

Evaluation de la 17-hydroxy Progesterone circulante et de CYP21A2 chez 52 patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénales

POP-019

Julien RIANCHO^{1,2}, Helena MOSBAH², Yves REZNIK³, Sylvie SALENAVE², Hervé LEFEBVRE^{1,4}, Jacques YOUNG²

¹Normandie Univ, UNIROUEN, CHU de Rouen, Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques, 76000 Rouen, France

²Service d'Endocrinologie, Hôpital Bicêtre, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, 94275 Le Kremlin-Bicêtre; Inserm U1185, Université Paris-Saclay, France

³Service d'Endocrinologie Diabète et Maladies Métaboliques, CHU de Caen, 14033 Caen cedex, France; Université de Caen, 14032 Caen cedex, France

⁴Normandie Univ, UNIROUEN, INSERM U1239, Laboratoire de Différenciation et Communication Neuronale et Neuroendocrine (DC2N), 76000 Rouen, France

Introduction

- L'hyperplasie macronodulaire des surrénales (HMBS) est une pathologie hétérogène responsable d'un syndrome de Cushing d'intensité variable souvent infraclinique.
- Plusieurs mécanismes pathologiques ont été mis en évidence : suractivation de la voie de signalisation cellulaire AMPc/PKA, présence de récepteurs illégitimes couplés à une protéine G, sécrétion d'ACTH de manière paracrine par les nodules surrénaux ou la présence de la mutation germinale et somatique du gène *ARMC5* contribuant au développement de l'hypertrophie des surrénales ainsi qu'à la formation des nodules.
- Des augmentations de stéroïdes surrénaux dont la 17 OH progesterone (17OHP) ont été mis en évidence lors de l'évaluation des patients en milieu hospitalier.



Image 1 : Hyperplasie macronodulaire des surrénales.

(D'après Vassiliadi et al., Endocrine-Related Cancer, 2019)

Objectif de l'étude

- Analyser dans une série significative de patients atteints d'HMBS, la prévalence des anomalies de la 17OHP.
- Caractériser des déterminants morphologiques ou génétiques pouvant induire ces anomalies.

Patients et Méthodes

- Etude multicentrique rétrospective.
- Recueil des données cliniques, hormonales, radiologiques et génétiques de 52 patients atteints d'HMBS évalués entre 2008 et 2019 dans les CHU de Rouen et du Kremlin Bicêtre.

Résultats

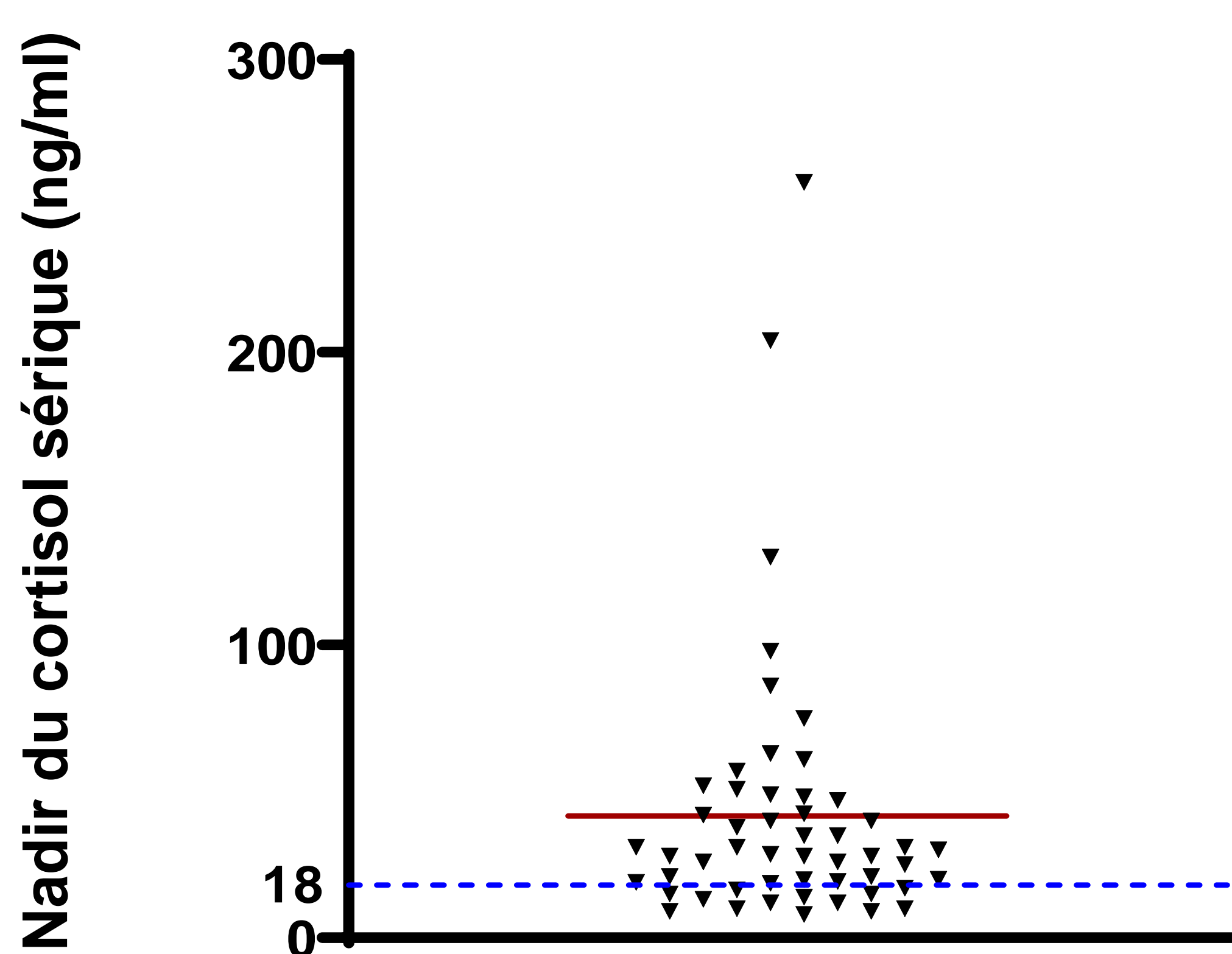


Fig. 1 : Cortisol sérique à 8h après freinage minute. 71% des patients avait une valeur pathologique supérieure à la norme du dosage (18ng/ml)

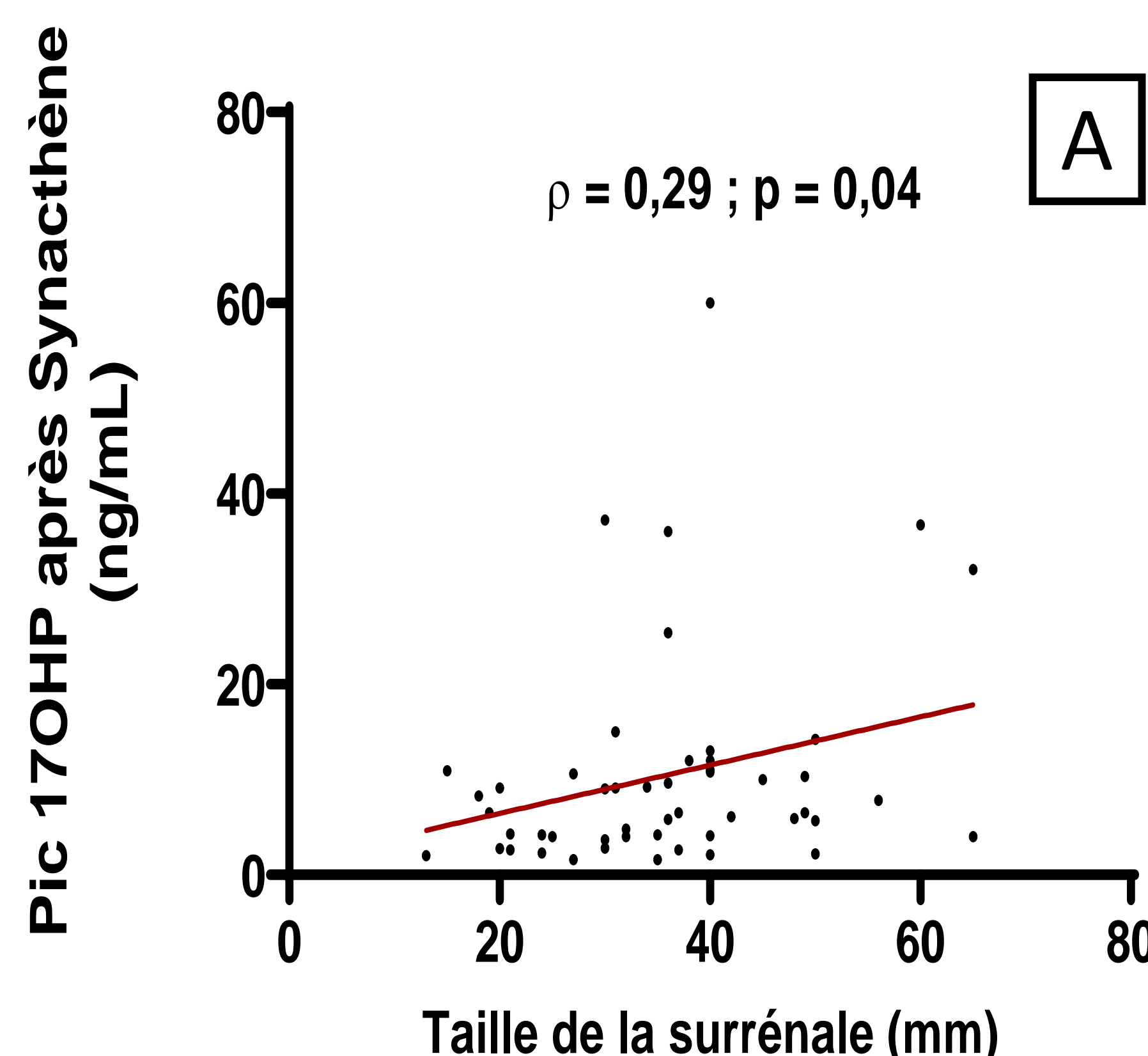


Fig. 3 : Déterminants morphologiques. L'élévation du pic de 17OHP était corrélée positivement à la taille des surrénales ($\rho = 0,29$; $p = 0,04$) (A) et diminuait après surrénalectomie unilatérale ($p < 0,005$) (B).

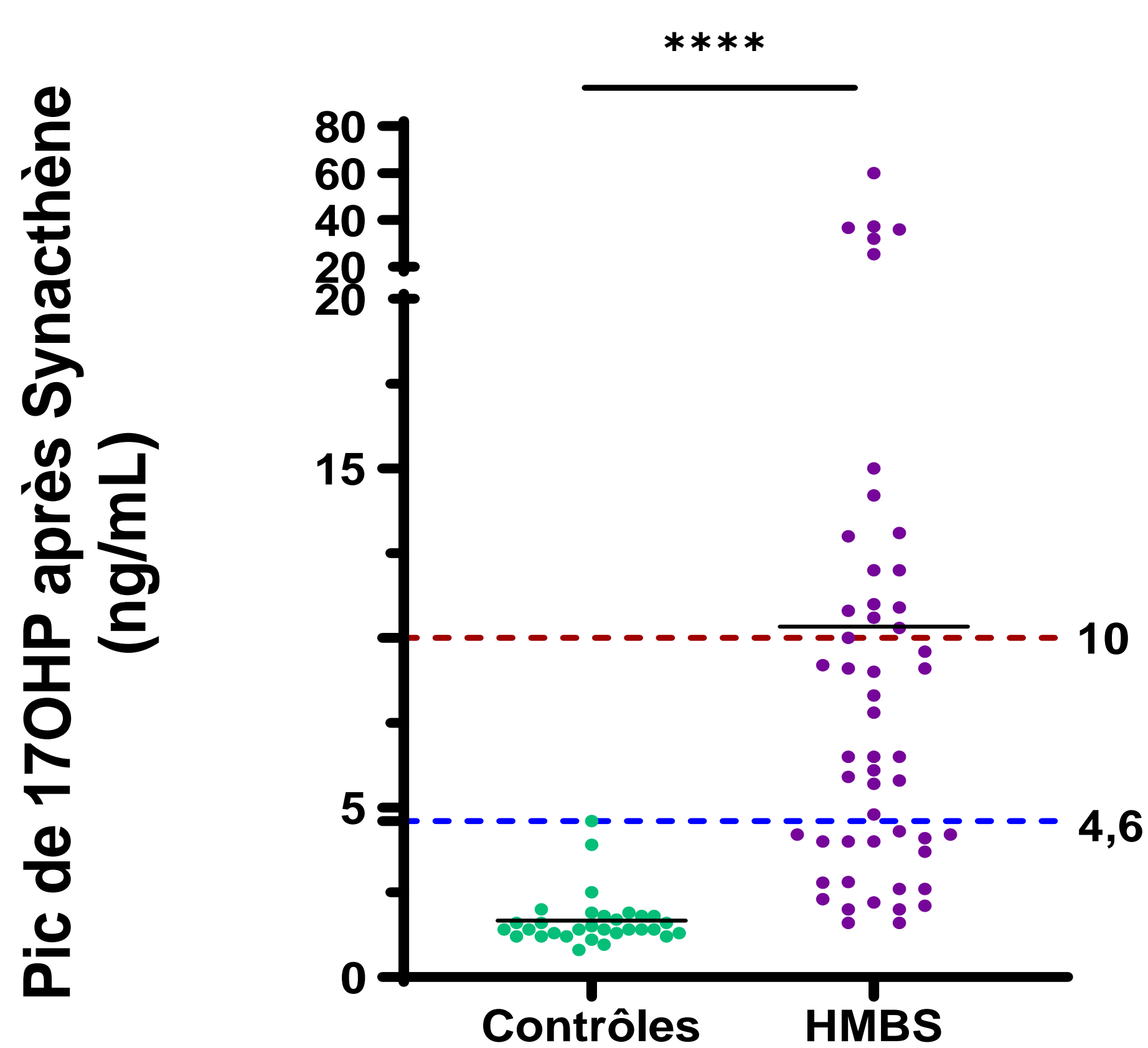


Fig. 2 : Pic de la 17OHP après injection de Synacthène.

Le pic de 17OHP était significativement plus élevé après Synacthène chez les HMBS ($10,4 \pm 1,6$ ng/mL [1,6-60]) versus les contrôles ($1,6 \pm 0,1$ ng/mL [0,8-4,6]) ($p < 0,0001$).

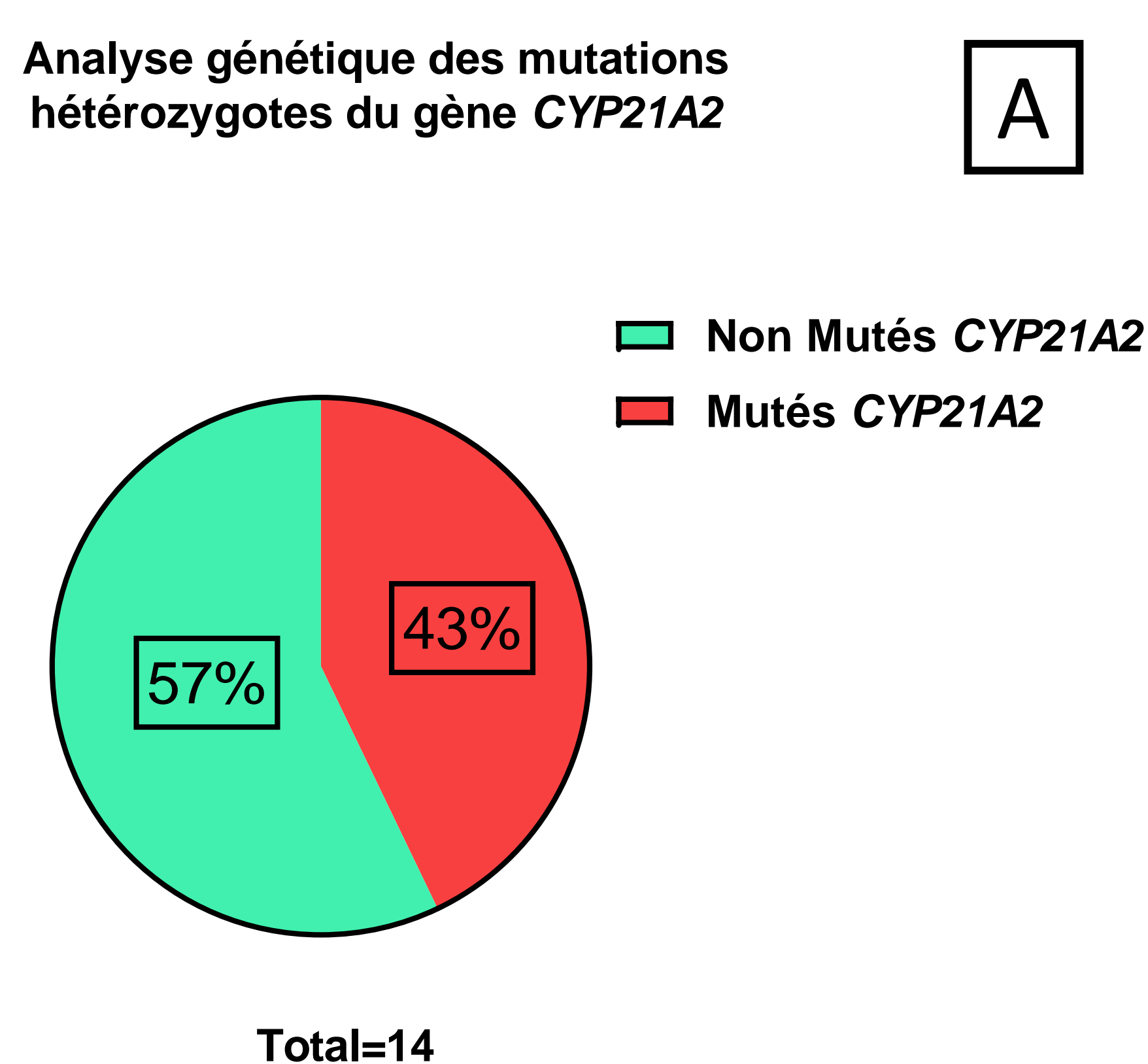


Fig. 4 : Déterminants génétiques.

Au plan génétique, nous avons mis en évidence une prévalence augmentée (43%) de mutations hétérozygotes de *CYP21A2* (A). Cependant le pic de 17OHP n'était pas significativement plus élevé dans le groupe porteur de mutations hétérozygotes de *CYP21A2* (B).

Conclusion

- Cette étude démontre qu'il existe une augmentation anormale de la sécrétion de la 17OHP lors d'un test au Synacthène en lien avec la masse tumorale dans les HMBS.
- Une augmentation supérieure à 10 ng/ml n'est donc pas spécifique d'un déficit en 21 hydroxylase.
- L'étude de prévalence des mutations hétérozygotes de *CYP21A2* dans cette population est poursuivie pour confirmer la prévalence élevée dans les HMBS ce qui ouvrirait de nouvelles perspectives physiopathologiques.

Bibliographie

- Libé R et al, Aberrant cortisol regulations in bilateral macronodular adrenal hyperplasia: a frequent finding in a prospective study of 32 patients with overt or subclinical Cushing's syndrome. *European Journal of Endocrinology*, juillet 2010;163(1):129-38.
- Espiard S, Bertherat J. The genetics of adrenocortical tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. juin 2015;44(2):311-34.
- Lefebvre H et al, Intraadrenal Adrenocorticotropin Production in a Case of Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia Causing Cushing's Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. juillet 2003;88(7):3035-42.
- Louiset E et al, Intraadrenal Corticotropin in Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia. *The New England Journal of Medicine*. 2013;12.
- Lacroix A et al, Evaluation of the Presence of Abnormal Hormone Receptors in Adrenal Cushing's Syndrome. *The Endocrinologist*. févr 1999;9(1):9.
- Reznik Y et al, Food-Dependent Cushing's Syndrome Mediated by Aberrant Adrenal Sensitivity to Gastric Inhibitory Polypeptide. *NEJM*. 1992.
- Vassiliadi et al, Diagnosis and management of primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *Endocrine-Related Cancer*. oct 2019;26(10):R567-81.