=0,035$)

b. HTA et prise de poids

Chez 88 patients la pression artérielle systolique était une moyenne de 120 ± 12 mm Hg (IC : 117 - 123). Ces même 88 patients de la cohorte avaient une pression artérielle diastolique moyenne de 74 ± 9 mm Hg de (IC : 72,1 - 75,8). Il n'y avait pas de différence entre sexe concernant la pression artérielle systolique et diastolique ($p=0,280$ et $P=0,992$). La moyenne de la pression artérielle systolique chez les 35 hommes était de 118 ± 14 mm Hg et la moyenne chez les 53 femmes était de 121 ± 11 mm Hg. La moyenne de pression diastolique chez les 35 hommes était de 74 ± 11 mm Hg et de 74 ± 7 mm Hg chez les 53 femmes. La pression artérielle systolique et la pression artérielle diastolique chez les 86 patients n'étaient pas significativement différentes entre les divers groupes étiologiques (SBP : $p=0,036$, DBP : $p=0,377$). Quand on s'intéressait aux sous-groupes de l'étiologie auto-immune, les données étaient similaires pour les groupes des ISP AI isolées et des APS de type 2. Il n'y avait pas de corrélation entre les chiffres tensionnels et les doses d'hydrocortisone ou de fludrocortisone.

Entre le diagnostic et la dernière visite, le poids corporel des patients avait augmenté ce qui se traduisait par un gain de BMI de $3,0 \pm 4,0$ (médiane : +2,3). Ce gain de poids était similaire chez les hommes et les femmes et quelle que soit l'étiologie. De manière intéressante, une corrélation positive était observée entre le gain de BMI et l'exposition cumulée aux glucocorticoïdes ($r=0,368$; $p=0,003$)

c. Qualité de vie (questionnaire AddiQol)

Le questionnaire AddiQol a été rempli par 50 patients. Parmi ceux-ci la moyenne des scores pour le questionnaire AddiQol-30 (30 questions avec réponse de 1=mauvais à 4=bon ; total/120) était de $84,0 \pm 14,2$ (IC: 80 - 88,1). La moyenne des scores pour le questionnaire AddiQol-8 (8 questions plus spécifiquement centrées sur la fatigue cotées de 1 à 4 ; total/32) était de $21,1 \pm$

5,1 (IC=19,6 - 22,5). Ces valeurs sont inférieures à celles observées dans la population normale (28).

Le score moyen AddiQol-30 obtenu par les 30 femmes était de $80,0 \pm 11,7$ et chez les 19 hommes de $90,2 \pm 15,89$. On remarque un score plus élevé chez les hommes comparé aux femmes ($p = 0,013$). Pour l'AddiQol-8, la moyenne chez les 30 femmes était de $19,8 \pm 4,6$ et chez les 19 hommes de $23,0 \pm 5,1$. Ce score est donc aussi plus élevé chez les hommes ($p= 0,03$).

Il n'y avait pas de différence significative entre les différentes étiologies d'insuffisance surrénalienne pour les scores obtenus au questionnaire AddiQol-30 ($p=0,850$) ou pour les scores obtenus au questionnaire AddiQol-8 ($p=0,985$). Il n'y avait pas non plus de corrélation entre la dose totale d'hydrocortisone ou l'exposition cumulée des patients aux glucocorticoïdes et les scores de qualité de vie.

V. Discussion

La moyenne d'âge au diagnostic pour la cohorte est de 34 ± 17 ans similaire à celles observées dans d'autres études (10, 11). Par contre le sex ratio est un peu différent dans notre étude, avec une proportion d'hommes plus importante (environ 2 hommes pour 3 femmes) alors que dans la plupart des études, elle est de 1 homme pour deux femmes, en tout cas après l'âge de 30 ans (12). Ce point sera discuté plus bas.

Etiologies

A l'instar des autres études la cause auto-immunitaire est majoritaire et représente plus de 50 % des insuffisances surrénaliennes primaires dans notre cohorte. En premier lieu on retrouve les polyendocrinopathies auto-immunes

(59% de toutes les causes auto-immunitaires) avec à l'exemple des autres études majoritairement des femmes (10, 11). Parmi ces patients, 8 sont diabétiques de type 1 et 25 présentent une thyroïdite auto-immune. En plus de la présence pour la majorité des anticorps contre la surrénale et la 21-hydroxylase, 40% ont des AC anti-ovariens, 36% des AC anti-cellules pariétales gastriques et 33 % des AC anti-pancréas. La fréquence des maladies auto-immunes associées et des auto-anticorps positifs montre l'importance de mettre en place des bilans complets réguliers avec des tests de la fonction thyroïdienne, la recherche des anticorps, des bilans hématologiques ou encore la mesure régulière de la glycémie chez tout patient porteur d'une maladie d'Addison, afin de dépister et prendre en charge ces pathologies le plus rapidement possibles (11). Ceci s'applique aussi aux patients avec une maladie auto-immune isolée qui reste en proportion importante (41 %) dans le groupe des maladies auto-immunes et qui pourraient par la suite développer d'autres affections auto-immunes. De plus certaines études montrent que la maladie cœliaque serait environ 8 fois plus importante chez les patients avec une maladie d'Addison auto-immune (13). Dans notre étude, nous n'avons pas mesuré les anticorps anti-gliadine ou transglutaminase de manière systématique, mais ceci montre l'importance une fois de plus d'un screening d'un large panel d'auto-anticorps.

L'inclusion de patients suivis aux cliniques Universitaire Saint-Luc représentant un Hôpital de troisième ligne peut expliquer une surreprésentation de cas complexes. En effet on remarque une fréquence particulièrement élevée d'ISP post-surrénalectomie bilatérale comparé aux autres études. (14) Ceci s'explique par le fait que ce type d'intervention lourde est réalisé prioritairement dans les hôpitaux universitaires et d'autres part par la prise en charge spécialisée dans ces centres de pathologies rares comme la maladie de von Hippel-Lindau, la néoplasie endocrinienne multiple de type 2A ou le cancer du rein métastatique.

On remarque aussi un pourcentage d'hommes plus important même si toujours

inférieur au nombre de femmes dans la cohorte. Ceci pourrait aussi s'expliquer par la prise en charge de maladies génétiques rares. Par exemple nous avons recensé 6 cas de sujets masculins atteints d'adrénoleucodystrophie, ainsi que 3 cas d'hypoplasie congénitale des surrénales. Ces maladies étant liée au chromosome X atteignent davantage les hommes que les femmes.

Diagnostic clinique

Les trois symptômes cliniques les plus fréquemment retrouvés au moment du diagnostic sont l'asthénie, la perte de poids et la mélanodermie, comme rapportés dans d'autres études (10). On remarque cependant que les proportions sont beaucoup plus importantes dans notre étude : 85% des patients avaient de l'asthénie, 82 % présentaient une perte de poids et 78 % des patients avaient une mélanodermie au moment du diagnostic.

Diagnostic biologique

Les guidelines de la société d'endocrinologie recommandent que le test au Synacthène soit réalisé de manière systématique pour démontrer l'insuffisance surrénalienne primaire et que le diagnostic ne doit reposer sur des dosages matinaux bas de cortisol et des valeurs matinales doublées d'ACTH que si le test dynamique n'est pas réalisable (15). Or seulement la moitié de nos patients ont bénéficié de ce test au Synacthène. Ceci pourrait être expliqué par le nombre élevé d'ISP post-surrénalectomie et congénitale dans cette cohorte, pour ces patients ce test n'est pas nécessaire. Le pourcentage ayant réalisé ce test reste tout de même élevé comparé à une étude récente de Ferreira et al, où seulement 14% des patients addisoniens ont réalisé ce test (10). Il serait essentiel dans le futur de standardiser ce test pour certains patients avec suspicion d'une insuffisance surrénalienne primaire.

Traitement

Les recommandations actuelles pour le traitement de l'insuffisance surrénalienne sont d'administrer un glucocorticoïde naturels à courte durée d'action, comme l'hydrocortisone ou de l'acétate de cortisone, à une dose totale voisine de notre production quotidienne de cortisol (on peut retenir la dose standard de 0,25 mg hydrocortisone/kg de poids corporel/jour) et de manière fractionnée, deux à trois fois par jour oralement, pour mimer la sécrétion physiologique du cortisol qui suit un rythme circadien (16).

Ce traitement était appliqué à la majorité des patients de notre cohorte : ils étaient tous traités par hydrocortisone sauf un par acétate de cortisone, ce qui représente une proportion bien plus importante que dans d'autres études : 79,1% au Portugal (10) , 0% en Norvège (17). Ceci peut être expliqué par le fait que la prise en charge est réalisée dans le même centre avec la même équipe en comparaison aux autres études qui prennent plusieurs centres en compte ou chaque endocrinologue à ses méthodes différentes (10). Le type de glucocorticoïdes administré dépend aussi des médicaments disponibles dans les différents pays. Par exemple en Norvège l'acétate de cortisone est le seul glucocorticoïde naturel disponible (17). Dans notre cohorte aucun des patients n'était traité par prednisolone, dexaméthasone ou méthylprednisolone qui sont des glucocorticoïdes de synthèse potentiellement plus toxiques au long cours et susceptibles d'induire un syndrome de Cushing. La dose moyenne d'hydrocortisone par jour pour les 92 patients était de 24,7 mg par jour ou 0,33 mg/kg/jour, ce qui représente une dose relativement physiologique proche de la dose recommandée qui est de 0,25 mg/kg. A l'exception d'une étude réalisée aux Royaume-unis où la dose moyenne d'hydrocortisone était légèrement moindre (24,0 mg/jour) (18), les quantités journalières rapportées dans la plupart des autres études sont plus importantes : 25,2 mg/ jour dans une étude italienne (14), 26,3 mg/ jour dans une étude portugaise (10) et les plus hautes doses ont

été rapportées en Norvège avec 32,4 mg/jour (17).

De plus la majorité des patients de la cohorte (96%) prenaient bien deux à trois prises d'hydrocortisone par jour, avec une compliance qu'il est toutefois très difficile d'estimer dans cette étude rétrospective. La compliance semble être bonne vu la faible incidence de crise surrénaliennes aiguës (34%) dans cette cohorte en comparaison à d'autres études (19), (20), (21).

Il faut noter qu'actuellement une nouvelle forme galénique d'hydrocortisone à libération retardée, le Plenadren, est disponible dans certains pays. En administration une fois par jour le matin, elle s'approcherait davantage de la sécrétion physiologique du cortisol. Ceci pourrait éventuellement optimiser le traitement des patients addisoniens dans le futur, même si à ce stade, les bénéfices paraissent mineurs (22).

Un traitement de substitution par minéralocorticoïdes est également recommandé chez tous les patients avec une insuffisance surrénalienne primaire (15). Il faut néanmoins signaler qu'une petite proportion de patients avec maladie d'Addison n'ont pas besoin de prendre de fludrocortisone, étant très sensibles aux effets minéralocorticoïdes de l'hydrocortisone. Ainsi, dans notre étude, 93% des patients bénéficiaient de ce traitement et donc six patients sur les 90 analysables ne prenaient pas ce traitement avec malgré tout des valeurs de tension artérielle et de rénine plasmatique tout-à-fait normales. De même, dans d'autres études de cohortes de patients avec insuffisance surrénalienne primaire, 67 % des patients au Portugal (10) et 89% des patients en Suède (11) prenaient un traitement minéralocorticoïde, alors que 100% des patients en prenaient aux Royaume-Unis (18). Dans notre cohorte, la dose moyenne de fludrocortisone était de 101 µg/jour. Les recommandations sont de 50-100 µg/jour pour l'initialisation d'un traitement. En Norvège la moyenne était aussi similaire avec 100 µg/jour (17).

Il est suggéré de substituer en DHEA les femmes avec un déficit de libido, des symptômes dépressifs et/ou un niveau d'énergie bas malgré une substitution adéquate en glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes (15). Si l'effet attendu n'est pas atteint au bout de 6 mois, le traitement doit être arrêté. Ce traitement par androgènes n'était retrouvé que chez 26 % des patients dans notre cohorte, soit un peu moins qu'au Royaume-Uni (29%) mais plus souvent qu'en Suède (5%) et en Norvège (5,3%) (18). Parmi les 24 patients recevant de la DHEA, la majorité était des femmes et seuls 3 hommes en recevaient

Suivi à long terme

Ostéoporose

Plusieurs études antérieures, dont une dans notre institution, ont bien démontré que les patients avec maladie d'Addison étaient à risque élevé de développer une ostéoporose à long terme et que la densité minérale osseuse était corrélée de manière négative avec la dose administrée d'hydrocortisone et la cortisolurie de 24 h00 (23,24,25). Il est donc important de réaliser régulièrement chez ces patients une ostéodensitométrie qui est un bon outil via le FRAX pour évaluer le risque de fractures à 10 ans. Parmi les 89 dossiers analysables, 54% de nos patients ont bénéficié de cet examen complémentaire. Bien que les T-scores moyens à la colonne et à la hanche étaient légèrement diminués, seulement 4 patients (10%) souffraient d'ostéoporose. De plus, nous n'avons pas retrouvé de corrélation négative entre les T-scores à la colonne et à la hanche d'une part, et la dose moyenne de glucocorticoïdes, la durée du traitement et l'exposition cumulée à l'hydrocortisone d'autre part. Ces observations plutôt positives pourraient s'expliquer par le fait que la grande majorité de nos patients recevaient des doses relativement faibles d'hydrocortisone, plus faibles que celles rapportées dans les études précitées (23,24,25).

Hypertension et prise de poids

Dans notre étude, la pression artérielle systolique et diastolique était normale chez la grande majorité des patients.

Cependant, ni la pression artérielle systolique, ni la pression artérielle diastolique, ni le BMI, ni le poids n'étaient corrélés de manière significative avec la dose quotidienne d'hydrocortisone, la durée du traitement ou l'exposition cumulée des patients aux glucocorticoïdes. Dans certaines études les dosages plus élevés d'hydrocortisone augmentaient l'incidence d'HTA chez les sujets addisoniens (11). Ceci n'a pas été objectivé dans notre étude, sans doute parce que les doses prises par les patients respectaient les valeurs recommandées.

Qualité de vie

Ces dernières années, plusieurs études réalisées sur la qualité de vie liée à la santé des patients ont montré que ceux atteints d'une insuffisance surrénalienne primaire et secondaire présentaient une qualité de vie réduite (26-28).

Pour cette raison, deux questionnaires pertinents essayant de quantifier la qualité de vie des patients ont été utilisés, dérivé d'un questionnaire spécifiquement validé pour évaluer la qualité de vie des patients avec maladie d'Addison (29). Le premier intitulé AddiQo1-30 comprend 30 questions et le second intitulé AddiQo1-8 est simplifié à 8 questions et se concentre davantage sur les symptômes en rapport avec la présence de fatigue et fatigabilité chez les patients (voir plus haut section patients et méthodes).

Pour la première fois en Belgique nous avons pu envoyer ces questionnaires traduits en français à 80 patients de ce registre, souffrant d'ISP et qui avaient été revus récemment en consultation. Ce questionnaire complété nous a été retourné par 50 d'entre eux, ce qui représente un taux de participation très satisfaisant de 63%.

Dans notre cohorte, la moyenne du score AddiQol-30 était de 84/120. Pour rappel, plus la valeur du score est faible, moins bonne est la qualité de vie. Ce score de 84 était inférieur à celui retrouvé chez une cohorte de 99 patients avec ISP en Norvège qui avait une moyenne de 89/120 et qui avait été comparée à une population contrôle qui obtenait un score de 97/120 (28). Nous n'avons pas pu tester ce questionnaire dans une population contrôle belge mais celle-ci n'est sans doute pas très différente de la population norvégienne.

Dans notre étude on remarque que les femmes avaient un score AddiQol-30 de 80/120 qui était inférieur à celui des hommes (90/120). Il en va de même pour le résultat des scores de l'AddiQol-8. Cette différence entre genres avait aussi été observée pour la cohorte en Norvège (28). Cette différence pourrait être expliquée par le déficit en androgènes qui toucherait davantage les femmes, impactant la sexualité mais aussi la vitalité générale et induisant donc une fatigue chronique (30). Miller et ses collègues ont trouvé qu'un traitement par la testostérone améliorerait la fonction sexuelle chez les patientes présentant des déficits sévères en androgènes liés à un hypopituitarisme. Ainsi les patientes avec ISP et ayant un déficit complet en androgène pourraient bénéficier de ce traitement androgénique de remplacement (30). Ce traitement serait particulièrement intéressant chez les femmes souffrant de polyendocrinopathie auto-immunes. Chez ces dernières, il existe en effet souvent aussi une atteinte ovarienne auto-immune associée.

Dans cette étude il n'y avait pas de corrélation entre l'exposition aux glucocorticoïdes, une augmentation du BMI et les scores de qualité de vie. Il a été reconnu que les patients souffrant de pathologies chroniques présentaient une activité physique plus faible (31). Une étude publiée en 2016 aux Pays-Bas a montré pour la première fois que non seulement la qualité de vie était diminuée chez les patients addisoniens mais également la capacité à l'activité physique. De plus ces derniers présentaient une fatigue plus rapide et plus

sévère (32). La réduction de l'activité physique régulière par ces patients ajouterait aussi un facteur de risque cardio-vasculaire (32). De surcroît, la littérature médicale montre de plus en plus que les bénéfices de l'exercice physique pourraient améliorer la qualité de vie des patients souffrant de maladie chronique, comme rapporté dans le syndrome de fatigue chronique (33) ou chez les sujets bronchitiques chroniques (34). De ce fait encourager l'activité physique serait peut être le début d'une bonne piste pour améliorer la qualité de vie des patients addisoniens.

Conclusions

Les deux causes les plus fréquentes d'ISP dans notre registre sont les pathologies auto-immunes et les surrénalectomies bilatérales. Un bilan auto-immunitaire complet est indiqué dans le premier groupe. Les doses d'hydrocortisone administrées sont physiologiques, ce qui explique probablement la prévalence faible d'ostéoporose et d'HTA. La qualité de vie est néanmoins diminuée chez les patients addisoniens, plus particulièrement chez les femmes.

Références:

- (1) Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR & Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clinical Immunology and Immunopathology* 1997. 84 223–243.
- (2) Mason AS, Meade TW, Lee JA & Morris JN. Epidemiological and clinical picture of Addison's disease. *Lancet* 1968 2 744–747
- (3) Michels A, Michels N.. Addison disease: early detection and treatment principles. *Am Fam Physician*. 2014. 89:563-568.
- (4) Maiter D. La maladie d'Addison revisitée. *Louvain Médical* 2003 volume 122 n°1.
- (5) Arlt W. The approach to adult with newly diagnosed adrenal insufficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 94, Issue 4, 1 April 2009 p.1059-1067
- (6) Collomb B., Oboni J-B., Vollenweider P., Waeber G. Mon patient souffre-t-il d'une insuffisance corticosurrénalienne. *Rev Med Suisse* 2014; volume 10 n° 448
- (7) Tordjman K, Jaffe A, Trostanetsky Y, Greenman Y, Limor R, Stern N. Low-dose (1 microgram) adrenocorticotrophin (ACTH) stimulation as a screening test for impaired hypothalamo-pituitary-adrenal axis function: sensitivity, specificity and accuracy in comparison with the high-dose (250 microgram) test. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 May;52(5):633-40
- (8) Nieman LK, Treatment of adrenal insufficiency in adults. Up to date August 2016
- (9) Abdel-Motleb M. The Neuropsychiatric Aspect of Addison's Disease. *Innovation in Clinical Neuroscience* 2012 oct. 9(10): 34–36
- (10) Ferreira L, Joao. S, Susana G., Carlos B, Diana O, Helder S et al. Primary adrenal insufficiency in adult population : a Portugese multicentre Study by the Adrenal Tumours Study Group. *Endocrine connections* 2017 (935-942).
- (11) Dalin F, Nordling Eriksson G, Dahlqvist P, Hallgren A, Wahlberg J, Ekwall O, Söderberg S, Rönnelid J, Olcèn P, Winqvist O et al. Clinical and immunological characteristics of autoimmune Addison's disease: a nationwide Swedish multicenter study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016 (102 379-389)

- (12) Bensing S, Hulting AL, Husebye ES, Kämpe O, Løvås K. Epidemiology, quality of life and complications of primary adrenal insufficiency: a review. *Eur J Endocrinol.* 2016; 175: R107-116.
- (13) Myhre, A.G., et al., Celiac disease in North Italian patients with autoimmune Addison's disease. *Eur J Endocrinol*, 2006. (p.275-9)
- (14) Betterle C, Scarpa R, Garelli S, Morlin L, Lazzarotto F, Presotto F, Coco G, Masiero S, Parolo A, Albergoni MP, et al. Addison's disease : a survey on 633 patients in Padova. *European Journal of Endocrinology* 2013 (169 773-784)
- (15) Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, Husebye ES, Merke DP, Murad MH, Stratakis CA et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency : an endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 101 364-389).
- (16) Husebye E, Allolio B, Arlt W, Badenhop K, Bensing S, Betterle C, Falorni A, Gan EH, Hultig AL, Kasperlik-Zaluska A, et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *Journal of Internal Medicine* 2014 (275 104-115)
- (17) Erichsen MM, Lovas K, Skinningsrud B, Wolff AB, Undlien DE, Svartberg J, Fougner KJ, Berg TJ, Bollerslev J, Mella B et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency : observations from a Norwegian registry. *Journal of clinical Endocrinology and metabolism* 2009 94 : 4882-4890
- (18) Leelarathna L, Breen L, Powrie JK, Thomas SM, Guzder R, McGowan B & Carroll PV. Co-morbidities, management and clinical outcome of auto-immune Addison's disease. *Endocrine* 2010 38 ; 113-117
- (19) Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M, Burger-Stritt S, Lang K, Milovanovic D, Beuschlein F, Willenberg HS, Quinkler M, Allolio B. High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 407-416.
- (20) Notter A, Jenni S, Christ E. Evaluation of the frequency of adrenal crises and preventive measures in patients with primary and secondary adrenal insufficiency in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2018 Jan 29;148:w14586.
- (21) Burger-Stritt S, Kardonski P, Pulzer A, Meyer G, Quinkler M, Hahner S. Management of adrenal emergencies in educated patients with adrenal insufficiency - A prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018 Apr 4. doi: 10.1111/cen.13608.

- (22) Guarnotta V, Ciresi A, Pillitteri G, Giordano C. Improved insulin sensitivity and secretion in prediabetic patients with adrenal insufficiency on dual-release hydrocortisone treatment: a 36-month retrospective analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Jan 25. doi: 10.1111/cen.13554
- (23) Zelissen PM, Croughs RJ, van Rijk PP, Raymakers JA. Effect of glucocorticoid replacement therapy on bone mineral density in patients with Addison disease. *Ann Intern Med*. 1994 Feb 1;120(3):207-210
- (24) Heureux F, Maiter D, Boutsen Y, Devogelaer JP, Jamart J, Donckier J. Evaluation of corticosteroid replacement therapy and its effect on bones in Addison's disease. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2000 Sep;61(3):179-183
- (25) Lovas K, Gjesdal C G, Christensen M. Glucocorticoid replacement therapy and pharmacogenetics in Addison's disease: effects on bone. *European Journal of Endocrinology* 2009 (160 993-1002 24)
- (26) Riedel, M., Wiese, A., Schurmeyer, T. et al. (1993) Quality of life in patients with Addison's disease: effects of different cortisol replacement modes. *Experimental and Clinical Endocrinology*, 101, 106–111
- (27) Mah, P.M., Jenkins, R.C., Rostami-Hodjegan, A. et al. (2004) Weight-related dosing, timing and monitoring hydrocortisone replacement therapy in patients with adrenal insufficiency. *Clinical Endocrinology*, 61, 367–375.
- (28) Øksnes M, Bensing S, Hulting AL, Kämpe O, Hackemann A, Meyer G et al. Quality of life in European patients with Addison's disease: validity of the disease-specific questionnaire AddiQol. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Feb;97(2):568-76.
- (29) Løvås K, Curran S, Oksnes M, Husebye ES, Huppert FA, Chatterjee VK. Development of a disease-specific quality of life questionnaire in Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Feb;95(2):545-51
- (30) Miller KK, Biller BM, Beauregard C, Lipman JG, Jones J, Schoenfeld D, Sherman JC, Swearingen B, Loeffler J & Klibanski A. Effects of testosterone replacement in androgen-deficient women with hypopituitarism: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006 91 1683–1690. (doi:10.1210/jc.2005-2596)
- (31) Hildebrant, V., Chorus, A. & Stubbe, J. (2010) Trend report Exercise and Health 2008/2009 (Dutch). TNO, 101.
- (32) Van der Valk ES, Smans L, Hofstetter H, Stubbe JH, de Vries M, Backx FJG et al.

- (2016) Decreased physical activity, reduced QoL and presence of debilitating fatigue in patients with Addison's disease. *Clinical Endocrinology*, 354-360
- (33) Larun, L., Brurberg, K.G., Odgaard-Jensen, J. et al. (2015) Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Systematic Review*, 2, CD003200
- (34) Wootton, S.L., Ng, L.W.C., McKeough, Z.J. et al. (2014) Ground-based walking training improves quality of life and exercise capacity in COPD. *European Respiratory Journal*, 44, 885–894.

ANNEXE 1:

QUESTIONNAIRE AddiQol

Les questions suivantes se focalisent sur votre santé lors des quatre dernières semaines ainsi que sur vos sensations en général. Ne perdez pas trop de temps à y répondre, la réponse la plus spontanée sera sans doute la plus juste ou la plus appropriée. Merci de répondre à chaque question.

	toujours	presque toujours	souvent	parfois	rarement	jamais
Je me sens en bonne santé.						
Je tiens une journée entière sans ressentir la fatigue.						
Les activités quotidiennes me fatiguent.						
J'ai du mal à terminer des tâches.						
Je dois me forcer pour accomplir des choses.						
J'oublie ce que je veux dire.						
Je dors bien.						
Je me sens reposé(e) quand je me réveille le matin.						
Je ne me sens pas bien au réveil.						
Je suis satisfait(e) de ma vie sexuelle.						
Je suis détendu(e).						
Je me sens déprimé(e).						
Je suis irritable.						
Je trouve difficile de réfléchir de manière claire.						
Je me sens étourdi(e).						
Je transpire sans raisons particulières.						

	toujours	presque toujours	souvent	parfois	rarement	jamais
J'ai des maux de tête.						
J'ai la nausée.						
Mes articulations et/ou muscles me font mal.						
J'ai mal au dos.						
Je ressens une faiblesse dans mes jambes.						
Je m'inquiète pour ma santé.						
Ma capacité à travailler est limitée.						
J'arrive à bien me concentrer.						
Je suis heureux(se).						
Je me sens plein(e) d'énergie.						

	Pas du tout d'accord	Pas d'accord	Plutôt pas d'accord	Assez d'accord	D'accord	Tout-à-fait d'accord
Je me sens bien physiquement.						
Je tombe malade plus facilement que les personnes de mon entourage.						
Je mets plus de temps pour récupérer d'une maladie.						
Je sais me sortir de situations émotionnelles.						