

EXPOSITION HORMONALE PRÉCOCE ET RÉPERCUSSIONS COMPORTEMENTALES DANS L'HYPERPLASIE CONGÉNITALE DES SURRÉNALES : À PROPOS D'UN CAS

I. TORTOLANI (1), G. SCANTAMBURLO (2), M. ANSSEAU (3), J.J. LEGROS (4)

RÉSUMÉ : L'hyperplasie congénitale des surrénales est une pathologie endocrinienne de transmission autosomique récessive qui expose, durant la période prénatale et néonatale précoce, les individus qui en souffrent à une concentration d'androgènes surrénaliens anormalement élevée. En conséquence, cette affection entraîne, à des degrés divers, la virilisation des individus de sexe féminin. Au travers du cas d'un patient âgé de 29 ans porteur de cette affection et présentant également une symptomatologie psychiatrique se pose le problème des répercussions d'une exposition précoce aux androgènes sur le comportement à l'âge adulte.

INTRODUCTION

L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) associée à un déficit enzymatique est une des endocrinopathies les plus fréquentes de l'enfant (entre une naissance sur 5.000 et une sur 15.000). De transmission autosomique récessive, elle se manifeste chez les homozygotes avec une nette prédominance pour le sexe féminin (4 filles pour un garçon).

Le déficit en 21-hydroxylase est la lésion biochimique le plus souvent rencontrée. Il entraîne un blocage de la synthèse du cortisol par le cortex surrénalien. Le déficit en cortisol stimule alors la sécrétion hypophysaire d'ACTH causant une hyperplasie du cortex surrénalien. Ce blocage enzymatique, en association avec l'hyperplasie corticale, entraîne une augmentation de la synthèse des androgènes surrénaliens. Cette pathologie expose donc précocement (*in utero* et en période néonatale précoce) les individus qui en souffrent à un environnement hormonal qui peut être tout à fait atypique pour le sexe (dans le cas d'un individu génétiquement féminin) et ce, tant que la thérapeutique adéquate n'est pas instaurée. Cette affection est, en effet, la cause la plus fréquente de pseudo-hermaphrodisme féminin (avec degrés divers de clitorimégalie et de fusion des grandes lèvres).

La faible activité de la 21-hydroxylase peut également engendrer un déficit de synthèse d'aldostérone entraînant à divers degrés une perte associée de sels. Il existe donc des formes sim-

EARLY HORMONAL EXPOSURE AND BEHAVIORAL'S EFFECTS IN CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA : REPORT A CASE

SUMMARY : Congenital adrenal hyperplasia is a recessive autosomal transmission endocrine pathology that exposes people who suffer from it to an abnormally high concentration of adrenal androgens during the prenatal and early postnatal periods. This disease induces female's virilism of variable degree. The case of a 29 year-old patient, who suffers from this affection and also presents a psychiatric disorder, raises questions about the possible consequences of an early exposure to androgens on the adult behaviour.

KEYWORDS : Congenital adrenal hyperplasia - 21-hydroxylase deficiency - Psychosexual development - Human behaviour

plement virilisantes, des formes avec perte de sels, des formes à début tardif et des formes où seules les altérations biochimiques existent.

Les problèmes psychoendocriniens se posent essentiellement lorsqu'il devient nécessaire de confirmer (entre autres chirurgicalement) l'individu dans un des deux sexes. L'objectif est alors le meilleur développement psychosexuel possible (1, 2).

Le cas clinique qui suit permet de faire le point sur l'influence de l'environnement hormonal précoce sur le comportement humain à l'âge adulte.

CAS CLINIQUE

M. A. âgé de 29 ans a été hospitalisé dans le service de Psychiatrie et Psychologie médicale du Centre hospitalier universitaire de Liège pour épisode dépressif majeur. L'irritabilité et l'impulsivité du patient nécessitaient à ce moment une mise à l'écart du milieu familial. M. A. décrivait à l'admission des troubles du sommeil et de l'appétit, un manque de goût, une humeur triste, des difficultés de concentration avec perte d'estime de soi et des idées noires.

M. A. avait déjà un long passé médical. Il est, en effet, porteur d'un déficit en 21-hydroxylase connu depuis la naissance en raison d'un déficit en minéralo-corticoïdes associé (syndrome de Fibiger) ayant nécessité un traitement supplétif d'emblée comportant à l'époque : NaCl 4 × 1,5 g, hydrocortisone 2 × 5 mg/jour, prednisolone 2,5 mg. Un enfant de la famille porteur de la même pathologie en est décédé. Le patient fut dès lors suivi régulièrement en consultation d'endocrinologie.

(1, 2) Assistante clinique, (3) Chargé de Cours, Chef de Service, Université de Liège, Service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale.

(4) Chargé de Cours, Chef de Service, Université de Liège, Service d'Endocrinologie, Laboratoire de Radioimmunologie.

En 1991, une élévation de la FSH (à 25 mU/ml) suggérait un trouble de la spermatogénèse et un spermogramme mit en évidence une azoospermie complète. Une biopsie testiculaire montra une aplasie des cellules germinales avec préservation des tubes séminifères et des cellules de Sertoli ("Sertoli Cell Only Syndrom"). Ce syndrome ne semble pas dû au déficit enzymatique. Aucun traitement efficace n'existe pour cette pathologie.

En 1992, suite à l'apparition de douleurs testiculaires, M. A. consulta un urologue. L'examen clinique et l'échographie ne mirent en évidence aucun problème aigu. L'urologue conclut alors à des douleurs d'origine inflammatoire et plaça le patient sous kétoprofène (Rofenid®).

A la même période, l'état général de Mr. A. s'altéra. Le patient était asthénique, il avait légèrement perdu du poids, et souffrait de sudations abondantes. Une douleur paralombaire droite au repos, exacerbée à la mobilisation, était également présente. Cette symptomatologie, analogue à celle que le patient présentait en période d'insuffisance d'équilibration hormonale, entraîna une nouvelle hospitalisation. Les examens complémentaires réalisés ne mirent en évidence qu'une discrète hyperplasie bilatérale des glandes surrénales. Le traitement hormonal supplétif fut adapté à la hausse. Parallèlement, un traitement par testostérone énantate (Testoviron-dépôt®) fut prescrit à la dose de 250 mg par mois en raison d'une diminution des taux de testostérone. En outre, le patient présentait à ce moment un tableau anxio-dépressif avec irritabilité, difficulté d'endormissement et manque complet d'élan vital. Un traitement à base de fluoxétine (Prozac®) 20 mg le soir, alprazolam (Xanax®) 2 à 3 × 0.5 mg et zolpidem (Stilnoct®) 1x le soir fut instauré.

En 1996, un examen clinique réalisé lors d'une consultation d'endocrinologie révéla que les deux testicules étaient fibrosés et très sensibles à la palpation. Le risque d'évolution vers un état inflammatoire chronique était présent et une transformation néoplasique n'était pas exclue. Etant donné que la perte de fonction des testicules était irréversible (fonction exocrine nulle et fonction endocrine limitée) une castration chirurgicale fut envisagée.

En 1997, M. A. consulta un psychiatre sous les recommandations de l'endocrinologue. A cette occasion, un état dépressif majeur et un problème d'éthylisme chronique ont été mis en évidence. En effet, M. A. consommait quotidiennement, depuis environ deux ans, une bouteille de whisky par jour et de la bière. Lors de l'entretien, une personnalité impulsive a été suspectée.

La même année, une hospitalisation dans un service de psychiatrie eut lieu pour entreprendre un sevrage éthylique. A cette occasion, des traits de personnalité antisociale furent relevés (irritabilité avec intolérance à la frustration et multiples passages à l'acte hétéro-agressif). Un suivi à l'hôpital de jour sera ensuite organisé dans le but d'établir une structure cadrante et d'instaurer une psychothérapie. Cependant, celui-ci sera interrompu en raison du non-respect du cadre et des autres patients.

En 1998, eut lieu une hospitalisation dans un service d'endocrinologie pour équilibration du traitement hormonal.

L'année suivante, la castration chirurgicale fut réalisée suite à l'exacerbation des douleurs testiculaires. Peu après, le patient consulta de nouveau un psychiatre (il ne s'était plus présenté aux consultations depuis plusieurs mois) et le patient fut placé sous moclobémide (Aurorix®) en raison d'un tableau dépressif.

Enfin, en 2000, M. A. fut hospitalisé pour épisode dépressif majeur. Lors de cette hospitalisation, le psychiatre suspecta une personnalité antisociale.

A la même époque, le patient qui se plaignait d'impuissance s'était injecté (de connivence avec un ami infirmier) des androgènes en intramusculaire, ce qui l'avait mené à des taux de testostérone anormalement élevés (20,37 µg/l; N : 2,50-10,00 µg/l). Il était devenu à ce moment très irritable et agressif.

Les examens complémentaires, réalisés lors de l'hospitalisation actuelle, fournissent entre autres les informations reprises au tableau I.

L'évolution du patient en cours d'hospitalisation a été favorable grâce à la thérapie de soutien et à la majoration du traitement antidépresseur. L'ajout de testostérone undécanoate (Undestor®) a été réalisée durant l'hospitalisation et une consultation en endocrinologie a été prévue en ambulatoire pour équilibration du traitement hormonal.

Son traitement de sortie se composait d'hydrocortisone 20 mg le matin, de 9α-fluorocortisone 0,2 mg le matin, de dexaméthasone 1,5 mg le soir,

TABLEAU I. BILAN STÉROÏDIEN (SOUS THÉRAPEUTIQUE HORMONALE RÉGULATRICE) MONTRANT UNE INSUFFISANCE CORTICO-SURRÉNALIENNE ET L'ABSENCE DE THÉRAPEUTIQUE SUPPLÉTIVE DE LA FONCTION TESTICULAIRE

17-OH progestérone (µg/l)	0.1	(N : 0.5-2.4)
progestérone (µg/l)	0.2	(N : 0.1-0.7)
DHEA sulfate (µg/l)	19	(N : 900-3700)
testostérone (µg/l)	0.1	(N : 2.5-10)
testostérone libre (ng/l)	0.4	(N : 9.0-47)
oestradiol (ng/l)	<10	(N : 10-70)
oestrone (ng/l)	12	(N : 20-100)
cortisol total (µg/l)	<5	(N : 60-240)

de testostérone undécanoate (Undestor®) 40 mg 3 × 2/jour, de venlafaxine (Efexor®) 75 mg le matin, de prothipendyl (Dominal®) 80 mg le soir, de trazodone (Trazolan®) si nécessaire au coucher, et de rofécoxib (Vioxx®) si nécessaire 3 ×/jour. Un suivi ambulatoire tant sur le plan endocrinologique que psychologique fut maintenu.

DISCUSSION

L'impact du sexe chromosomique sur la différenciation du cerveau et du comportement humain serait indirect (2). Une fois l'étape de la différenciation gonadique réalisée, les chromosomes n'auront plus aucun rôle à jouer dans le développement sexuel ultérieur. Les stéroïdes gonadiques et plus spécialement les androgènes sécrétés par le testicule fœtal, orienteront ce développement dans un sens masculin; la direction féminine sera choisie en leur absence (2, 3). Le cerveau des mammifères serait, à ce titre, bipotentiel. Il prendrait la direction masculine en présence de testostérone et la direction féminine en leur absence (2).

Le moment de l'imprégnation hormonale a une grande importance clinique. Durant les premières semaines de gestation, l'influence des stéroïdes androgéniques sera essentiellement morphogénétique, orientant le développement des organes génitaux externes dans une direction masculine ou féminine. La période critique pour l'influence des hormones sur le comportement se situerait entre la 8^{ème}-24^{ème} semaine de gestation et le 1^{er}-6^{ème} mois postnatal (2). Elle suit donc la période critique pour l'influence morphogénétique des hormones sexuelles. Le mécanisme de l'influence des stéroïdes a pu être étudié grâce aux travaux réalisés sur les rongeurs et les primates. L'action des stéroïdes serait ainsi organisationnelle durant la période fœtale (action permanente) et activatrice à l'âge adulte (action variable) (2, 4).

Il semblerait que les régions du système nerveux central montrant une différence entre les sexes soient également celles ayant une forte concentration en récepteurs aux androgènes et aux œstrogènes (2). A ce titre, un taux plus fréquent d'asymétries de la région péri-sylvienne serait observé chez les individus porteurs d'une HCS et dans leur famille. Les taux d'androgènes semblent également augmentés chez les individus dizygotes (5).

L'influence précoce des hormones sexuelles sur le comportement a été largement étudiée chez l'animal d'expérience. Les hormones sexuelles androgéniques auraient une influence plutôt masculinisante sur le comportement, tandis que les

hormones ovariennes ne seraient pas nécessaires à l'expression du comportement typiquement féminin. Ce comportement s'exprimerait en quelque sorte par défaut (2). Les hormones ovariennes pourraient cependant avoir une influence sur la qualité du comportement féminin (2).

Les androgènes semblent agir au travers de l'action de l'aromatase. D'ailleurs, si l'on traite des animaux génétiquement masculins avec des anti-œstrogènes ou des inhibiteurs de l'aromatase, cela empêche le développement du comportement reproducteur normal, en dépit de la présence de testostérone en quantité élevée (2,7). De plus, chez la caille, l'activité de cette enzyme et le nombre de cellules en contenant, deviendraient supérieurs chez le mâle au cours de son évolution. Ce changement enzymatique amplifie probablement l'action des stéroïdes sur le comportement reproducteur typiquement masculin (8).

Chez l'homme, les données proviennent de deux types de sources : les individus porteurs de pathologies endocriniennes (HCS, syndrome d'insensibilité aux androgènes, déficit en 5 α -réductase, déficit en 17 β -hydroxylase) et les individus ayant été exposés *in utero* aux hormones sexuelles administrées à leur mère en prévention de fausses couches.

L'étude de l'influence des hormones sexuelles sur le comportement humain nécessite l'identification d'un certain nombre de comportements montrant une différence significative entre les sexes. Il résulte de méta-analyses que les plus importants concernent l'identité sexuelle, l'orientation sexuelle, le type de jeux dans l'enfance, l'agressivité physique et certaines aptitudes verbales, visuo-spatiales et mathématiques (2, 9). D'autres différences dans d'autres domaines du comportement humain ne sont pas exclues (2).

Les études comportementales concernant des individus féminins avec HCS montrent, de manière assez constante, une masculinisation des comportements par rapport aux individus contrôles non porteurs de cette affection : prévalence augmentée de bisexualité ou d'homosexualité (2, 6, 10); jeux d'enfants typiquement masculins (6, 11); moins d'intérêt pour le mariage et la maternité (12); score inférieur d'empathie, d'intimité, de besoin de relations sociales (13); usage plus fréquent de l'agressivité physique en situation de conflits (2, 4, 14); recours moins fréquent à l'agressivité indirecte (ex. claquer les portes) (13); taux plus élevé de troubles des apprentissages verbaux (5). Ces constatations semblent être encore plus marquées pour les individus porteurs de la forme avec perte de sels par rapport aux individus porteurs de la forme simplement virilisante (15). Cette observation reflète

selon l'auteur les répercussions d'un environnement hormonal prénatal différent.

Pour certains auteurs, la masculinisation des comportements serait spécifiquement liée aux marqueurs prénataux d'androgénisation plutôt qu'aux marqueurs postnataux (9, 15).

Berenbaum et coll. (11) ont évalué les variantes normales du comportement agressif (pas les comportements antisociaux) chez des individus féminins porteurs d'une HCS. Ils ont mis en évidence une augmentation de l'agressivité en situation de conflit parmi les adolescents et adultes du groupe étudié (cette observation ne pouvait être faite chez les enfants). Selon les mêmes auteurs, l'agressivité ne pouvait être liée de manière constante aux marqueurs d'androgénisation prénatale tandis qu'elle semblait significativement associée avec un des marqueurs d'androgénisation postnatale (17 OH-progesterone) (11).

Enfin, une étude réalisée chez des individus, hommes et femmes, exposés à des progestatifs de synthèse *in utero* en prévention de fausses couches, a mis en évidence une propension supérieure à l'agressivité physique en situation de conflit (14). Cet effet semblait particulièrement marqué chez les enfants exposés aux progestatifs dont les effets androgéniques étaient les plus puissants (19nor-17 α -éthynyltestostérone). Il s'agit, dans cette étude, d'une augmentation du choix de réponses agressives face à des situations hypothétiques de conflit. L'auteur ne se prononce pas quant à l'augmentation d'agressivité des sujets en situation réelle (14).

En conclusion, l'influence de l'exposition hormonale précoce sur le comportement humain est encore imparfaitement comprise. Son étude chez l'homme n'est pas aisée pour une question évidente d'éthique. Il semble toutefois que l'exposition hormonale *in utero* et en période néonatale précoce puisse avoir, au minimum, des répercussions sur certains aspects du comportement à l'âge adulte. Les comportements qui semblent être le plus influencés par l'exposition hormonale précoce concernent l'identité sexuelle, le type de jeux dans l'enfance et l'agressivité. Il importe également d'intégrer à la réflexion clinique le timing de l'exposition hormonale et ce, notamment dans les problèmes d'ordre psychosexuel. L'importance de la virilisation des organes génitaux ne sera pas forcément corrélée à l'importance de l'imprégnation hormonale durant la période critique pour le comportement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Legros JJ, Van Cauwenberge H, Lambotte R, et al.— Problèmes psychoendocriniens posés par un cas d'hyperplasie surrénalienne congénitale reconnue tardivement. *Rev Méd Liège*, 1974, **29**, 73-79.
2. Hines M.— Abnormal sexual development and psychosexual issues. *Baillière's Clin Endocrinol Metab*, 1998, **12**, 173-188.
3. Legros JJ.— Influence des hormones sexuelles sur le comportement humain. *Rev Méd Liège*, 1974, **29**, 65-71.
4. Berenbaum S, Resnick S.— Early androgen effects on aggression in children and adults with congenital adrenal hyperplasia. *Psychoneuroendocrinology*, 1997, **22**, 505-515.
5. Plante E, Boliek C, Binkiewicz A, ErlyW.— Elevated androgen brain development and language/learning disabilities in children with congenital adrenal hyperplasia. *Dev Med Child Neurol*, 1996, **38**, 423-437.
6. Money J, Schwartz M.— Adult erotosexual status and fetal hormonal masculinization and demasculinization: 46 XX congenital virilizing adrenal hyperplasia and 46,XY androgen-insensitivity syndrome compared. *Psychoneuroendocrinology*, 1984, **9**, 405-414.
7. Riter LV, Absil P, Balthazart J.— Effects of brain testosterone implants on appetitive and consummatory components of male sexual behavior in Japanese quail. *Brain Res Bull*, 1998, **47**, 69-79.
8. Balthazart J, Tlemçani O, Haradat N, Bailien M.— Ontogeny of aromatase and tyrosine hydroxylase activity and of aromatase-immunoreactive cells in the preoptic area of male and female Japanese quail. *J Neuroendocrinology*, 2000, **12**, 853-866.
9. Reinisch JM, Ziemba-Davis M, Sanders SA.— Hormonal contributions to sexually dimorphic behavioural development in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 1991, **16**, 213-278.
10. Dittman R, Kappes M, Kappes ME.— Sexual behavior in adolescent and adult females with congenital adrenal hyperplasia. *Psychoneuroendocrinology*, 1992, **17**, 153-170.
11. Berenbaum S, Duck C, Bryk K.— Behavioral effects of prenatal versus postnatal androgen excess in children with 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, **85**, 727-733.
12. Dittmann R, Kappes M, Kappes ME, et al.— Congenital adrenal hyperplasia I: Gender-related behavior and attitudes in female patients and sisters. *Psychoneuroendocrinology*, 1990, **15**, 401-420.
13. Helleday J, Edman G, Ritzén E, Siwers B.— Personality characteristics and platelet MAO activity in women with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Psychoneuroendocrinology*, 1993, **18**, 343-354.
14. Reinisch JM.— Prenatal exposure to synthetic progestins increases potential for aggression in humans. *Science*, 1981, **211**, 1171-1173.
15. Dittman R, Kappes M, Kappes ME, et al.— Congenital adrenal hyperplasia II: Gender-related behavior and attitudes in female salt-wasting and simple-virilizing patients. *Psychoneuroendocrinology*, 1990, **15**, 421-434.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr M. Anseau, Service de Psychiatrie et Psychologie médicale, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.