

Faculté de médecine et médecine dentaire

Hyperplasie congénitale des surrénales sur bloc en 21- hydroxylase : caractéristiques cliniques d'une cohorte de patients adultes

Auteur : Victor Pilette

Promotrice : Prof. Alexopoulou Orsalia

Co-promoteur : Prof. Maiter Dominique

Lecteurs : Dr. Constantinescu Stefan Matei, Prof. Lysy Philippe et Prof.
Jamar François

Année académique 2023-2024

Master en médecine

1. Remerciements

J'aimerais adresser mes remerciements aux personnes m'ayant accompagné et aidé dans la réalisation de ce mémoire de recherche clinique.

Je remercie tout d'abord profondément ma promotrice, le Professeur Orsalia Alexopoulou pour m'avoir accompagné tout au long de la réalisation de ce travail, avec beaucoup de patience et de rigueur. Je remercie également le Professeur Dominique Maiter, co-promoteur de ce mémoire, pour ses relectures et conseils avisés.

Je souhaite également remercier les membres du jury : le Docteur Stefan Matei Constantinescu, le Professeur Philippe Lysy et le Professeur François Jamar, pour leur lecture attentive et leur évaluation constructive.

Je remercie aussi Madame Marie de Barse pour son aide précieuse dans la soumission de mon projet au comité d'éthique.

Enfin, je voudrais remercier mes proches pour leur soutien constant et leurs judicieux conseils.

2. Table des matières

1. Remerciements	2
2. Table des matières	3
3. Abréviations fréquemment utilisées	4
4. Introduction	5
4.1 Introduction générale	5
4.2 Physiopathologie	6
4.3 Symptômes et diagnostic	8
4.4 Traitements	9
4.5 Pronostic et complications	13
5. Objectifs	18
6. Patients et méthodes	19
6.1 Patients	19
6.2 Définitions	20
6.3 Statistiques	22
7. Résultats	23
7.1 Caractéristiques générales de la population	23
7.2 Comparaison entre hommes et femmes	29
7.3 Comparaison en fonction du degré de sévérité de la maladie	31
7.4 Corrélations avec la dose de glucocorticoïde	33
7.5 Corrélations avec l'âge au diagnostic	36
7.6 Comparaisons entre les patients sous hydrocortisone ou prednisolone et les patients sous dexaméthasone	37
8. Interprétation et discussion	40
9. Conclusion	44
10. Résumé	45
11. Abstract	46
12. Bibliographie	47

3. Abréviations fréquemment utilisées

ACTH	Hormone adénocorticotrope
DHEA-S	Déhydroépiandrostérone-sulfate
FSH	Hormone folliculo-stimulante
LH	Hormone lutéinisante
MC	Minéralocorticoïdes
GC	Glucocorticoïdes
HC	Hydrocortisone
Pred	Prednisolone
Dexa	Dexaméthasone
HTA	Hypertension artérielle
IMC	Indice de masse corporelle
TARTs	Inclusions surrénaliennes intra-testiculaires
eq	Équivalent
V1	Première visite en endocrinologie adulte
V2	Dernière visite en endocrinologie adulte

4. Introduction

4.1 Introduction générale

L'hyperplasie congénitale des surrénales désigne un groupe de maladies génétiques caractérisées par un défaut dans les voies de la stéroïdogénèse surrénalienne, entraînant un déficit en glucocorticoïdes. La plupart des mutations concernent des enzymes notamment impliquées dans la synthèse de cortisol, dont la 21-hydroxylase qui est à l'origine de 95% des cas (1). Selon le degré d'activité résiduelle de l'enzyme, on distinguera les formes "classiques", diagnostiquées précocement et induisant un déficit sévère en cortisol associé ou non à un déficit en minéralocorticoïdes, des formes "non classiques", diagnostiquées plus tardivement et entraînant un déficit partiel en cortisol.

La symptomatologie du bloc en 21-hydroxylase s'explique par le ou les déficit(s) hormonal(aux) et l'excès d'androgènes induit par la stimulation excessive du cortex surrénalien par l'ACTH. Le traitement repose habituellement sur l'administration quotidienne de glucocorticoïdes, associés ou non à un minéralocorticoïde, afin de substituer la ou les hormone(s) déficiente(s), diminuer la sécrétion de l'ACTH et de restaurer des taux normaux ou subnormaux d'androgènes surrénaliens. Cela expose souvent les patients à des doses supra-physiologiques de glucocorticoïdes, non sans effets délétères. Le défi de leur prise en charge consiste ainsi à permettre un contrôle optimal de l'hyperandrogénie surrénalienne tout en évitant les effets secondaires induits par l'excès de corticoïdes.

Plusieurs études, aux résultats parfois contradictoires, se sont intéressées aux retentissements cardiovasculaire (2), métabolique et musculo-squelettique (3,4) de l'hyperplasie congénitale des surrénales et de ses traitements (1,5). L'excès d'androgènes expose par ailleurs les patients à divers symptômes liés à la perturbation des taux de stéroïdes sexuels et de leurs axes hormonaux, tant chez la femme (6) que chez l'homme (7). Étant donné la faible prévalence de la maladie, les données concernant le devenir au long terme des patients ne sont pas abondantes malgré l'importance de caractériser leur

évolution. Établir un état des répercussions de la maladie et de ses traitements dans une cohorte de patients adultes permettra ainsi de renforcer nos connaissances sur l'évolution de la pathologie et d'en améliorer l'approche thérapeutique.

4.2 Physiopathologie

Les surrénales, glandes endocrines situées au pôle supérieur de chacun des reins, se composent d'une partie centrale, appelée médullo-surrénale, et d'une partie périphérique, appelée corticosurrénale. La médullo-surrénale, en réponse à des influx nerveux, sécrète des catécholamines impliquées dans l'adaptation rapide de notre organisme au stress : dopamine, noradrénaline et adrénaline. La sécrétion de cette dernière est d'ailleurs influencée par le niveau d'imprégnation en cortisol de la médullo-surrénale.

La corticosurrénale, elle, s'organise en trois zones, se différenciant par leur organisation cellulaire, les gènes qu'elles expriment ainsi que leur sécrétion hormonale et son système de contrôle. Les hormones que sécrète le cortex surrénalien sont toutes des stéroïdes, dérivées du cholestérol. Ce dernier subit une série de réactions en chaîne, catalysées par différentes enzymes, pour aboutir, selon la voie métabolique empruntée, à une des multiples hormones relarguée dans la circulation sanguine. La zone glomérulaire produit des minéralocorticoïdes, avec comme cheffe de file l'aldostérone, sous le contrôle du système rénine-angiotensine et de la kaliémie. Ces hormones favorisent la rétention de sel et l'excrétion de potassium par le rein, régulant ainsi le volume plasmatique et la kaliémie. Les zones fasciculaires et réticulaires sécrètent des glucocorticoïdes et des androgènes, sous le contrôle de la corticotropine (ACTH), produite par l'hypophyse antérieure, elle-même sous le contrôle de la *corticotropin releasing hormone* (CRH) sécrétée par l'hypothalamus. Le glucocorticoïde principal est le cortisol exerçant diverses fonctions dans notre organisme : régulation de la tension artérielle, de la glycémie, du système immunitaire, ... Il exerce un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus et l'hypophyse, inhibant les sécrétions de CRH et d'ACTH. Le déficit aigu s'avère par ailleurs redoutable, entraînant via différents mécanismes, un risque de décès à court terme du patient. Les androgènes surrénaliens, se composant essentiellement du déhydroépiandrostérone-sulfate (DHEA-S) et de l'androstènedione, interviennent dans le

développement et l'expression des caractères sexuels secondaires, et ce, déjà *in utero*. Ils exercent également diverses autres fonctions dont celle de permettre une santé sexuelle adéquate, en particulier chez la femme, chez qui une part considérable des androgènes circulants proviennent des surrénales.

L'hyperplasie congénitale des surrénales consiste en un groupe de maladies génétiques autosomiques récessives. Elles sont causées par des mutations dans les gènes responsables de la production d'une des enzymes impliquées dans la synthèse de cortisol, la grande majorité des mutations (entre 90 et 99%) concernant le gène de la 21-hydroxylase (*CYP21A2*) (8). Ces mutations, affectant plus ou moins fortement le degré de fonctionnement de l'enzyme, ont deux conséquences : une diminution de production des hormones en aval et un excès des hormones en amont, de façon inversement proportionnelle à l'activité résiduelle de l'enzyme. Les patients atteints d'un bloc en 21-hydroxylase vont ainsi développer un excès d'androgènes, une déficience plus ou moins importante en cortisol et éventuellement une déficience en aldostérone dans les cas plus sévères. On distingue traditionnellement les formes classiques, diagnostiquées précocement (dès la naissance ou dans la prime enfance), des formes non classiques (*late-onset*) diagnostiquées plus tardivement. Les formes dites classiques étaient historiquement subdivisées en deux catégories : la première, appelée *salt wasting form*, comprenait les patients dont la symptomatologie s'exprimait à la naissance par un syndrome de perte de sel (décrit ci-dessous) et la seconde, *simple virilising*, incluait les patients ne présentant pas de syndrome de perte de sel. Plusieurs auteurs remettent néanmoins en cause cette classification étant donné que la sévérité de la maladie s'avère être un continuum, en fonction du type de mutation et de l'activité résiduelle de l'enzyme (1). Ils proposent plutôt une classification basée sur le degré de déficience(s) hormonale(s). Ainsi, on distinguerait les formes les plus sévères, présentant un déficit conjoint en cortisol et en aldostérone, des formes de sévérité intermédiaire, avec un déficit plus ou moins marqué en cortisol, et des formes les plus légères, avec sécrétion normale en cortisol et dont la seule manifestation de la maladie est alors l'excès d'androgènes, expliqué par la stimulation supra normale en ACTH nécessaire pour assurer une sécrétion suffisante en glucocorticoïdes.

Certains auteurs attirent par ailleurs l'attention sur les possibles effets de la réduction de sécrétion d'adrénaline dont souffrent également ces patients (9). En effet, l'exposition intra-utérine réduite aux glucocorticoïdes influence le développement de la médullo-surrénale et par la suite, les concentrations locales en cortisol n'étant pas aussi élevées en cas de substitution exogène que lors d'une sécrétion endogène physiologique, la médullo-surrénale présente une production réduite en adrénaline. Bien que partiellement compensée par une sécrétion accrue en noradrénaline par le système orthosympathique, les conséquences de cette déficience ne sont pas connues. Il est toutefois possible qu'elle participe au manque de vitalité, à la réduction de la qualité de vie et à la limitation de la capacité de réponse au stress.

De nombreux patients présentent une hétérozygotie composite, le génotype étant très bien corrélé au phénotype en terme de degré de sévérité de la déficience en glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes. Le génotype n'est en revanche ni corrélé au degré de virilisation des organes génitaux externes chez les nouveau-nés féminins ni à celui de la sévérité des comorbidités (1). On estime la prévalence, dans la population générale, des formes classiques à 1/14 000 à 1/18 000 tandis que les formes non classiques auraient une prévalence pouvant s'élever à 1/1000. Ainsi, la fréquence des porteurs sains atteindrait 1/50 individus.

4.3 Symptômes et diagnostic

Les symptômes seront d'autant plus sévères et surviendront d'autant plus précocement dans la vie de l'individu que l'enzyme possède une faible activité résiduelle. Ainsi, dans les formes dites classiques, les nouveaux nés présenteront les signes et symptômes du déficit en cortisol : hyponatrémie, hyperpigmentation, troubles digestifs, ... Un tiers d'entre eux présentera également une déficience en aldostérone, responsable du syndrome de perte de sel qui peut s'avérer fatal (hyponatrémie, hyperkaliémie, acidose métabolique, déshydratation et hypotension voire choc). Les nouveau-nés féminins présenteront un certain degré de virilisation de leurs organes génitaux externes (selon les cinq stades de Prader) mais n'auront pas d'anomalies des organes génitaux internes. Les formes dites non classiques, quant à elles, se manifesteront plus tardivement et davantage par le biais des signes et symptômes d'un excès d'androgènes : pubarche

prématurée, troubles de la puberté, hirsutisme, acné, irrégularités menstruelles, infertilité, ...

Le dépistage à la naissance n'est pas systématique mais il est de plus en plus réalisé à travers le monde. Il permet de réduire la mortalité et de limiter les effets secondaires en permettant une prise en charge plus rapide de la maladie. Il permet également de diagnostiquer plus précocement les formes moins sévères, améliorant ainsi leur prise en charge par la mise en place précoce d'un traitement adéquat (8). Ce dépistage se base sur le dosage de la 17-OH-progesterone qui est excessivement élevée chez les personnes atteintes. Attention toutefois que les taux de 17-OH-progesterone sont élevés juste après la naissance et qu'ils vont progressivement diminuer ; il ne faut donc pas procéder trop précocement au dépistage voire ne pas hésiter à répéter les dosages (8). Par ailleurs, les enfants prématurés, étant donné le stress engendré par l'accouchement prématuré et leur immaturité surrénalienne, vont présenter des taux plus élevés de 17-OH-progesterone, engendrant ainsi un taux élevé de faux positifs (8).

En cas de suspicion d'hyperplasie congénitale des surrénales, sur base clinique et/ou du résultat du dépistage, il est nécessaire de compléter le bilan par différents examens dont un ionogramme, ainsi qu'un dosage du cortisol et de l'ACTH matinaux. Enfin, le test de stimulation à l'ACTH permet d'affiner le diagnostic puisque le degré d'élévation des androgènes suite à l'administration du Synacten (ACTH synthétique) est proportionnelle au degré de réduction de l'activité enzymatique. Les tests génétiques peuvent être prescrits en cas de résultats suggestifs ou équivoques aux tests mentionnés ci-dessus, et permettent également d'expliquer l'histoire familiale de la maladie et de prédire le risque de transmission aux générations futures.

4.4 Traitements

Le traitement médicamenteux actuel de l'hyperplasie congénitale des surrénales consiste en l'administration quotidienne de **glucocorticoïdes**, éventuellement associés à un minéralocorticoïde, dans le but de substituer la ou les hormone(s) déficiente(s) ainsi que de diminuer adéquatement les sécrétions de l'ACTH et des androgènes surrénaliens. Il existe plusieurs corticoïdes de synthèse différents, variant par leur niveau d'activité

glucocorticoïde et minéralocorticoïde et leur temps de demi-vie. Le choix du type de corticoïdes et de leur dose varient fortement selon les pays et les pratiques médicales ainsi que l'âge du patient et l'état de contrôle de sa maladie (10). Il est recommandé d'utiliser l'hydrocortisone en première intention, en particulier chez les enfants chez qui elle permet de limiter l'inhibition de la croissance (11,12). Elle s'administre habituellement selon un schéma comportant 2 à 3 doses journalières, dans le but de mimer le plus fidèlement possible le rythme circadien du cortisol. Cependant, le contrôle adéquat des taux de l'ACTH et des androgènes surrénaliens nécessite parfois le recours à des doses supra-physiologiques de glucocorticoïdes. Seulement un tiers des patients adultes seraient ainsi traités par hydrocortisone ; les autres recevant des corticoïdes à plus longue durée d'action (prednisolone, dexaméthasone, ...) (13). S'avérant par exemple efficaces dans l'amélioration de la fertilité, ils sont aussi utiles chez des patients moins ou peu compliants car le nombre réduit de prises journalières facilite l'adhérence au traitement. Ils respectent cependant moins le profil physiologique du cortisol et exposent les patients à un risque accru d'excès en glucocorticoïdes et de ses effets délétères (1). Outre le suivi de signes et symptômes indiquant un dosage insuffisant ou excessif en glucocorticoïdes, l'appréciation du contrôle de la maladie se base sur plusieurs biomarqueurs. Ceux-ci se composent principalement de la 17-OH-progesterone, de l'androstènedione, la testostérone, et leur rapport, permettant d'apprécier si la testostérone provient majoritairement des surrénales ou des gonades (8). Ces marqueurs classiques sont sujets à une certaine variabilité, expliquée par le niveau de stress, leur non-spécificité du tissu surrénalien, ainsi que le type, la dose et le moment de la prise du glucocorticoïde (13). Les hauts taux de DHEA-S et d'androstènedione, typiquement observés dans la maladie, stimulent l'activation d'une voie alternative aboutissant à la formation d'androgènes oxygénés en position 11 (11-OH-androgènes). Leur élévation est systématique dans l'hyperplasie congénitale des surrénales (14,15) et est corrélée au niveau de contrôle de la maladie et de ses comorbidités spécifiques (volume surrénalien augmenté, tumeurs testiculaires, hirsutisme, irrégularités menstruelles, ...) (13,16). Spécifiques des surrénales, ces androgènes représentent ainsi une piste d'avenir, permettant d'affiner l'évaluation du contrôle de la maladie voire de remplacer les biomarqueurs utilisés à l'heure actuelle. Le déhydroépiandrostérone-sulfate (DHEAS) et l'ACTH constituent, eux, des marqueurs secondaires, peu représentatifs du contrôle de la maladie (8).

La substitution en **minéralocorticoïde** s'effectue via l'administration quotidienne de 9alpha-fludrocortisone. Elle permet de compenser la déficience en aldostérone et d'améliorer le contrôle global de la maladie, notamment par la diminution des doses nécessaires de glucocorticoïdes étant donné la réduction des sécrétions de l'hormone antidiurétique (ADH) et de l'ACTH, expliquée par le meilleur équilibre de la balance hydrosodée (13). Une méta-analyse s'intéressant à la taille adulte des patients atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales a d'ailleurs mis en évidence qu'une substitution en minéralocorticoïde durant l'enfance augmentait le pronostic de taille finale (17). L'appréciation de la qualité de cette substitution se base actuellement sur la mesure de l'activité ou de la concentration sérique en rénine mais également sur le suivi de la tension artérielle et de la balance électrolytique.

La **chirurgie** occupe une place subsidiaire dans le traitement de l'hyperplasie congénitale des surrénales étant donné les risques associés à la surrénalectomie bilatérale. Selon une méta-analyse se basant sur 48 patients issus de 32 articles, la surrénalectomie bilatérale permet chez la plupart des patients de diminuer de plus de 30% les doses de glucocorticoïdes et d'atténuer les manifestations cushingoïdes et d'hyperandrogénisme (18). L'intervention a par ailleurs permis de restaurer la fertilité des trois patientes l'ayant subi avec comme indication principale une infertilité. Outre les complications immédiates relatives à l'acte chirurgical, l'opération expose en revanche les patients à des complications plus tardives telle la crise surrénalienne (17% des patients) ou l'activation de tissu surrénalien ectopique (10% des patients). Cette intervention constitue ainsi une alternative thérapeutique de dernier recours lorsque les traitements médicamenteux classiques ont échoué, en particulier en cas de syndrome de Cushing iatrogénique, de virilisation et d'infertilité.

Exceptionnellement, le **mitotane**, traitement de première ligne du carcinome cortico-surrénalien, est utilisé comme agent thérapeutique de l'hyperplasie congénitale des surrénales, dans un contexte d'infertilité liée à des *Testicular Adrenal Rest Tumor* (TART). Cet agent tératogène inhibe la stéroïdogénèse et présente également un effet adrénolytique permettant une restauration partielle de fertilité chez des patients ne répondant pas à l'augmentation des doses de glucocorticoïdes et chez qui la taille des

tumeurs rend impossible leur traitement par la chirurgie (19,20). Il s'agit néanmoins d'un traitement de dernier recours (non remboursé en Belgique dans cette indication), nécessitant un suivi rapproché et n'étant indiqué que dans une minorité de cas.

Outre ces traitements conventionnels, des efforts importants de recherche tentent de mettre en évidence d'autres moyens thérapeutiques afin d'améliorer la prise en charge et réduire les comorbidités. Une des perspectives est celle de l'amélioration de l'administration des glucocorticoïdes. Le **chronocort** est une formulation d'hydrocortisone permettant une libération retardée du cortisol. Une prise en fin de soirée permet ainsi de reproduire plus fidèlement le pic matinal physiologique de cortisol et de limiter davantage l'élévation matinale des androgènes surrénaliens, comme le démontre une étude randomisée de phase 3 (21). Malgré des doses réduites d'hydrocortisone, les patients sous chronocort depuis 18 mois ont manifesté des effets thérapeutiques bénéfiques tels une plus grande régularité des cycles menstruels, la survenue d'une grossesse, ou une meilleure capacité d'attention (13). Le chronocort a ainsi été approuvé en 2021 en Europe et au Royaume-Uni comme traitement de l'hyperplasie congénitale des surrénales chez des patients de 12 ans et plus (13). L'infusion sous-cutanée continue de glucocorticoïdes à l'aide d'une pompe programmable a été développée dans le but de reproduire le rythme circadien du cortisol. Bien qu'ayant amélioré le contrôle hormonal, la qualité de vie et le niveau de fatigue des patients ayant participé à un essai clinique de phase 2 testant l'efficacité de ces pompes, ce mode d'administration des corticoïdes reste coûteux, très demandeur et empreint de difficultés pratiques telles qu'irritation cutanée, inconfort du dispositif, et problèmes techniques. (13)

La **corticostérone**, glucocorticoïde secondaire ayant une activité moindre que celle du cortisol, a tout de même le potentiel d'inhiber l'axe corticotrope. Une étude clinique randomisée en double aveugle a mis en évidence la capacité de cette molécule administrée en intra-veineux à réduire les taux d'ACTH et d'androgènes surrénaliens tout en engendrant une élévation moindre de l'insulinémie que celle induite par l'hydrocortisone (22). D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de la corticostérone dans le traitement de l'hyperplasie congénitale des surrénales mais elle constitue une voie thérapeutique potentielle.

Diverses molécules permettent d'inhiber la sécrétion d'androgènes surrénaliens sans interférer avec celle du cortisol. Le nevanimide ou l'arbiraterone en font partie. Les études sont encore trop peu nombreuses pour affirmer leur place dans l'arsenal thérapeutique mais des résultats encourageants indiquent que leur administration permettrait d'améliorer le contrôle de l'hyperandrogénie sans augmenter les doses de glucocorticoïdes (13). Une seconde alternative à l'augmentation des doses de glucocorticoïdes est celle des molécules inhibant certains acteurs de l'axe corticotrope. Différentes molécules à effet antagoniste ciblant le récepteur du *corticotropin-releasing factor*, le récepteur de l'ACTH ou l'ACTH elle-même, ont en effet montré des effets bénéfiques (13). Comme pour les inhibiteurs des androgènes, d'autres études cliniques sont néanmoins nécessaires avant une possible implantation en pratique clinique.

La **thérapie cellulaire** et la **thérapie génique** constituent deux voies thérapeutiques d'avenir et un espoir pour les patients d'une véritable guérison de leur pathologie. La première, consistant en l'implantation d'un cortex surrénalien fonctionnel préalablement créé par des techniques d'ingénierie tissulaire en est encore au stade pré-clinique (13). La thérapie génique, par contre, portée par l'avènement des vecteurs viraux, a démontré des résultats encourageants chez le rat et le singe, et un essai clinique de phase 1-2 est aujourd'hui en cours pour évaluer l'efficacité et la sécurité de ce traitement chez des adultes atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales (23).

4.5 Pronostic et complications

L'arrivée de la cortisone dans les années 1950, initialement développée pour traiter les patients atteints de maladie d'Addison et de polyarthrite rhumatoïde, a révolutionné la prise en charge de l'hyperplasie congénitale des surrénales. Les découvertes progressives concernant la physiopathologie de la maladie, concomitantes à la mise en évidence de nouvelles molécules thérapeutiques, a permis une optimisation des soins offerts aux patients atteints, réduisant la mortalité et la morbidité, et améliorant leur qualité de vie. Cependant, comme mis en évidence par deux études de cohortes, seul un tiers des patients présentent un contrôle hormonal optimal, les deux tiers restant étant exposés à un excès ou une insuffisance thérapeutique (5,24). La maladie expose également les patients à de

nombreuses complications (8), une diminution de leur qualité de vie (24) et de leur espérance de vie (25-26). Une étude cas-contrôle s'étant intéressée à la **mortalité** des patients atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales a mis en évidence un âge médian de décès de 6,5 années plus précoce, avec comme première cause à cet excès de mortalité la crise surrénalienne, responsable de 42% des décès prématurés (25). Une seconde étude cas-contrôle concluait également à une mortalité toute cause confondue plus élevée chez les individus atteints, dont l'âge moyen de décès était de 54,8 versus 72,8 ans pour les contrôles (26).

Sur le plan des complications, la maladie impacte la **croissance** et le développement des individus atteints puisque l'excès d'androgènes induit une accélération de la maturation des épiphyses osseuses (27), et engendre même dans certains cas une pseudo-puberté précoce. Cette croissance osseuse prépubertaire diminue le gain de taille pubertaire et réduit ainsi le pronostic de taille finale. Limiter l'altération de la croissance n'est toutefois pas évident puisque l'excès de glucocorticoïdes exerce lui aussi un effet néfaste sur la croissance en altérant l'ostéogénèse (4). La puberté représente un challenge thérapeutique, devant allier l'accompagnement de la prise d'autonomie des patients quant à leur maladie avec les changements physiologiques propres à cette période de la vie. En effet, l'adolescence s'accompagne d'une augmentation de la clairance du cortisol ainsi que d'une diminution de l'adhérence aux traitements et du contrôle de la maladie, favorisant l'instauration de doses plus élevées de glucocorticoïdes (28). Il est cependant démontré que le pronostic de taille finale est inversement proportionnel à la dose de glucocorticoïdes reçue durant la puberté (11). Tant le mauvais contrôle hormonal que le surtraitement péjorent le pronostic de taille finale des patients, les rendant ainsi plus petits que les individus non atteints. Une méta-analyse ayant inclus plus de 1000 patients atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales a mis en évidence une réduction moyenne de 7 cm de leur taille finale, estimée sur base de la taille des parents (17).

L'utilisation de glucocorticoïdes au long cours augmente le risque d'une mauvaise minéralisation osseuse, via la perturbation de l'**ostéogénèse** et l'altération du métabolisme calcique rénal (29). Une méta-analyse ayant inclus 254 individus atteints a mis en évidence l'existence d'une plus faible densité osseuse chez les patients atteints

d'hyperplasie congénitale des surrénales comparée à celle des individus sains mais n'a pas pu mettre en évidence, par manque de données, une relation entre la dose de glucocorticoïde et la densité minérale osseuse (30). Une étude suédoise incluant 714 patients a démontré l'élévation du risque de toute fracture ou de fracture associée à l'ostéoporose chez les patients atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales nés avant l'instauration du dépistage néonatal, mais n'a par contre pas mis en évidence cette élévation de risque chez les individus nés après l'instauration du dépistage néonatal (31). Cette différence pourrait s'expliquer par un effet bénéfique sur la densité minérale osseuse d'une prise en charge précoce et en adéquations avec les recommandations modernes. Cependant, il est également possible, compte-tenu de l'âge moins avancé des patients diagnostiqué par dépistage néonatal, que leur risque fracturaire soit moins élevé du fait de leur plus jeune âge et qu'une différence significative avec les cas-contrôles apparaisse dans plusieurs années (31). D'autres études sont ainsi nécessaires pour préciser l'impact de la maladie et ses traitements sur la minéralisation osseuse.

Bien que la plupart des études aient des degrés faibles d'évidence dû à leur nature observationnelle, il est admis que les patients atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales présentent des paramètres **métaboliques et cardiovasculaires** plus fréquemment anormaux que la population générale. Une méta-analyse ayant inclus 20 études a mis en évidence une augmentation du risque de résistance à l'insuline, d'hypertension artérielle et d'épaisseur trop importante de l'intima carotidienne (32). Une étude de cas-contrôle suédoise ayant inclus 588 patients a démontré une élévation, en particulier chez les femmes, de la prévalence d'obésité, de diabète de type 2, de syndrome d'apnées obstructives du sommeil, d'hypertension, d'hyperlipidémie, de fibrillation auriculaire et de thrombo-embolie veineuse (2). Des résultats similaires étaient observés en ne considérant que les patients non obèses. Notons aussi que l'obésité, la résistance à l'insuline et la stéatose hépatique altèrent la clairance du cortisol, entraînant une augmentation des doses de glucocorticoïdes nécessaires au contrôle de la maladie (33,34).

La prévalence des **tumeurs surrénaliennes** bénignes et des myolipomes est augmentée chez les patients atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales (35). Cette prédisposition s'explique par l'effet trophique cortico-surrénalien qu'exerce l'ACTH, dont

les taux s'avèrent très fréquemment excessivement élevés dans l'hyperplasie congénitale des surrénales. Les études de cohorte indiquent par ailleurs que l'augmentation du volume surrénalien est corrélée au contrôle sous-optimal de la maladie, souligné par des taux plus élevés d'androgènes surrénaliens et la prévalence accrue d'autres comorbidités telles un évènement cardiovasculaire, un hypogonadisme, ou une oligoménorrhée (36, 37).

On observe également une **fertilité diminuée** dans les deux sexes. Chez les individus de sexe masculin, elle peut être causée par la présence d'inclusions surrénaliennes intra-testiculaires (TARTs) et/ou par un hypogonadisme hypogonadotrope. Les TARTs sont fréquemment rencontrées chez les hommes atteints, et leur prévalence est estimée à 37% (38). Ces tumeurs sont probablement dues à des cellules pluripotentes intra-testiculaires, précurseurs des gonades et des surrénales, et porteuses de récepteurs de l'ACTH qui, anormalement élevée dans la maladie, entraîne leur prolifération (38). Par l'altération du développement testiculaire, des phénomènes compressifs et leurs sécrétions endocrines et paracrine éventuelles, ces tumeurs peuvent altérer la spermatogenèse ainsi que la fonction gonadique (13). Les tumeurs de ce type se retrouvent également au niveau des ovaires chez les individus féminins atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales mais leur prévalence est plus faible (39). Cela s'explique peut-être en partie par le fait que les techniques d'imagerie les mettent moins souvent en évidence comme en témoigne une série d'autopsies de patientes atteintes, relevant la présence de ce type de tumeurs dans 20% des cas (40). Les hommes atteints peuvent également présenter un hypogonadisme hypogonadotrope, résultat du feedback négatif qu'exercent les androgènes surrénaliens au niveau hypothalamo-hypophysaire, avec inhibition des gonadotrophines. Cela entraîne une altération de la spermatogenèse et de la fonction testiculaire. Chez les individus de sexe féminin, une subfertilité est fréquemment observée bien que les taux de grossesse soient équivalents à ceux de la population générale (41). L'excès d'androgènes peut entraîner une dysovulation tandis que l'élévation de la progestérone altère la sécrétion de LH ainsi que l'implantation dans l'endomètre. Ces perturbations endocrines prédisposent les patientes au développement d'ovaires micropolykystiques, renforçant les irrégularités menstruelles et la subfertilité (13).

La maladie expose également les patients à un risque accru de difficultés **neurocognitives** et psychiques. Une altération des fonctions exécutives ainsi que des

anomalies de la substance blanche ont été décrites chez les individus atteints comparés à des cas-contrôles (42,43). Le degré d'altération des tests de performance cognitive tout comme l'importance des lésions de la substance blanche semblent corrélés à l'augmentation des doses de glucocorticoïdes (43). Les études attirent également l'attention sur la prévalence augmentée des difficultés psychiques présentées par les patients atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales. Une étude a notamment démontré l'existence d'une anxiété majorée au score HAD chez les individus atteints par rapport à des contrôles et une prévalence augmentée de dépression, en particulier chez les femmes atteintes de formes sévères (24). Enfin, la **qualité de vie** est évaluée comme globalement moins bonne par les individus atteints par rapport à des contrôles, en particulier en ce qui concerne l'évaluation de la santé générale et de la vitalité ressenties (24,44).

5. Objectifs

L'objectif principal de ce mémoire est de caractériser une cohorte monocentrique de patients adultes atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales, une maladie rare dont les données de suivi à long terme sont limitées dans la littérature scientifique. Pour enrichir l'état de nos connaissances à propos de cette pathologie et le devenir des patients adultes qui en souffrent, nous analyserons les caractéristiques générales de cette population, pour ensuite comparer les patients selon plusieurs perspectives. Nous tenterons de mettre en évidence les éventuelles différences qui peuvent exister entre les hommes et femmes atteints, mais aussi de différencier les patients selon le degré de sévérité de la pathologie, le type de traitement qu'ils reçoivent et les doses de ces derniers, ainsi que l'évolution clinique et la survenue de complications.

6. Matériel et méthodes

6.1 Patients

Nous avons inclus 68 patients adultes porteurs d'une hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase, dont le diagnostic a été posé avant l'âge de 18 ans et étant, ou ayant été, suivis dans le service d'endocrinologie adulte des Cliniques universitaires Saint-Luc (CuSL).

Nous avons procédé à une analyse rétrospective de leur dossier médical et récolter les données relatives à leur première consultation et à leur dernière consultation dans le service d'endocrinologie adulte, ainsi que les données fournies par les dernières ostéodensitométrie et échographie testiculaire réalisées. Deux patients n'avaient encore été vus qu'une seule fois par le service d'endocrinologie adulte et ont donc seulement été inclus dans les données relatives à la première consultation.

Concernant la première consultation dans le service d'endocrinologie adulte, nous avons collecté et analysé les données suivantes :

- Age au moment de la consultation
- Age au diagnostic
- Type et doses de glucocorticoïdes, ainsi que la répartition des doses au cours de la journée
- Doses de minéralocorticoïdes
- Valeurs tensionnelles
- Taille, poids, et calcul de l'IMC

Concernant la dernière consultation dans le service d'endocrinologie adulte, nous avons retenu les données suivantes :

- Age lors de la consultation
- Type et doses de glucocorticoïdes
- Doses de minéralocorticoïdes
- Valeurs tensionnelles
- Présence d'un traitement antihypertenseur

- Taille, poids, et calcul de l'IMC
- Taux des lipides sanguins : cholestérol total mesuré (mg/dL), LDL-cholestérol calculé (mg/dL), HDL-cholestérol mesuré (mg/dL), triglycérides (mg/dL) et rapport entre cholestérol total et HDL-cholestérol.
- Présence d'un traitement hypolipémiant
- Taux hormonaux (ACTH, rénine directe, 17OH-progestérone, androstènedione, DHEA-S et testostérone totale) et calcul du rapport avec la limite supérieure de la norme en vigueur dans le laboratoire à la date d'analyse de l'échantillon, réalisé aux CuSL excepté quelques rares prélèvements).
- Taux de LH et FSH pour les patients de sexe masculin présentant des TARTs et calcul du rapport avec la limite supérieure de la norme en vigueur dans le laboratoire à la date d'analyse de l'échantillon, réalisé aux CuSL excepté quelques rares prélèvements).
- Temps écoulé entre cette consultation et la première.

Concernant la densité minérale osseuse, nous avons récolté les données de la dernière ostéodensitométrie réalisée et retenu les t-scores et z-scores calculé au niveau de la colonne, de la hanche totale et du col fémoral. Le risque FRAX étant disponible pour seulement 9 patients de la cohorte, nous avons décidé de ne pas le prendre en compte dans nos analyses.

Concernant l'échographie testiculaire, nous avons retenu les résultats apportés par la dernière échographie réalisée chez chacun des patients de sexe masculin et retenu l'absence ou la présence de lésions compatibles avec des inclusions surrénaliennes intra-testiculaires.

6.2 Définitions

- Les doses de glucocorticoïdes ont toutes été converties en équivalent d'hydrocortisone. Pour ce faire, les doses de prednisolone ont été multipliées par 5 et les doses de dexaméthasone ont été multipliées par 80 afin de rendre compte tant de leur niveau d'activité glucocorticoïde plus élevé que de leur temps de demi-vie supérieur à celui de l'hydrocortisone (5).

- Le surpoids a été défini comme un IMC supérieur ou égal à 25, l'obésité comme un IMC supérieur ou égal à 30.
- L'hypertension artérielle a été définie comme une tension artérielle systolique supérieure ou égal à 140 mmHg et/ou une tension artérielle diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg, et/ou la présence d'un traitement antihypertenseur.
- Traitement antihypertenseur : inhibiteur de l'enzyme de conversion, sartan, bêtabloquant, antagoniste calcique, ou diurétique, prescrits à visée antihypertensive.
- L'hypercholestérolémie a été définie comme un cholestérol total supérieur à 190 mg/dL, l'excès de LDL-cholestérol comme un LDL-cholestérol calculé supérieur à 115 mg/dL, un taux bas en HDL-cholestérol comme un HDL-cholestérol mesuré inférieur à 40 mg/dL chez les hommes et 50 mg/dL chez les femmes ; l'hypertriglycéridémie a été définie comme un taux de triglycérides mesurés supérieur à 150 mg/d à jeun.
- La dyslipidémie a été définie comme la présence d'une hypercholestérolémie et/ou d'un l'excès de LDL-cholestérol et/ou d'un HDL-cholestérol abaissé, et/ou d'une hypertriglycéridémie, et/ou la présence d'un traitement hypolipémiant : statine, ézétimibe, inhibiteur de PCSK9, ou fibrate.
- La maladie cardiovasculaire (CVD) a été définie comme la présence d'un antécédent de maladie coronarienne, de maladie cérébro-vasculaire, et/ou d'artériopathie périphérique
- L'évènement cardiovasculaire (CVE) a été défini comme la présence d'un antécédent d'infarctus du myocarde, d'un accident vasculaire cérébral, d'un accident ischémique cérébral transitoire et/ou d'un autre type d'infarctus.
- L'ostéopénie a été définie comme un t-score à la colonne lombaire et/ou d'un t-score à la hanche totale, et/ou d'un t-score au col fémoral inférieur ou égal à - 1,5.

- L'ostéoporose a été définie comme un t-score à la colonne lombaire et/ou d'un t-score à la hanche totale, et/ou d'un t-score au col fémoral inférieur ou égal à - 2,5.
- L'hypogonadisme masculin a été défini comme une diminution des taux de testostérone (sous la limite inférieure de la norme en vigueur dans le laboratoire d'analyse de l'échantillon au moment du prélèvement), associée à une élévation des taux de FSH et/ou de LH au-delà des valeurs supérieures de la normale (en vigueur dans le laboratoire d'analyse de l'échantillon au moment du prélèvement).

6.3 Statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel *IBM SPSS statistics version 28.0*. Nous avons réalisé des analyses descriptives des données des deux visites/consultations ainsi que des tests pairés entre ces deux consultations. Nous avons également réalisé des analyses comparatives entre différents groupes : hommes versus femmes, sous-groupe en fonction du degré de sévérité, et du type de glucocorticoïde. Nous avons utilisé le test Anova pour les variables continues de distribution normale et le test de Mann-Whitney pour les variables continues de distribution non normale. Pour les variables discrètes, nous avons utilisé le test chi-carré ou le test exact de Fischer. Enfin, nous avons réalisé des analyses de corrélation des doses de glucocorticoïdes et de l'âge au diagnostic avec différents paramètres, via le coefficient de Pearson pour les variables continues et normalement distribuées et le coefficient de Spearman pour les variables discrètes ou non normalement distribuées. Les variables continues seront rapportées par leur moyenne $\pm$ écart-type ou par leur médiane et intervalle interquartile [P25 – P75]/ou valeurs extrêmes [minimum - maximum], selon leur distribution (normale ou non, respectivement). Les variables discrètes seront rapportées selon leur fréquence. Une p-valeur inférieure à 0,05 sera considérée comme statistiquement significative.

7. Résultats

7.1 Caractéristiques générales de la population

7.1.1 Caractéristiques générales de la population à la première visite

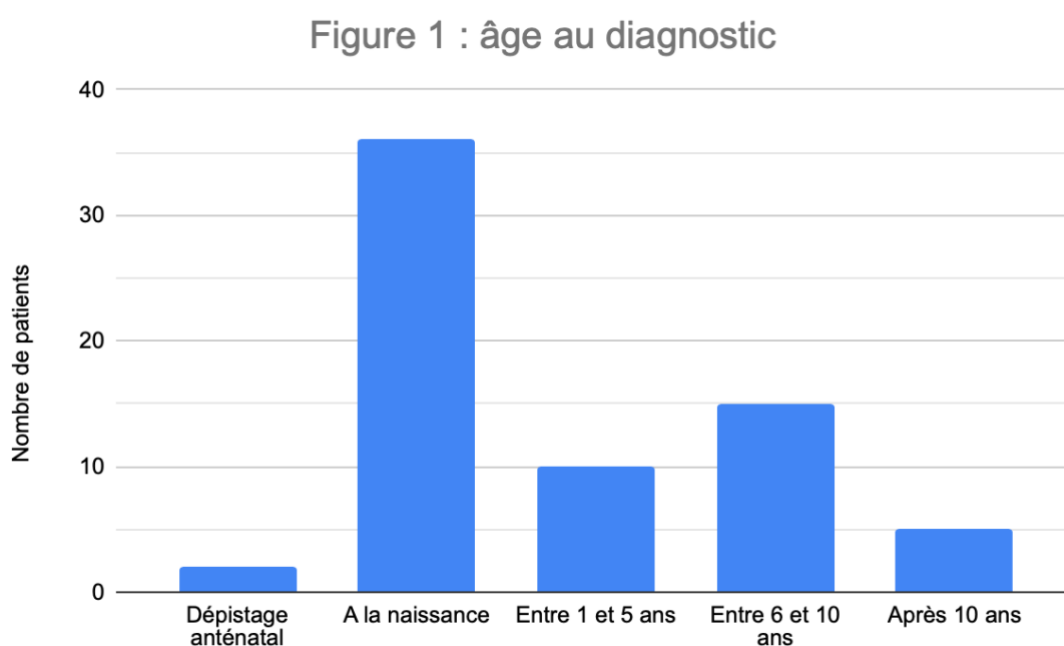
A la première consultation en endocrinologie adulte, notre cohorte comptait 68 patients, et était composée de 31 hommes et 37 femmes, dont l'âge médian était de 19 ans [18,2 – 23,5]. Cinq patients ne suivaient aucun traitement hormonal substitutif, 24 étaient traités par glucocorticoïde et 39 par gluco- et minéralocorticoïdes. Le glucocorticoïde le plus souvent prescrit était l'hydrocortisone (54% des patients), suivie de la dexaméthasone (28% des patients), et enfin de la prednisolone (10% des patients). La dose moyenne, en équivalent d'hydrocortisone administrée quotidiennement, était de 35,4 mg ($\pm 14,5$). La substitution en minéralocorticoïde se faisait au moyen de fludrocortisone, administrée chez 38 patients, en une seule dose quotidienne, à la dose moyenne de $0,128 \pm 0,056$ mg. Une hypertension artérielle était observée chez cinq patients et l'IMC moyen était calculé à $26,4 (\pm 6,2)$ kg/m². 34 patients souffraient de surpoids dont 14 d'obésité (tableau 1).

Tableau 1 : caractéristiques générales de la population à la première visite

Paramètre	Première visite (N = 68)
Age, années	19 [18,2 – 23,5]
Hommes/femmes, n	31/37
Dose totale GC, mg équivalent HC	35,4 $\pm$ 14,5
Patients sans traitement hormonal, n	5 (7%)
Patients sous hydrocortisone, n	37 (54%)
Patients sous prednisolone, n	7 (10%)
Patients sous dexaméthasone, n	19 (28%)
Patients sous MC, n	38 (56%)
Dose totale de MC, mg	0,128 $\pm$ 0,056
HTA (N = 65), n	5 (8%)
IMC (N = 66), kg/m ²	26,4 $\pm$ 6,2
Surpoids (N=66), n	34 (52%)
Obésité (n = 66), n	14 (21%)

Données cliniques enregistrées lors de la 1^{ère} consultation, exprimées en moyenne ($\pm$ écart type), médianes (et intervalle interquartile) ou en nombre de patients (et % au sein de la cohorte).

L'âge médian au diagnostic au sein de notre cohorte était de 1 an, avec plus de 75% des patients diagnostiqués avant l'âge de 6 ans et plus de 90% des patients diagnostiqués avant l'âge de 10 ans. Comme illustré par la figure 1, la majorité des patients avait été diagnostiquée à la naissance ou dans les semaines qui ont suivi. Vingt-cinq patients ont été diagnostiqués durant l'enfance et seule une minorité de patients fut diagnostiquée durant l'adolescence (formes tardives ou non classiques ; n = 5). Enfin, deux patients ont été diagnostiqués lors d'un dépistage anténatal, lorsqu'un membre de leur fratrie portait déjà le diagnostic d'hyperplasie congénitale des surrénales.



7.1.2 Caractéristiques générales de la population à la dernière visite

Les données à la dernière consultation en endocrinologie adulte étaient disponibles pour 66 patients, 30 hommes et 36 femmes, dont l'âge médian était de 33 ans [24 - 44]. Cinq patients ne suivaient pas de traitement hormonal substitutif, 21 étaient traités par glucocorticoïdes et 40 par une association de gluco- et minéralocorticoïdes. Le glucocorticoïde le plus prescrit était l'hydrocortisone (47% des patients), suivi de la dexaméthasone (33% des patients), et enfin de la prednisolone (12% des patients). La dose moyenne quotidienne de glucocorticoïde en équivalent hydrocortisone était de 26,5 mg ($\pm$ 11,6). La substitution en minéralocorticoïde se faisait toujours au moyen de

fludrocortisone, administrée en une seule dose quotidienne. La taille moyenne des hommes s'élevait à $166,9 \pm 9,2$ cm et celle des femmes à $162,3 \pm 6,2$ cm. Six patients souffraient d'hypertension artérielle, et 45 de surpoids, dont 19 d'obésité. L'IMC moyen s'élevait à $28,3 \pm 6,4$ kg/m². Notons également qu'une patiente avait subi une surrénalectomie pour mauvais contrôle hormonal sous dexaméthasone et syndrome de Cushing (tableau 2).

Tableau 2 : caractéristiques générales de la population à la dernière visite

Paramètre	Dernière visite (N = 66)
Age	32,8 [24 - 44]
Hommes/femmes, n	30/36
Dose totale GC, mg équivalent HC	$26,5 \pm 11,6$
Patients sans traitement hormonal, n	5 (8%)
Patients sous hydrocortisone, n	31 (47%)
Patients sous prednisolone, n	8 (12%)
Patients sous dexaméthasone, n	22 (33%)
Patients sous MC, n	40 (61%)
Dose totale de MC, mg	$0,129 \pm 0,063$
Surrénalectomie, n	1
Taille des hommes (cm)	$166,9 \pm 9,2$
Taille des femmes (cm)	$162,3 \pm 6,2$
HTA (n = 64), n	6 (9%)
IMC (n = 64), kg/m ²	$28,3 \pm 6,4$
Surpoids (n = 64), n	45 (70%)
Obésité (n = 64), n	19 (30%)

Données cliniques enregistrées lors de la dernière consultation, exprimées en moyenne ($\pm$ écart-type), médianes (et intervalle interquartile), ou en nombre de patients (et % au sein de la cohorte).

7.1.3 Évolution entre la première et la dernière visite

Au cours du follow-up, dont la durée médiane s'élevait à 9,5 ans [3,6 - 20], nous avons pu distinguer plusieurs changements. Nous avons tout d'abord mis en évidence une diminution d'en moyenne $9,0 \pm 11,7$ mg des doses de glucocorticoïde administré

quotidiennement ($p < 0,001$). Nous avons également noté plusieurs changements en ce qui concerne le régime de traitement et le type de glucocorticoïde administré. Douze patients initialement traités par hydrocortisone ont été passés à un glucocorticoïde plus puissant : 3 ont été passés à la prednisolone et 9 à la dexaméthasone. Une patiente initialement sans traitement hormonal, a débuté un traitement par hydrocortisone, tandis qu'une autre patiente a arrêté son traitement par hydrocortisone. En ce qui concerne ceux initialement traités par prednisolone, 3 sont passés à l'hydrocortisone. Enfin, parmi les patients traités par dexaméthasone, 4 sont passés à l'hydrocortisone et 2 à la prednisolone. Ces différentes modifications se sont finalement traduites par une augmentation des patients traités par prednisolone et par dexaméthasone, au détriment de l'hydrocortisone. Par ailleurs, trois patients se sont vu ajouter des minéralocorticoïdes à leur traitement. Nous avons par ailleurs remarqué une augmentation de l'IMC d'en moyenne deux points ($p < 0,001$), ainsi qu'une augmentation de la prévalence de surpoids et d'obésité (tableau 3).

Tableau 3 : évolution entre la première et la dernière visite chez les mêmes patients

Paramètre	Première visite N = 66	Dernière visite N = 66	Différence	p-valeur
Dose tot. GC, mg eq. HC	35,7 ± 14,3	26,6 ± 10,9	9 ± 11,7	0,000
Pas de R/, n	5 (8%)	5 (8%)		
Hydrocortisone, n	36 (54%)	31 (47%)		
Prednisolone, n	6(9%)	8 (12%)		
Dexaméthasone, n	19 (29%)	22 (33%)		
R/ MC, n	37 (56%)	40 (61%)		
Dose tot. MC, mg	0,127 ± 0,056	0,132 ± 0,059	- 0,005 ± 0,006	NS
HTA (n1 65, n2 64), n	5 (8%)	6 (9%)		
IMC (n1 64, n2 64), kg/m ²	26,3 ± 6,3	28,3 ± 6,4	- 2 ± 0,4	0,000
Surpoids, n	34 (51%)	45 (70%)		
Obésité, n	14 (22%)	19 (30%)		

Évolution des données cliniques entre la 1^{ère} et dernière consultation, exprimées en moyenne (± écart-type) ou en nombre de patients (et % au sein de la cohorte).

7.1.4 Paramètres métaboliques et osseux à la dernière visite

Nous avons tout d'abord mis en évidence une importante prévalence de dyslipidémie, présente chez 65% des cas étudiés. On retrouvait plus fréquemment une hypercholestérolémie (43%) et d'excès de LDL-cholestérol (37%), et dans une moindre mesure de l'hypertriglycéridémie (22%) et de taux bas en HDL-cholestérol (12%). Aucun patient ne présentait d'antécédent d'évènement cardiovasculaire. Sur le plan osseux, 26 patients ont bénéficié d'une ostéodensitométrie, à un âge médian de 39,5 ans [33,7 – 45,2]. Quatorze d'entre eux présentaient une réduction significative de leur densité minérale osseuse, dont 4 à un stade ostéoporotique (tableau 4).

Tableau 4 : paramètres métaboliques et osseux à la dernière visite

Paramètre	Dernière visite (n = 66)
Hypercholestérolémie (n = 51), n	22 (43%)
LDL-cholestérol haut (n=48), n	18 (37%)
HDL-cholestérol bas (n = 48), n	6 (12%)
Hypertriglycéridémie (n= 51), n	11 (22%)
Dyslipidémie (n = 51), n	33 (65%)
CVD/CVE, n	0/0
Age lors de la densitométrie (n = 26), années	39,5 [33,7 – 45,2]
Ostéopénie/ostéoporose (n = 26), n	10 (38%) / 4 (15%)

Paramètres métaboliques et osseux enregistrés à la dernière visite, exprimés en nombre de patients (et % au sein de la cohorte) ou en médiane (et intervalle interquartile).

7.1.5 Paramètres hormonaux à la dernière visite

L'analyse des dosages hormonaux à la biologie sanguine a premièrement démontré un taux d'ACTH fortement inhibé comme en témoigne le rapport de la valeur mesurée avec la limite supérieure de la normale : 0,28 [0,15 – 1,29]. La 17-0H progestérone se situait entre 2 et 3 fois les valeurs normales (2,4 [0,67 – 14,49]), avec une importante variabilité reflétée par la grande amplitude de l'intervalle interquartile. L'androstènedione et le DHEA-S se situaient dans les valeurs normales avec des médianes respectives de 0,45 [0,15 – 1,5] et 0,14 [0,03 – 0,45], tout comme la testostérone totale dont la médiane était

de 0,42 [0,19 – 0,75]. La rénine directe était proche des valeurs supérieures de la norme, comme en témoigne sa médiane : 1,01 [0,43 – 3,94], également avec une importante dispersion des valeurs (tableau 5).

Tableau 5 : paramètres hormonaux à la dernière visite

Paramètre	Dernière visite (n = 66)
ACTH/ULN ratio (n = 63)	0,28 [0,15 – 1,29]
17OH-progestérone/ULN (n = 61)	2,40 [0,67 – 14,49]
Androstènedione/ULN (n = 41)	0,45 [0,15 – 1,5]
DHEA-S/ULN (n = 49)	0,14 [0,03 – 0,45]
Testostérone totale/ULN (n= 44)	0,42 [0,19 – 0,75]
Rénine directe/ULN (n = 38)	1,01 [0,43 – 3,94]

Données hormonales enregistrées à la dernière visite, constituées du ratio de la valeur mesurée sur la valeur supérieure de la normale, et exprimées par la médiane (et intervalle interquartile).

7.1.6 Fonction gonadique masculine

Nous avons constaté que 16 des 30 hommes de notre cohorte ont bénéficié d’au moins une échographie testiculaire. Cette dernière a mis en évidence l’existence d’inclusions surrénaliennes intra-testiculaires chez 6 patients, représentant 38% des cas étudiés. Chez la moitié d’entre eux, un hypogonadisme biologique était présent (tableau 6).

Tableau 6 : fonction gonadique masculine

Paramètre	Dernière visite (n=30)
Échographie testiculaire (n = 30), n	16 (53%)
TARTs (n = 16), n (%)	6 (38%)
Hypogonadisme (n = 6), n (%)	3 (50%)

Données cliniques relatives à la fonction gonadique masculine, relevées à la dernière consultation, et exprimées en nombre de patients (et % au sein de la cohorte).

7.2 Comparaison entre hommes et femmes

En ce qui concerne la comparaison des hommes avec les femmes (tableau 7), on peut tout d'abord remarquer, à la première visite en endocrinologie adulte, que les hommes recevaient des doses totales en glucocorticoïdes plus élevées que les femmes ($41,6 \pm 15,4$ mg versus $29,6 \pm 10,8$ mg ; $p = 0,001$). Cette différence se maintient lorsque l'on compare les doses reçues corrigées pour le poids ($0,58 \pm 0,26$ versus $0,46 \pm 0,17$ mg/kg ; $p = 0,029$). A la dernière visite, cette différence de la dose quotidienne d'hydrocortisone s'observait également ($29,8 \pm 9,9$ versus $23,4 \pm 10,9$ mg ; $p = 0,02$), mais disparaît lorsque la correction pour le poids est appliquée ($0,37 \pm 0,12$ versus $0,34 \pm 0,15$ mg/kg ; $p = 0,379$). En ce qui concerne le type de glucocorticoïde administré, on remarque que significativement plus de femmes étaient traitées par hydrocortisone (64% d'entre-elles) tandis que les hommes étaient davantage traités par dexaméthasone (53% d'entre-eux). Par ailleurs, il y avait également une proportion plus importante de femmes sans traitement hormonal (11%, vs 3% des hommes). Il y avait par contre une proportion plus importante d'hommes sous substitution minéralocorticoïde, tant à la première (74% versus 40%, $p = 0,005$), qu'à la dernière visite (80% versus 44%, p -valeur = 0,003).

En ce qui concerne les résultats hormonaux, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative en comparant les hommes avec les femmes, hormis pour les valeurs de 17-OH-progesterone et de rénine directe, significativement plus élevées chez les hommes, comme en témoignent les valeurs rapportées à la valeur supérieure de la norme. Ainsi, la 17-OH-progesterone était plus élevée chez les hommes que chez les femmes ($4,9$ [0,13 – 90,16] versus $1,77$ [0,08 – 14,49], $p = 0,024$) ainsi que la rénine directe ($1,71$ [0,18– 10,0] versus $0,67$ [0,08 – 8,76] ; $p = 0,033$).

Tableau 7 : comparaison entre hommes et femmes

	Hommes	Femmes	p-valeur
Dose tot, mg eq HC V1 (n = 63)	41,6 ± 15,4	29,6 ± 10,8	0,001
Dose tot, mg eq HC V1/kg (n = 63)	0,58 ± 0,26	0,46 ± 0,17	0,029
Dose tot, mg eq HC V2 (n = 61)	29,8 ± 9,9	23,4 ± 10,9	0,02
Dose tot, mg eq HC V2/kg (n = 61)	0,37 ± 0,12	0,34 ± 0,15	NS
Patients sans R/, n (%)	1 (3%)	4 (11%)	0,03
Hydrocortisone, n (%)	8 (27%)	23 (64%)	0,03
Prednisolone, n (%)	5 (17%)	3 (8%)	0,03
Dexaméthasone, n (%)	16 (53%)	6 (17%)	0,03
MC V1 (n = 38), n (%)	23 (74%)	15 (40%)	0,005
MC V2 (n = 40), n (%)	24 (80%)	16 (44%)	0,003
Dose MC V1 (n = 38), mg	0,129 ± 0,05	0,125 ± 0,66	NS
Dose MC V2 (n = 40), mg	0,137 ± 0,062	0,117 ± 0,064	NS
ACTH/ULN ratio (n = 63)	0,45 [0,08 – 10,78]	0,23 [0,04 – 4,54]	NS
170H-progest./ULN (n = 61)	4,9 [0,13 – 90,16]	1,77 [0,08 – 14,49]	0,024
Androstènedione/ULN (n = 41)	0,58 [0,1 – 9,65]	0,42 [0,01 – 14,02]	NS
DHEA-S/ULN (n = 49)	0,12 [0,02 – 0,88]	0,19 [0,01 – 2,46]	NS
Testostérone tot./ULN (n = 44)	0,39 [0,17 – 1,97]	0,45 [0,01 – 29,93]	NS
Rénine/ULN (n = 38)	1,71 [0,18 – 10,0]	0,67 [0,08 – 8,76]	0,033

Comparaison en fonction du sexe de données cliniques enregistrées à la première et la dernière consultation, et exprimées en moyenne ($\pm$ écart-type), médiane (et valeurs extrêmes), ou en nombre de patients (et % au sein du groupe).

7.3 Comparaison en fonction du degré de sévérité de la maladie

Nous avons subdivisé la cohorte en trois groupes de patients correspondants à trois niveaux de sévérité de la maladie. Le premier groupe intégrait les patients ne prenant aucun traitement hormonal substitutif, le second, ceux traités par glucocorticoïdes et le troisième se composait des patients traités par une combinaison de gluco- et minéralocorticoïdes (tableau 8).

Nous avons mis en évidence que les patients du groupe 3 étaient en moyenne traités par de plus hautes doses de glucocorticoïdes que ceux du groupe 2 : $28,2 \pm 11,5$ mg dans le groupe 2 versus $40,1 \pm 14,3$ mg dans le groupe 3 ; ($p = 0,001$).

La majorité des patients (76%) du groupe 3 étaient traités par hydrocortisone, tandis que la plupart des patients (56%) du groupe 2 étaient traités par dexaméthasone. Une part équivalente de patients (12% dans le groupe 2 et 11% dans le groupe 3) était traitée par prednisolone.

Nous n'avons néanmoins pas mis en évidence de différence statistiquement significative concernant la taille finale, l'IMC, les paramètres tensionnels ou l'existence d'un surpoids, d'une obésité, d'une dyslipidémie, d'une hypertension artérielle ou d'une ostéopénie/ostéoporose entre ces différents groupes. Nous ne mettons pas non plus en évidence de différence statistiquement significative entre les différents groupes quant aux taux d'ACTH ou de 17-OH-progesterone. Nous remarquons que 83% des patients avec des TARTs se trouvent dans le groupe le plus sévèrement atteint, mais cette différence s'avère non statistiquement significative, étant donné le trop faible nombre de patients.

Tableau 8 : données cliniques en fonction du degré de sévérité

	1 Pas de R/ N = 5	2 R/ par GC N= 25	3 R/ par GC et MC N = 38	P- valeur
Dose totale GC eq. HC V1 (mg)		28,2 ± 11,6	40,1 ± 14,3	0,001
Hydrocortisone, n (%)		8 (32%)	29 (76%)	0,000
Prednisolone, n (%)		3 (12%)	4 (11%)	0,000
Dexaméthasone, n (%)		14 (56%)	5 (13%)	0,000
Dyslipidémie (n = 51), n	1	10	22	NS
HTA V2 (n = 64), n	1	1	4	NS
Surpoids/obésité (n = 64), n	5	15	25	NS
Ostéopénie/-porose (n = 26), n		4	10	NS
TARTs (n = 16), n		1	5	NS

Comparaison en fonction du degré de sévérité de données cliniques enregistrées à la première et la dernière consultation, et exprimées en moyenne ($\pm$ écart-type), ou en nombre de patients (et % au sein du groupe).

7.4 Corrélations avec la dose de glucocorticoïde

Lors de l'analyse des éventuelles corrélations existantes entre différents paramètres et la dose totale quotidienne de glucocorticoïdes à la première visite (tableau 9), nous avons tout d'abord retenus la mise en évidence d'une élévation des valeurs de tension artérielle systolique et diastolique mesurées à la première visite, toutes deux corrélées aux doses de glucocorticoïde, mais n'avons pas mis en évidence de corrélation significative avec la présence d'une hypertension artérielle (à la première comme à la dernière visite).

Concernant les valeurs des lipides sanguins, nous n'avons pas mis en évidence de corrélation statistiquement significative excepté les taux de triglycérides sanguins à la dernière visite, positivement corrélés à la dose de glucocorticoïdes à la première visite. Nous avons également mis en évidence une corrélation positive entre les doses de glucocorticoïde à la première visite et l'existence d'une dyslipidémie à la dernière visite.

Tableau 9 : corrélations des données cliniques (V1, V2) avec la dose de GC à V1

Paramètre	Coefficient	p-valeur
TA systolique (n = 62)	0,344	0,006
TA diastolique (n = 62)	0,354	0,005
Triglycérides	0,417	0,003
Dyslipidémie (n = 50)	0,298	0,035
Poids V1 (n = 62)	0,225	NS
IMC V1 (n = 61)	0,235	NS
Surpoids et obésité V1 (n = 61)	0,331	0,009
Poids V2 (n = 60)	0,438	0,000
IMC V2 (n = 59)	0,386	0,003
Surpoids et obésité V2 (n = 59)	0,405	0,001
Ostéoporose (n = 26)	0,428	0,029

Corrélations de données cliniques enregistrées à la première ou la dernière consultation, avec la dose de glucocorticoïdes à la première visite, et exprimées par le coefficient de corrélation.

Par ailleurs, nous avons mis en évidence une élévation du poids et de l'IMC à la dernière visite, corrélée à la dose de glucocorticoïdes à la première visite. Nous avons également mis en évidence une augmentation de la prévalence de surpoids et d'obésité aux premières et dernières visites, corrélée à l'élévation des doses de glucocorticoïdes à la première visite.

Concernant la taille des patients, tant à la première qu'à la dernière visite, nous n'avons pas mis en évidence de corrélation statistiquement significative avec la dose de glucocorticoïde à la première visite. Pour ce qui est de la densité minérale osseuse, nous avons uniquement mis en évidence une corrélation positive statistiquement significative entre la dose de glucocorticoïde à la première visite à l'existence d'une ostéoporose à la dernière visite.

Lorsque nous analysons les éventuelles corrélations existantes entre différents paramètres et la dose totale quotidienne de glucocorticoïdes à la dernière visite (tableau 10), nous avons tout d'abord mis en évidence une corrélation positive de la tension artérielle systolique ($p = 0,013$) ainsi qu'une corrélation positive de la présence d'une hypertension artérielle ($p = 0,026$), avec la dose de glucocorticoïdes à la dernière visite.

La prise de minéralocorticoïde était positivement corrélée à la dose de glucocorticoïde à la dernière visite ($p = 0,045$), mais la dose de minéralocorticoïde n'était par contre pas corrélée de façon statistiquement significative.

L'analyse des taux de lipides sanguins n'a pas permis de mettre en évidence de corrélation statistiquement significative, hormis pour le rapport entre cholestérol total et HDL-cholestérol ($p = 0,022$), et le taux de triglycérides ($p = 0,028$), tous deux positivement corrélés à la dose de glucocorticoïde à la dernière visite. L'existence d'une dyslipidémie n'était pas corrélée de façon statistiquement significative.

En ce qui concerne la masse corporelle, nous avons mis en évidence des corrélations positives entre la dose de glucocorticoïde à la dernière visite et le poids ($p = 0,017$), l'IMC ($p = 0,005$) et l'existence d'un surpoids ou d'une obésité ($p = 0,001$).

Enfin, l'analyse de la densité minérale osseuse a démontré une corrélation négative du t-score de la colonne ($p = 0,043$) et du t-score de la hanche totale ($p = 0,033$), avec les doses de glucocorticoïde à la dernière visite. Le t-score du col fémoral était, lui aussi, corrélé négativement aux doses de glucocorticoïde, mais de façon non statistiquement significative. Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation statistiquement significative entre la dose de glucocorticoïde à la dernière visite et l'existence d'une ostéopénie, mais bien celle d'une ostéoporose ($p = 0,012$).

Tableau 10 : corrélations entre les données cliniques (à V2) et la dose de GC à V2

Paramètre	Coefficient	p-valeur
TA systolique (n = 59)	0,322	0,013
TA diastolique (n = 59)	-0,007	NS
HTA (n = 59)	0,289	0,026
MC (n = 61)	0,258	0,045
Dose MC (n = 40)	0,015	NS
Cholestérol tot./HDL-cholestérol (n = 47)	0,333	0,022
Triglycérides (n : 49)	0,314	0,028
Dyslipidémie (n = 49)	0,238	NS
Poids (n = 60)	0,308	0,017
IMC (n = 59)	0,362	0,005
Surpoids et obésité V2 (n = 59)	0,431	0,001
T-score colonne (n = 21)	-0,446	0,043
T-score hanche totale (n = 18)	-0,504	0,033
T-score col fémoral (n = 20)	-0,413	NS
Ostéopénie (n = 26)	0,202	NS
Ostéoporose (n = 26)	0,487	0,012

Corrélations de données cliniques enregistrées à la dernière consultation, avec la dose de glucocorticoïdes à la dernière visite, et exprimées par le coefficient de corrélation.

7.5 Corrélations avec l'âge au diagnostic

Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation statistiquement significative entre l'âge au diagnostic et la taille adulte, ni les paramètres tensionnels, métaboliques, hormonaux et osseux (tableau 11). Il existait en revanche une corrélation entre l'âge au diagnostic et la dose de glucocorticoïde à la première comme à la dernière visite. Cependant, seules les doses de glucocorticoïdes à la première visite se corrélaient à l'âge au diagnostic de façon statistiquement significative ($p = 0,026$). Comme attendu, plus l'âge au diagnostic était avancé, plus faible était la dose de glucocorticoïde prescrite. On remarquait également que plus l'âge au diagnostic était avancé, au plus la probabilité d'observer une substitution minéralocorticoïde à la première visite était faible ($p < 0,001$). Nous n'observons cependant pas de corrélation statistiquement significative entre l'âge au diagnostic et la dose totale quotidienne de minéralocorticoïdes, à la première, comme à la dernière visite.

Tableau 11 : corrélations entre les données cliniques (à V1 ou V2) et l'âge au diagnostic

Paramètre (n = 68)	Coefficient	p-valeur
Dose totale GC en équivalent HC V1	- 0,280	0,026
Dose totale GC en équivalent HC V2	- 0,240	NS
MC V1	- 0,584	0,000
Dose totale MC V1	- 0,059	NS
Dose totale MC V2	0,036	NS

Corrélations de données cliniques enregistrées à la dernière consultation, avec l'âge au diagnostic, et exprimées par le coefficient de corrélation.

7.6 Comparaison entre les patients sous hydrocortisone ou prednisolone et les patients sous dexaméthasone

Nous avons enfin séparé la population en deux groupes : l'un comprenant les patients traités par hydrocortisone ou prednisolone et un second incluant les patients traités par dexaméthasone (tableau 12).

Comme déjà illustré précédemment, nous avons remarqué une proportion plus importante d'hommes sous dexaméthasone, et de femmes sous hydrocortisone ($p = 0,003$) ; 67% des patients sous hydrocortisone ou prednisolone étaient des femmes et 73% des patients sous dexaméthasone étaient des hommes. Comme attendu, les doses totales quotidiennes de glucocorticoïdes en équivalent d'hydrocortisone étaient supérieures dans le groupe Dexa que dans le groupe HC/Pred ($p < 0,001$).

Concernant les valeurs de lipides sanguins, nous avons mis en évidence des taux moyens plus élevés, et un taux de HDL-cholestérol plus bas, dans le groupe Dexa comparativement au groupe HC/Pred, mais les différences s'avèrent non statistiquement significatives hormis pour les triglycérides sanguins ($p = 0,042$) avec une tendance (non significative) à une dyslipidémie plus prévalente dans le groupe Dexa.

L'IMC moyen était plus élevé dans le groupe Dexa ($30,9 \pm 7$, vs $26,9 \pm 6$ kg/m² ; $p = 0,03$), se traduisant également par une prévalence plus importante de surpoids et d'obésité (85 versus 59% ; $p = 0,043$). Par ailleurs, nous avons également mis en évidence une prévalence plus importante d'hypertension artérielle dans le groupe Dexa (19% versus 3% ; $p = 0,03$).

Sur le plan hormonal, nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative, hormis les taux de rénine directe qui s'avéraient largement plus élevés chez les patients du groupe Dexa (rapport de sa mesure avec la valeur supérieure de la norme à $3,69$ [2 – 4,70] versus $0,67$ [0,87 – 3,19] ; $p = 0,013$).

Tableau 12 : comparaison entre les groupes de GC (HC ou Pred vs Dexa)

Paramètre	HC ou Pred	Dexa	p-valeur
Hommes (n= 29)	13 (33%)	16 (73%)	0,003
Femmes (n= 32)	26 (67%)	6 (27%)	0,003
Dose tot GC V2, mg eq HC (n= 61)	22,1 ± 7,5	34,2 ± 11,8	0,0
Cholestérol tot. (mg/dL) (n = 49)	183,6 ± 44,2	212,1 ± 50,3	NS
LDL-cholest. (mg/dL) (n = 46)	96,4 ± 40,7	126 ± 51,2	0,042
HDL-cholest. (mg/dL) (n = 47)	62,2 ± 20,3	60,8 ± 16,4	NS
Chol. tot./HDL-cholest. (n= 47)	3,2 ± 1,2	3,9 ± 1,3	NS
Triglycérides (mg/dL) (n = 49)	127,6 ± 79,6	138,4 ± 71,5	NS
Dyslipidémie (n = 49), n	21 (62%)	11 (73%)	NS
IMC V2 (n = 59), kg/m ²	26,9 ± 6	30,9 ± 7	0,03
Surpoids et obésité V2 (n = 59), n	23 (59%)	17 (85%)	0,043
HTA V2 (n = 59)	1 (3%)	4 (19%)	0,03
ACTH/ULN (n = 58)	0,4 [0,04 – 10,78]	0,25 [0,04 – 7,61]	NS
17-OH-progest./ULN (n = 56)	2,4 [0,08 – 90,6]	2,96 [0,13 – 23,32]	NS
Androstenedione/ULN (n = 38)	0,42 [0,01 – 14,02]	0,24 [0,1 – 6,15]	NS
DHEA-S/ULN (n = 35)	0,09 [0,01 – 1,76]	0,18 [0,05 – 1,03]	NS
Testo tot./ULN (n = 42)	0,33 [0,01 – 29,93]	0,43 [0,17 – 2,3]	NS
Rénine directe/ULN N= 38	0,67 [0,08 – 10,0]	3,69 [0,74 – 5,54]	0,013
t-score colonne (n = 16)	-1,15 [-1,8 – 2,0]	-2,5 [-3,2 – 0,7]	0,045
t-score hanche totale (n = 14)	-0,6 [-1,8 – 0,6]	-1,25 [-4,0 – 0,4]	NS
t-score col fémoral (n = 14)	-0,7 [-1,8 – 0,5]	-1,68 [-3,0 – -0,3]	NS
Ostéopénie (n = 26), n (%)	7 (41%)	7 (78%)	NS
Ostéoporose (n = 26), n (%)	0	4 (44%)	0,003

Comparaison en fonction du régime de traitement glucocorticoïde (HC/Pred vs Dexa), de données cliniques enregistrées à la dernière consultation, et exprimées en moyenne (± écart-type), médiane (et valeurs extrêmes), ou en nombre de patient (et % au sein du groupe).

Enfin, concernant la densité minérale osseuse, les valeurs des t-score de la colonne, de la hanche et du col fémoral s'avéraient plus basses chez les patients traités par dexaméthasone, bien que cette observation soit non statistiquement significative, hormis en ce qui concerne le t-score de la colonne ($p = 0,045$). On remarquait également une prévalence d'ostéopénie (78% versus 41%) et d'ostéoporose (44% versus 0%) plus importante dans le groupe Dexa, mais seule la différence de prévalence d'ostéoporose s'avère statistiquement significative ($p = 0,003$). L'absence de différence significative pour la plupart de ces paramètres est très probablement liée au petit nombre de patients étudiés.

8. Interprétation et discussion

Cette étude de cohorte de 68 patients adultes, atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase, et ayant bénéficié d'un suivi médian d'environ 10 ans au sein du service d'endocrinologie adulte des Cliniques universitaires Saint-Luc, nous a permis d'analyser les caractéristiques liées à la maladie, ses traitements et ses complications à long terme.

En ce qui concerne le régime de traitement, la mise en évidence d'une **diminution des doses de glucocorticoïdes au cours du suivi** reflète probablement l'adaptation des pratiques à l'avancée des connaissances et à la publication de nouvelles recommandations au fil des ans (8). La grande proportion de patients traités par hydrocortisone (47%) s'inscrit également dans cette volonté de s'aligner aux recommandations en vigueur, mais le nombre important de patients traités par des glucocorticoïdes plus puissants et à plus longue durée d'action, dont la dexaméthasone et la prednisolone (prescrites chez respectivement 33% et 12% des patients) témoigne probablement de la difficulté persistante d'obtenir un contrôle adéquat de cette pathologie et de maintenir une compliance suffisante au traitement à long terme. En effet, malgré une diminution globale des doses au cours du suivi, le nombre de patients sous dexaméthasone et prednisolone a augmenté, au détriment de l'hydrocortisone.

Lorsque nous **comparons hommes et femmes**, une différence de dose de glucocorticoïde s'observe à la première visite, les hommes recevant des plus hautes doses que les femmes. Cette tendance persiste à la dernière visite, toutefois non statistiquement significative. Une différence se marque également au niveau du régime de traitement, les hommes recevant davantage de dexaméthasone et de prednisolone que les femmes, ces dernières recevant davantage d'hydrocortisone. Pour autant, les taux de 17-OH-progesterone s'avèrent significativement plus élevés chez les hommes que chez les femmes. Nous émettons plusieurs hypothèses concernant ces observations à première vue paradoxales. La première est celle d'une compliance au traitement éventuellement moins bonne chez les hommes, expliquant à la fois le recours à des glucocorticoïdes nécessitant un nombre inférieur de prise(s) par jour, et le moins bon contrôle hormonal de la maladie. L'élévation de la 17-OH-progesterone peut en effet être expliquée par un

oubli médicamenteux le ou les jours précédant le prélèvement. La seconde hypothèse est celle d'un biais de sélection propre à la physiopathologie de la maladie. En effet, les individus de sexe féminin moins sévèrement atteints peuvent tout de même présenter des symptômes d'hyperandrogénie, plainte que ne présenteront pas les individus de sexe masculin. Ainsi, ces derniers atteints de formes moins sévères sont probablement moins souvent diagnostiqués. Il en résulte potentiellement un biais de sélection au sein de notre cohorte, où les individus de sexe masculins atteints présentent préférentiellement des formes sévères, avec un contrôle hormonal des androgènes surrénaliens plus compliqué à obtenir. Par ailleurs, les TARTs, complication masculine par définition, constitue une indication de traitement par dexaméthasone et contribue dès lors aussi à la différence en terme de glucocorticoïde prescrit. Enfin, la dexaméthasone traversant la barrière placentaire, les femmes en désir de grossesse ne sont préférentiellement pas traitées à l'aide de cette molécule.

Concernant la proportion nettement plus importante d'hommes traités par minéralocorticoïde (80%) que de femmes (44%), ainsi que les taux de rénine significativement plus élevés chez les hommes, nous nous référons aux deux premières hypothèses citées ci-dessus. En effet, une proportion accrue de formes sévères chez les hommes pourrait expliquer un recours plus fréquent à la fludrocortisone et des taux de rénine plus difficile à contrôler. Il est aussi possible qu'une moindre adhérence thérapeutique chez les hommes puisse jouer un rôle dans l'élévation du taux de rénine, favorisé par des oublis médicamenteux avant les dosages. Enfin, la dexaméthasone n'exerçant aucune activité minéralocorticoïde, au contraire de l'hydrocortisone (45), l'utilisation plus fréquente de dexaméthasone chez les hommes pourrait également augmenter la nécessité de recours à l'ajout de fludrocortisone.

Par rapport aux diverses **complications**, notre étude de cohorte rejoint les données existantes de la littérature quant aux prévalences de dyslipidémie, de surpoids/obésité, et d'ostéopénie/ostéoporose, risques auxquels sont soumis les patients atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales (1, 2, 5). Selon l'Enquête de santé réalisée en 2018 par Sciensano, 49,3% de la population adulte belge présenterait un IMC supérieur ou égal à 25 tandis qu'au sein de notre cohorte, 70% des individus sont en surpoids. Nous montrons également qu'à la fois la dose et le type de glucocorticoïde influencent la

survenue de ces comorbidités. L'existence d'un surpoids ou d'une obésité, d'une dyslipidémie et d'une ostéoporose est significativement corrélée aux doses de glucocorticoïdes à la première visite, tandis que le diagnostic d'hypertension artérielle, de surpoids ou obésité, et d'ostéoporose, sont corrélés aux doses de glucocorticoïdes à la dernière visite. D'autre part, les patients traités par dexaméthasone (par rapport à ceux sous HC ou prednisolone) ont davantage de surpoids ou d'obésité, d'hypertension artérielle, et d'ostéoporose. Ces données mettent en exergue le caractère au moins partiellement iatrogénique de ces complications ainsi que la nécessité d'implémenter en pratique clinique des alternatives thérapeutiques.

La classification des patients selon le degré de **sévérité** de la maladie n'est pas chose aisée étant donné le continuum de l'hyperplasie congénitale des surrénales. L'analyse génétique peut apporter une information fiable sur le degré d'activité résiduelle de l'enzyme et, par extension, de la sévérité de la maladie. Cependant, nous ne possédions pas l'information génétique pour l'ensemble de nos patients et n'avons donc pas pu classer nos patients de cette manière. L'âge au diagnostic représente une alternative indirecte d'approcher le degré de sévérité, mais celui-ci est imparfaitement corrélé au degré de déficience(s) hormonale(s). Afin d'apprécier le degré de déficience hormonale et, par extension, celui de la sévérité, nous nous sommes donc basés sur le type de traitement substitutif, à savoir une absence de traitement, une substitution glucocorticoïde seule ou une substitution combinée en gluco- et minéralocorticoïde. Hormis en ce qui concerne la dose et le type de glucocorticoïde utilisé, nous ne mettons pas en évidence de différence statistiquement significative entre ces groupes, peut-être en rapport avec les faibles nombres de patients par sous-groupe.

Notre étude comporte plusieurs **limitations**, à commencer par sa nature rétrospective, ne permettant pas d'établir de liens de causalité entre les données pour lesquelles une association est observée et nous exposant parfois à des données manquantes au sein des dossiers médicaux. Par ailleurs, notre population, dont l'âge médian s'élève à 33 ans à la dernière visite, s'avère relativement jeune, et limite ainsi l'étude des comorbidités et complications éventuelles, dont la révélation pourrait s'avérer plus tardive. De plus, le nombre de patients inclus, bien que significatif étant donné la rareté de la maladie et le caractère monocentrique de l'étude, n'est pas très élevé et diminue ainsi la robustesse des

analyses statistiques. Enfin, bien qu'ayant inclus des patients diagnostiqués avant l'âge de 18 ans, notre étude se caractérise par un certain degré d'hétérogénéité, notamment en termes de sévérité de la maladie et de traitements reçus.

Enfin, concernant les **perspectives** de ce travail sur l'hyperplasie congénitale des surrénales, il serait tout d'abord intéressant de constituer des bases de données de grande envergure, multicentrique et avec long suivi longitudinal, afin de renforcer la robustesse des études réalisées et mieux caractériser le devenir à plus long terme de ces patients. Par ailleurs, les données de ce travail confirmant une prévalence importante de complications partiellement iatrogènes, il corrobore l'intérêt de développer des alternatives thérapeutiques optimisées sur le plan de leur efficacité et assorties d'un moindre risque iatrogène.

9. Conclusion

Cette étude rétrospective d'une cohorte de patients adultes avec hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase confirme les difficultés de trouver pour chaque patient un équilibre optimal entre substitution (GC, MC) et freination (androgènes), associées à un risque de complications métaboliques et osseuses, en montrant que non seulement une dose plus élevée mais également le type de GC (dexaméthasone) sont associés à un risque accru de celles-ci. Cette étude renforce les données existantes de la littérature plébiscitant le recours à l'hydrocortisone et met en exergue la nécessité de développer des registres multicentriques, belges ou internationaux, ainsi que de nouvelles approches thérapeutiques afin d'améliorer la prise en charge holistique de ces patients.

10. Résumé

Introduction : l'hyperplasie congénitale des surrénales par bloc en 21-hydroxylase est une maladie génétique autosomique récessive rare, se traduisant par un déficit plus ou moins sévère en glucocorticoïdes, associé ou non à un déficit en minéralocorticoïdes, ainsi qu'un excès en androgènes surrénaliens. Le traitement repose sur la substitution de la ou les hormone(s) déficiente(s) et la réduction des androgènes surrénaliens, tout en limitant l'exposition à des doses supra-physiologiques en glucocorticoïdes et leurs effets délétères.

Objectifs : caractériser une cohorte de patients adultes afin d'étayer les données existantes dans la littérature et améliorer la prise en charge des individus atteints.

Méthodes : étude monocentrique rétrospective d'une cohorte de 68 patients adultes, porteurs d'une hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase diagnostiquée avant l'âge de 18 ans, et étant, ou ayant été, suivis dans le service d'endocrinologie adulte des Cliniques universitaires Saint-Luc.

Résultats : à la dernière visite en endocrinologie adulte, outre 8% des patients ne recevant aucun traitement hormonal substitutif, 61% des patients étaient traités par une combinaison de minéralo- et glucocorticoïdes. 47% étaient traités par hydrocortisone, 12% par prednisolone et 33% par dexaméthasone. 70% des patients souffraient de surpoids, 30% d'obésité, 65% de dyslipidémie, 9% d'HTA, 38% d'ostéopénie et 15% d'ostéoporose. 38% des patients masculins ayant bénéficié d'une échographie testiculaire présentaient des inclusions surrénaliennes intra-testiculaires. La dose de glucocorticoïdes à V1 se corrélait significativement à l'existence d'un surpoids ou d'une obésité à V2 ($p = 0,001$), d'une dyslipidémie ($p = 0,035$) et d'une ostéoporose ($p = 0,029$), tandis que la dose de glucocorticoïdes V2 se corrélait significativement au diagnostic d'hypertension artérielle ($p = 0,026$), de surpoids ou obésité ($p = 0,001$), et d'ostéoporose ($p = 0,012$). D'autre part, les patients traités par dexaméthasone (par rapport à ceux sous hydrocortisone ou prednisolone) présentaient davantage de surpoids ou d'obésité ($p = 0,043$), d'hypertension artérielle ($p = 0,03$), et d'ostéoporose ($p = 0,003$).

Conclusion : l'équilibre thérapeutique optimal entre substitution adéquate (gluco- et minéralocorticoïdes) et freination suffisante (androgènes) est difficile en pratique clinique et s'accompagne d'un risque de complications métaboliques et osseuses, influencé par le type et la dose de glucocorticoïdes administrés.

11. Abstract

Introduction : congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency is a rare autosomal recessive genetic disease, leading to a more or less severe glucocorticoid deficiency, associated or not with a mineralocorticoid deficiency, as well as an excess of adrenal androgens. Treatment consists of the replacement of the deficient hormone(s) and the reduction of adrenal androgens, while limiting exposure to supra-physiological doses of glucocorticoids and their deleterious effects.

Objectives : to characterize a cohort of adult patients in order to support existing data in the literature and improve the care of such patients.

Methods : retrospective single-center study of a cohort of 68 adult patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency diagnosed before the age of 18, and being, or having been, followed in the adult endocrinology department of *Cliniques universitaires Saint-Luc*.

Results : at the last visit in adult endocrinology, besides 8% of patients not receiving any hormone replacement therapy, 61% of patients were treated with a combination of mineralo- and glucocorticoids. 47% were treated with hydrocortisone, 12% with prednisolone and 33% with dexamethasone. 70% of patients were suffering from overweight, 30% from obesity, 65% from dyslipidemia, 9% from hypertension, 38% from osteopenia and 15% from osteoporosis. 38% of male patients who have had a testicular ultrasound had testicular adrenal rest tumor. The dose of glucocorticoids at V1 was significantly correlated with the existence of overweight or obesity at V2 ($p = 0.001$), dyslipidemia ($p = 0.035$) and osteoporosis ($p = 0.029$), while the dose of glucocorticoids at V2 correlated significantly with the diagnosis of arterial hypertension ($p = 0.026$), overweight or obesity ($p = 0.001$), and osteoporosis ($p = 0.012$). On the other hand, patients treated with dexamethasone (compared to those taking hydrocortisone or prednisolone) had more overweight or obesity ($p = 0.043$), high blood pressure ($p = 0.03$), and osteoporosis ($p = 0.003$).

Conclusion : the optimal therapeutic balance between adequate substitution (gluco- and mineralocorticoids) and sufficient reduction (androgens) is difficult in clinical practice and is accompanied by a risk of metabolic and bone complications, influenced by the type and dose of glucocorticoids administered.

12. Bibliographie

- (1) *Treatment and health outcomes in adults with congenital adrenal hyperplasia* T. S. Han, B. R. Walker, W. Arlt and R. J. Ross Nat Rev Endocrinol 2014 Vol. 10 Issue 2 Pages 115-24
- (2) *Increased Cardiovascular and Metabolic Morbidity in Patients With 21-Hydroxylase Deficiency: A Swedish Population-Based National Cohort Study* H. Falhammar, L. Frisén, A. L. Hirschberg, C. Norrby, C. Almqvist, A. Nordenskjöld, et al. J Clin Endocrinol Metab 2015 Vol. 100 Issue 9 Pages 3520-8
- (3) *Cortical bone mineral density in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency* D. El-Maouche, S. Collier, M. Prasad, J. C. Reynolds and D. P. Merke Clin Endocrinol (Oxf) 2015 Vol. 82 Issue 3 Pages 330-7
- (4) *Final height in congenital adrenal hyperplasia: the dilemma of hypercortisolism versus hyperandrogenism* G. V. Cordeiro, I. N. Silva, E. M. Goulart, A. J. Chagas and C. E. Kater Arq Bras Endocrinol Metabol 2013 Vol. 57 Issue 2 Pages 126-31
- (5) *Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyperplasia* G. P. Finkelstein, M. S. Kim, N. Sinaii, M. Nishitani, C. Van Ryzin, S. C. Hill, et al. J Clin Endocrinol Metab 2012 Vol. 97 Issue 12 Pages 4429-38
- (6) *Classic congenital adrenal hyperplasia and its impact on reproduction* L. G. Gomes, T. Bachega and B. B. Mendonça. Fertil Steril 2019 Vol. 111 Issue 1 Pages 7-12
- (7) *Gonadal function in adult male patients with congenital adrenal hyperplasia* M. Engels, K. Gehrman, H. Falhammar, E. A. Webb, A. Nordenström, F. C. Sweep, et al. Eur J Endocrinol 2018 Vol. 178 Issue 3 Pages 285-294
- (8) *Congenital Adrenal Hyperplasia-Current Insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management* H. L. Claahsen-van der Grinten, P. W. Speiser, S. F. Ahmed, W. Arlt, R. J. Auchus, H. Falhammar, et al. Endocr Rev 2022 Vol. 43 Issue 1 Pages 91-159
- (9) *Adrenal insufficiency* S. Hahner, R. J. Ross, W. Arlt, I. Bancos, S. Burger-Stritt, D. J. Torpy, et al. Nat Rev Dis Primers 2021 Vol. 7 Issue 1 Pages 19
- (10) *International practice of corticosteroid replacement therapy in congenital adrenal hyperplasia: data from the I-CAH registry* I. Bacila, N. Freeman, E. Daniel, M. Sandrk, J. Bryce, S. R. Ali, et al. Eur J Endocrinol 2021 Vol. 184 Issue 4 Pages 553-563
- (11) *Reduced final height outcome in congenital adrenal hyperplasia under prednisone treatment: deceleration of growth velocity during puberty* W. Bonfig, S. Bechtold, H.

Schmidt, D. Knorr and H. P. Schwarz J Clin Endocrinol Metab 2007 Vol. 92 Issue 5 Pages 1635-9

(12) *Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline* P. W. Speiser, W. Arlt, R. J. Auchus, L. S. Baskin, G. S. Conway, D. P. Merke, et al. J Clin Endocrinol Metab 2018 Vol. 103 Issue 11 Pages 4043-4088

(13) *Management challenges and therapeutic advances in congenital adrenal hyperplasia* A. Mallappa and D. P. Merke Nat Rev Endocrinol 2022 Vol. 18 Issue 6 Pages 337-352

(14) *11-Oxygenated androgens in health and disease* A. F. Turcu, J. Rege, R. J. Auchus and W. E. Rainey Nat Rev Endocrinol 2020 Vol. 16 Issue 5 Pages 284-296

(15) *Adrenal-derived 11-oxygenated 19-carbon steroids are the dominant androgens in classic 21-hydroxylase deficiency* A. F. Turcu, A. T. Nanba, R. Chomic, S. K. Upadhyay, T. J. Giordano, J. J. Shields, et al. Eur J Endocrinol 2016 Vol. 174 Issue 5 Pages 601-9

(16) *11-Oxygenated Androgens Are Biomarkers of Adrenal Volume and Testicular Adrenal Rest Tumors in 21-Hydroxylase Deficiency* A. F. Turcu, A. Mallappa, M. S. Elman, N. A. Avila, J. Marko, H. Rao, et al. J Clin Endocrinol Metab 2017 Vol. 102 Issue 8 Pages 2701-2710

(17) *Clinical review: Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis* K. Muthusamy, M. B. Elamin, G. Smushkin, M. H. Murad, J. F. Lampropulos, K. B. Elamin, et al. J Clin Endocrinol Metab 2010 Vol. 95 Issue 9 Pages 4161-72

(18) *Bilateral Adrenalectomy in Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis* D. MacKay, A. Nordenström and H. Falhammar J Clin Endocrinol Metab 2018 Vol. 103 Issue 5 Pages 1767-1778

(19) *Mitotane for 21-hydroxylase deficiency in an infertile man* H. Bry-Gauillard, A. Carte, and J. Young N Engl J Med 2014 Vol. 371 Issue 21 Pages 2042-4

(20) *Effects of mitotane on testicular adrenal rest tumors in congenital adrenal hyperplasia Due to 21-hydroxylase deficiency: a retrospective series of five patients.* A. Bachelot, M Lapoirie, J. Dulon, M. Leban, R. Renard Penna and P. Touraine Eur J Endocrinol 2021 Vol. 184 Issue 3 Pages 365-371

(21) *Modified-Release Hydrocortisone in Congenital Adrenal Hyperplasia* D. P. Merke, A. Mallappa, W. Arlt, A. Brac de la Perriere, A. Lindén Hirschberg, A. Juul, et al. J Clin Endocrinol Metab 2021 Vol. 106 Issue 5 Pages e2063-e2077

(22) *Comparison of acute effects of corticosterone versus cortisol (hydrocortisone) infusion*

- In adults with congenital adrenal hyperplasia.* Kyle, C. et al. Endocr. Abstr (2018)
- (23) US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov*
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04783181> (2020).
- (24) *Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients.* W. Arlt, D. S. Willis, S. H. Wild, N. Krone, E. J. Doherty, S. Hahner, et al. J Clin Endocrinol Metab 2010 Vol. 95 Issue 11 Pages 5110-21
- (25) *Increased mortality in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.* H. Falhammar, L. Frisén, C. Norrby, A. L. Hirschberg, C. Almquist, A. Nordenskjöld, et al. J Clin Endocrinol Metab 2014 Vol. 99 Issue 12 Pages E2715-21
- (26) *Poor compliance and increased mortality, depression and healthcare costs in patients with congenital adrenal hyperplasia.* S. Jenkins-Jones, L. Parviainen, J. Porter, M. Withe, M. J. Whitaker, S. E. Holden, et al. Eur J Endocrinol 2018 Vol. 178 Issue 4 Pages 309-320
- (27) *Endocrine regulation of the growth plate* O. Nilsson, R. Marino, F. De Luca, M. Phillip and J. Baron Horm Res 2005 Vol. 64 Issue 4 Pages 157-65
- (28) *Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: alterations in cortisol pharmacokinetics at puberty* E. Charmandari, P. C. Hindmarsh, A. Johnston and C. G. Brook J Clin Endocrinol Metab 2001 Vol. 86 Issue 6 Pages 2701-8
- (29) *Glucocorticoid-Induced Osteoporosis* L. Buckley and M. B. Humphrey N Engl J Med 2018 Vol. 379 Issue 26 Pages 2547-2556
- (30) *Bone Mineral Density in Adults With Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis* S. Rangaswamaiah, V. Gangathimmaiah, A. Nordenstrom and H. Falhammar Front Endocrinol (Lausanne) 2020 Vol. 11 Pages 493
- (31) *Increased Prevalence of Fractures in Congenital Adrenal Hyperplasia: A Swedish Population-based National Cohort Study* H. Falhammar, L. Frisén, A. L. Hirschberg, A. Nordenskjöld, C. Almquist and A. Nordenström J Clin Endocrinol Metab 2022 Vol. 107 Issue 2 Pages e475-e486
- (32) *Cardiovascular and Metabolic Outcomes in Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis* S. Tamhane, R. Rodriguez-Gutierrez, A. M. Iqbal, L. J. Prokop, I. Bancos, P. W. Speiser, et al. J Clin Endocrinol Metab 2018 Vol. 103 Issue 11 Pages 4097-4103
- (33) *Weight-related dosing, timing and monitoring hydrocortisone replacement therapy in patients with adrenal insufficiency* P. M. Mah, R. C. Jenkins, A. Rostami-Hodjegan, J. Newell-

Price, A. Doane, V. Ibbotson, et al. Clin Endocrinol (Oxf) 2004 Vol. 61 Issue 3 Pages 367-75

(34) *A switch in hepatic cortisol metabolism across the spectrum of non alcoholic fatty liver Disease* A. Ahmed, E. Rabbitt, T. Brady, C. Brown, P. Guest, I. J. Bujalska, et al. PLoS One 2012 Vol. 7 Issue 2 Pages e29531

(35) *Prevalence and Characteristics of Adrenal Tumors and Myelolipomas in Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis* I. Nermoen and H. Falhammar Endocr Pract 2020 Vol. 26 Issue 11 Pages 1351-1365

(36) *Adrenal morphology and associated comorbidities in congenital adrenal hyperplasia* D. El-Maouche, F. Hannah-Shmouni, A. Mallappa, C. J. Hargreaves, N. A. Avila and D. P. Merke Clin Endocrinol (Oxf) 2019 Vol. 91 Issue 2 Pages 247-255

(37) *Total adrenal volume but not testicular adrenal rest tumor volume is associated with hormonal control in patients with 21-hydroxylase deficiency* N. Reisch, M. Scherr, L. Flade, M. Bidlingmaier, H. P. Schwarz, U. Müller-Lisse, et al. J Clin Endocrinol Metab 2010 Vol. 95 Issue 5 Pages 2065-72

(38) *Testicular Adrenal Rest Tumors: Current Insights on Prevalence, Characteristics, Origin, and Treatment* M. Engels, P. N. Span, A. E. van Herwaarden, F. Sweep, N. Stikkelbroeck and H. L. Claahsen-van der Grinten Endocr Rev 2019 Vol. 40 Issue 4 Pages 973-987

(39) *Prevalence of ovarian adrenal rest tumours and polycystic ovaries in females with congenital adrenal hyperplasia: results of ultrasonography and MR imaging* N. M. Stikkelbroeck, A. R. Hermus, D. Schouten, H. M. Suliman, G. J. Jager, D. D. Braat, et al. Eur Radiol 2004 Vol. 14 Issue 10 Pages 1802-6

(40) *Ovarian and paraovarian adrenal rest tumors are not uncommon in gonadectomy materials of historical congenital adrenal hyperplasia cases in childhood* M. Yildiz, A. Bayram, F. Bas, V. Karaman, G. Toksoy, S. Poyrazoglu, et al. Eur J Endocrinol 2022 Vol. 187 Issue 1 Pages K13-k18

(41) *Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): normal pregnancy rate but reduced fertility rate* A. Casteràs, P. De Silva, G. Rumsby and G. S. Conway Clin Endocrinol (Oxf) 2009 Vol. 70 Issue 6 Pages 833-7

(42) *Cognitive impairment in adolescents and adults with congenital adrenal hyperplasia.* L. Karlsson, A. Gezelius, A. Nordenström, T. Hirvikoski and S. Lajic. Clin Endocrinol (Oxf) 2017 Vol. 87 Issue 6 Pages 651-659

(43) *Quantitative Brain MRI in Congenital Adrenal Hyperplasia: In Vivo Assessment of the Cognitive and Structural Impact of Steroid Hormones.* E. A. Webb, L. Elliott, D. Carlin, M. Wilson, K. Hall, J. Netherton, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2018 Vol. 103 Issue 4 Pages 1330-1341

(44) *Subjective health status in men and women with congenital adrenal hyperplasia: a population-based survey in Norway.* I. Nermoen, E. S. Husebye, J. Svartberg and K. Løvås. *Eur J Endocrinol* 2010 Vol. 163 Issue 3 Pages 453-9

(45) Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (ed. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL), 1587-1590, 11ème éd., McGraw Hill, New York 2006.

