

Insuffisance surrénalienne

Substances interdites : glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes

1. Introduction

L'insuffisance surrénalienne est un état pathologique complexe qui affecte les différentes zones du cortex surrénalien et s'accompagne d'aberrations des fonctions endocriniennes. La maladie peut avoir plusieurs causes différentes, lesquelles peuvent entraîner une morbidité et une mortalité importantes si elles ne sont pas diagnostiquées, traitées ou traitées efficacement. Souvent imperceptible, l'insuffisance surrénalienne requiert une certaine vigilance, une connaissance de ses signes et symptômes, de même que l'expertise d'un endocrinologue pour être diagnostiquée et traitée correctement. La fréquence de l'insuffisance surrénalienne est d'environ 110 à 120 cas par million de personnes. On n'en connaît pas la prévalence exacte chez les sportifs, mais un plus grand nombre de cas attribuables à certaines causes ont toutefois été documentés (voir ci-après).

Les maladies et diagnostics différentiels touchant les patients dont l'état de santé est suffisamment grave pour nuire à leur entraînement et à leur participation à des compétitions (p. ex. troubles polyendocriniens) ne font pas l'objet des présentes lignes directrices. On aborde plutôt ici les affections susceptibles d'être observées chez les sportifs, à différents degrés d'activité.

Insuffisance surrénalienne chronique

a. Insuffisance surrénalienne chronique primaire^{1,2}

Cette affection se définit par un dysfonctionnement des glandes surrénales d'origine congénitale ou acquise. Dans l'insuffisance surrénalienne primaire, on observe une perte anatomique ou de graves lésions structurales des trois zones du cortex surrénalien. Les caractéristiques cliniques sont essentiellement liées à un déficit en cortisol et en aldostérone, avec en plus un excès d'androgènes résultant d'un taux élevé d'androstènedione (et de son métabolisme ultérieur en testostérone et en œstradiol) dans l'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS).

Lorsqu'elle est congénitale, la maladie peut découler d'une hyperplasie ou, beaucoup plus rarement, d'une hypoplasie des glandes surrénales. L'HCS est la forme la plus courante d'insuffisance surrénalienne primaire chez l'enfant, résultant de mutations autosomiques récessives d'un gène codant pour une enzyme nécessaire à la synthèse du cortisol¹. Le déficit en hormone stéroïde 21-hydroxylase (21-OH) est la cause la plus répandue d'HCS (1:10 000 à 18 000 nouveau-nés). Elle se présente sous une forme classique (dès la petite enfance) subdivisée en types « avec perte de sel » et « virilisante simple », ou non classique sans déficit en cortisol (plus tard durant l'enfance jusqu'à l'âge adulte)^{3,4,5,6,7}.

L'insuffisance surrénalienne primaire acquise apparaissant chez l'adulte se manifeste le plus souvent par une insuffisance surrénalienne auto-immune attribuable à une destruction immunitaire des cellules du cortex surrénalien (maladie d'Addison)^{1,2}.

À une moindre fréquence, certains types d'infections (mycobactérienne, bactérienne, virale et fongique) ou une hémorragie peuvent déclencher une insuffisance surrénalienne en détruisant le tissu glandulaire actif. Dans les pays en développement, la tuberculose constitue la principale cause de l'insuffisance surrénalienne¹.

b. Insuffisance surrénalienne chronique secondaire

Dans cette forme de la maladie également appelée insuffisance surrénalienne « centrale » ou « partielle », la zone corticale (zone fasciculée) des surrénales demeure intacte sur le plan de sa structure, mais sa fonction est inhibée par une réduction de la synthèse de l'adénocorticotrophine (ACTH) d'origine hypophysaire⁸.

L'insuffisance surrénalienne secondaire est généralement iatrogène, imputable à une suppression de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS) causée par l'utilisation de glucocorticoïdes exogènes⁸. Cette cause est particulièrement pertinente chez les sportifs, compte tenu de leur usage fréquent de glucocorticoïdes et du passage imprévisible de ces substances dans la circulation sanguine et de la suppression de l'axe HHS⁸. De façon générale, le traitement local d'une affection musculosquelettique au moyen de glucocorticoïdes puissants, notamment la bétaméthasone, la triamcinolone ou la dexaméthasone à action prolongée exerce un effet inhibiteur sur l'axe HHS, et l'utilisation quotidienne de ces médicaments par voie orale peut entraîner une suppression de l'axe en quelques jours seulement.

Il est probable que l'insuffisance surrénalienne secondaire iatrogène se corrige avec le temps si l'utilisation de glucocorticoïdes peut être interrompue, sachant que le besoin de recourir à un traitement substitutif dépend de la dose du glucocorticoïde utilisé et de la durée d'utilisation. Habituellement, un rétablissement prolongé ne se produit qu'après une glucocorticothérapie d'au moins 2 à 4 semaines.

Le fait que l'insuffisance surrénalienne secondaire peut se manifester plusieurs mois, voire des années après un traumatisme cérébral attribuable à une lésion hypophysaire constitue un autre élément important à considérer chez les sportifs. L'insuffisance surrénalienne centrale peut également être secondaire à un hypopituitarisme issu d'autres formes de la maladie hypothalamo-hypophysaire, plus particulièrement de tumeurs de l'hypophyse et de leur traitement⁸.

Certains médicaments (p. ex. les antifongiques azolés, comme le kétoconazole, le miconazole, le fluconazole et l'itraconazole) peuvent aussi inhiber la stéroïdogénèse surrénalienne et déclencher une insuffisance surrénalienne généralement, mais pas systématiquement, chez les personnes qui présentent déjà une insuffisance surrénalienne sous-jacente non diagnostiquée.

L'insuffisance surrénalienne secondaire entraîne un déficit en cortisol, mais la sécrétion d'aldostérone est préservée. Par conséquent, l'hyperkaliémie ne se produit pas et le recours à la fludrocortisone n'est pas nécessaire.

Insuffisance surrénalienne aiguë (crise surrénalienne)

En l'absence d'un diagnostic antérieur d'insuffisance surrénalienne, la crise pourrait être la première présentation clinique de la maladie^{9,10}. De façon générale, cette forme aiguë se caractérise par la manifestation d'une insuffisance surrénalienne primaire complète pouvant constituer une situation d'urgence potentiellement mortelle².

La crise aiguë (ou exacerbation) survient rarement chez les patients atteints d'une insuffisance surrénalienne secondaire à l'utilisation de glucocorticoïdes exogènes, mais les cas où des causes structurelles ont engendré une carence en cortisol peuvent se manifester par une crise surrénalienne. Les mesures à prendre pour établir la cause de la crise ne doivent toutefois pas retarder la mise en route du traitement⁸.

2. Diagnostic

a. Antécédents médicaux

Les symptômes de l'insuffisance surrénalienne sont pour la plupart non spécifiques et comprennent la fatigue, la faiblesse, la perte de poids, les nausées et vomissements, les étourdissements orthostatiques, la syncope, les troubles de l'humeur ou de la concentration, le délire et, dans le cas de l'insuffisance surrénalienne primaire uniquement, l'hyperpigmentation de la peau¹. Le rythme d'apparition et la gravité des symptômes peuvent aider à établir la chronologie de la maladie.

La crise peut se définir comme une détérioration aiguë de l'état de santé s'accompagnant d'une hypotension absolue ou relative et d'une atténuation des symptômes après l'administration intraveineuse d'hydrocortisone et une réanimation liquidienne standard.

L'insuffisance surrénalienne chronique et la crise surrénalienne passent souvent inaperçues, ce qui peut avoir des conséquences fatales⁹. Certains indices comme les fringales de sel, l'hyperpigmentation de la peau (insuffisance surrénalienne primaire uniquement) et l'hyperkaliémie peuvent permettre d'orienter le diagnostic¹. Une dégradation des performances sportives est à prévoir. Certains cas sont diagnostiqués à tort comme des troubles alimentaires tels que l'anorexie mentale.

Dans les cas d'origine congénitale, les nouveau-nés de sexe féminin atteints d'un déficit en 21-OH de forme classique (insuffisance surrénalienne primaire) peuvent présenter une ambiguïté et une virilisation des organes génitaux. Dans les pays où le dépistage des nouveau-nés n'est pas réalisé, la maladie échappe parfois au diagnostic chez le garçon, jusqu'à la survenue d'un syndrome de perte de sel, de une à trois semaines après la naissance, témoignant du degré de déficit en minéralocorticoïdes. Les garçons qui ne subissent pas de perte de sel peuvent connaître une pseudopuberté précoce (pousse des poils pubiens, accélération de la croissance vers l'âge de 2 à 4 ans). Dans de rares cas, un sportif présentant un déficit classique en 21-OH pourrait demeurer asymptomatique (mis à part une croissance rapide pendant l'enfance suivie d'un arrêt de croissance linéaire prématuré et une petite taille à l'âge adulte) et ne jamais consulter un médecin à cet égard ou n'apprendre l'existence de la maladie que de manière fortuite à l'âge adulte (p. ex. lors de tests de fertilité ou après la détection de masses dans les glandes surrénales)^{5,6}. Les enfants présentant une forme non classique d'HCS montrent des signes d'hyperandrogénie (précocité de la puberté et de l'apparition de la pilosité corporelle, croissance accélérée). Les filles continuent à présenter une hyperandrogénie dès la fin de la puberté, tandis que chez les hommes adultes, la maladie évolue généralement de façon asymptomatiques⁵.

Distinction entre les formes d'insuffisance surrénalienne primaire et secondaire

Il est important de faire la distinction clinique entre l'insuffisance primaire et l'insuffisance secondaire, dans la mesure où l'insuffisance surrénalienne primaire implique un déficit en minéralocorticoïdes, qui rend les sportifs plus vulnérables aux crises. L'insuffisance surrénalienne secondaire se caractérise généralement par des anomalies hypophysaires supplémentaires, exception faite de la suppression iatrogène causée par l'administration de glucocorticoïdes.

b. Critères diagnostiques

Le diagnostic de l'insuffisance surrénalienne doit reposer sur une synthèse des éléments recueillis à l'anamnèse et à l'examen physique, validés au moyen d'analyses de laboratoire et de tests appropriés^{1,8}.

Examen physique

- Perte de poids : toujours observée dans l'insuffisance surrénalienne primaire
- Tension artérielle : hypotension, en particulier l'hypotension orthostatique
- Pigmentation : hyperpigmentation chronique (régions du corps exposées au soleil, plis cutanés, muqueuses dans les cas d'insuffisance surrénalienne primaire)².

Analyses de laboratoire^a

- Électrolytes : Une hyponatrémie est fréquemment observée dans l'insuffisance surrénalienne primaire, et occasionnellement dans la forme secondaire. Une hyperkaliémie suppose l'existence d'une insuffisance surrénalienne primaire.
- Glycémie à jeun : On note la présence d'une hypoglycémie, particulièrement chez les sportifs pendant ou après l'exercice, de même que chez les enfants.
- Cortisolémie : Le diagnostic est confirmé si la cortisolémie mesurée entre 8 h et 9 h 30, après un jeûne d'une nuit (cortisol basal), est inférieure à 3 µg/dL (83 nmol/L). La cortisolémie diminue d'environ 30 nmol/L après cette heure et atteint le nadir à minuit. La présence de valeurs en deçà de 14 µg/dL (400 nmol/L) s'accompagnant d'une élévation marquée des taux plasmatiques de rénine et d'ACTH est fortement évocatrice d'une insuffisance surrénalienne primaire et commande une évaluation plus poussée au moyen de tests de provocation (cosyntropine). L'obtention de valeurs supérieures à 14 µg/dL (400 nmol/L) permet généralement d'écarter l'existence d'une insuffisance surrénalienne. Dans de rares cas de troubles touchant les protéines de liaison circulantes, des valeurs inférieures peuvent être normales.
- Taux plasmatique d'ACTH : Lorsque la cortisolémie est faible, le taux d'ACTH peut être abaissé ou « anormalement » normal en présence d'une insuffisance surrénalienne secondaire, ou au moins deux fois plus élevé dans le cas d'une insuffisance primaire.

^a Ces données indiquent les valeurs limites des paramètres évalués à titre de référence générale; elles ne reposent pas toutes sur des critères rigoureusement éprouvés, car les applications varieront selon le contexte clinique, par exemple, lorsqu'il faut tenir compte des effets de la maladie, des hormones et de l'exercice. Les valeurs seuils peuvent servir de référence chez les sportifs.

- Taux plasmatiques de rénine et d'aldostérone : Un dosage est envisagé en association avec une mesure de la tension artérielle (y compris la tension orthostatique), du volume de liquide extracellulaire (hydratation) et du taux d'électrolytes. Un taux plasmatique élevé de rénine s'accompagnant d'un faible taux d'aldostérone et d'une déplétion du volume extracellulaire est caractéristique d'une insuffisance surrénalienne primaire non traitée.

Analyses^b

Le présent document n'a pas pour objet de fournir une description détaillée de chacun des tests réalisés, et les critères énoncés doivent servir de référence générale seulement. Ces tests doivent être choisis et réalisés par un endocrinologue dans un laboratoire reconnu. Les résultats doivent être interprétés en fonction du contexte clinique particulier.

Test à la cosyntropine (également appelé *test de stimulation à la corticotropine*)^{5,6,7}

Le diagnostic d'insuffisance surrénalienne est probable si la cortisolémie se situe sous la barre des 14 µg/dL (400 nmol/L) de 30 à 60 minutes après l'administration de 250 µg de cosyntropine (ACTH synthétique; la dose doit être modifiée chez l'enfant). La mesure du taux plasmatique d'ACTH permet d'établir si l'on est en présence d'une insuffisance surrénalienne primaire ou secondaire. Une élévation du taux d'ACTH est évocatrice d'une insuffisance surrénalienne primaire. Advenant que la réponse du cortisol à la cosyntropine soit inférieure à la normale, mais que le taux d'ACTH demeure bas, on penchera vers un diagnostic d'insuffisance surrénalienne secondaire.

Test de stimulation à la CRH

Bien que son utilisation soit peu répandue, ce test peut s'avérer plus efficace que celui utilisant la cosyntropine dans les cas d'insuffisance surrénalienne secondaire de courte durée (moins de trois mois), par exemple suivant la prise de glucocorticoïdes. Les valeurs diagnostiques seuils sont les mêmes que dans le test à la cosyntropine.

Test de tolérance à l'insuline ou test de stimulation à la métyrapone⁸

Ces tests de référence, moins utilisés, servent à établir l'intégrité de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, notamment lorsque la possibilité d'une insuffisance secondaire doit être écartée avec certitude.

^b Ces données indiquent les valeurs limites des paramètres évalués à titre de référence générale; elles ne reposent pas toutes sur des critères rigoureusement éprouvés, car les applications varieront selon le contexte clinique, par exemple, lorsqu'il faut tenir compte des effets de la maladie, des hormones et de l'exercice. Les valeurs seuils peuvent servir de référence chez les sportifs.

Dosage des anticorps

Dans les cas avérés, la présence d'anticorps antisurréaliens, plus particulièrement d'anticorps anti-21-OH, pourrait permettre de confirmer l'existence d'une insuffisance surrénalienne primaire auto-immune. L'obtention de résultats négatifs doit inciter à rechercher une autre cause à l'insuffisance surrénalienne primaire et commandera la réalisation d'une tomodensitométrie (TDM) des glandes surrénales ainsi que le dosage des acides gras à très longue chaîne, chez les garçons et les hommes, afin d'exclure la présence d'une adrénoleucodystrophie.

Études d'imagerie

Une TDM ou un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) peut permettre de déceler une hémorragie, une calcification ou une infiltration des surrénales. En présence d'une insuffisance surrénalienne secondaire, un IRM de la selle turcique (ou, si cet examen n'est pas disponible, une TDM cérébrale) pourrait par ailleurs révéler une détérioration de l'hypophyse ou une masse dans cette glande.

c. Autres renseignements pertinents

Les symptômes éprouvés par le patient au fil du traitement doivent être documentés et rapportés par le médecin traitant, qui mentionnera toute exacerbation des symptômes (crise aiguë) ou tout ajustement nécessaire de la posologie des glucocorticoïdes et des minéralocorticoïdes. Dans les cas d'atteinte congénitale, des analyses génétiques permettront de démontrer l'étiologie moléculaire spécifique de la maladie.

d. Probabilité que l'état pathologique soit attribuable à l'utilisation antérieure de glucocorticoïdes

L'insuffisance surrénalienne secondaire peut être provoquée par l'administration de glucocorticoïdes par presque toutes les voies, et non seulement par une prise orale prolongée. Selon leur composition, certains glucocorticoïdes injectables peuvent induire une exposition générale prolongée. Les glucocorticoïdes topiques (administrés par voie inhalée, intranasale, ophtalmique ou cutanée) provoquent rarement une exposition générale significative, mais sont susceptibles de le faire s'ils sont utilisés à des doses extrêmement élevées⁸. La durée de la suppression de l'axe HHS induite par les glucocorticoïdes peut être très variable, selon la dose administrée et la durée de l'exposition générale. De plus, la réponse au traitement par les glucocorticoïdes varie considérablement d'une personne à l'autre pour ce qui est de l'efficacité et de la suppression de l'axe HHS⁸. Une insuffisance surrénalienne démontrée par une faible cortisolémie basale a été signalée chez des cyclistes d'élite faisant fréquemment usage de glucocorticoïdes¹¹.

Le comité pour l'AUT (CAUT) doit établir la dose de même que la fréquence, la durée et la voie d'administration de toute glucocorticothérapie antérieure ou en cours ainsi que l'existence de toute AUT pertinente en vigueur au moment d'évaluer un sportif présentant une insuffisance surrénalienne secondaire.

3. Traitement

La prise en charge de l'insuffisance surrénalienne primaire repose sur un traitement de substitution par des glucocorticoïdes. L'état des patients qui présentent également un déficit en minéralocorticoïdes pourrait nécessiter la prise d'acétate de fludrocortisone^{1,8,12}.

La prévention des crises surrénaliennes est essentielle pour éviter les conséquences mortelles, notamment chez les personnes qui pratiquent un sport de compétition. Tous les sportifs souffrant d'insuffisance surrénalienne doivent être bien informés des mesures à prendre pour prévenir les crises, notamment de l'utilisation de très fortes doses de glucocorticoïdes en cas de stress physiologique élevé, de blessure ou de maladie, surtout en présence de pyrexie. **Chez les sportifs atteints d'insuffisance surrénalienne primaire et secondaire qui nécessitent un traitement à vie, ces situations qui requièrent une augmentation des doses doivent être explicitement prises en compte dans les modalités de l'AUT.**

En présence d'une situation d'urgence et d'une suspicion clinique suffisante de crise surrénalienne, on amorcera le traitement sans attendre les résultats définitifs des analyses de laboratoire ou la consultation d'un endocrinologue, idéalement après le prélèvement d'échantillons sanguins. On envisagera une telle démarche lors de toute demande d'AUT rétroactive pour un traitement d'urgence. En cas de crise, on verra également à traiter le trouble sous-jacent ayant déclenché cette manifestation aiguë.

Les sportifs qui présentent une insuffisance surrénalienne secondaire attribuable à l'interruption d'un traitement par des glucocorticoïdes peuvent devoir procéder à une réduction progressive de la dose sur plusieurs semaines ou mois, voire sur plusieurs années dans de rares cas, jusqu'à la disparition de leurs symptômes.

a. Nom des substances interdites

Le traitement de l'insuffisance surrénalienne primaire consiste à remplacer le cortisol et l'aldostérone par des stéroïdes à prise orale. On administre généralement de l'hydrocortisone, de l'acétate de cortisone, de la prednisolone, de la prednisone ou, rarement, de la dexaméthasone pour remplacer le cortisol (hydrocortisone), à une dose et selon un calendrier compatibles avec le profil pharmacocinétique des stéroïdes. L'aldostérone est compensée par l'administration quotidienne de fludrocortisone par voie orale.

Glucocorticoïdes^{1,6,8}

Les glucocorticoïdes administrés par voie orale ou toute voie injectable sont interdits en compétition seulement. Toutefois, un échantillon d'urine prélevé en compétition peut révéler des concentrations de glucocorticoïdes supérieures aux seuils établis par les laboratoires, même si l'administration a eu lieu hors compétition. Conformément au *Code*, un contrôle antidopage positif, connu sous le nom de *résultat d'analyse anormal* (RAA), peut rendre le sportif passible d'une sanction en vertu du concept de responsabilité stricte.

Cependant, si le sportif et le médecin traitant fournissent une justification clinique appropriée pour l'utilisation d'un glucocorticoïde administré par voie générale (p. ex. par voie orale ou injectable), une demande d'AUT rétroactive peut être accordée. Se reporter à l'article 4.1e du [SIAUT](#), qui stipule que le sportif peut demander rétroactivement une AUT s'il obtient un résultat positif en raison de l'usage hors compétition d'une substance interdite en compétition seulement.

Les sportifs dont l'insuffisance surrénalienne primaire ou secondaire permanente est de cause organique doivent prendre des glucocorticoïdes quotidiennement et devront généralement fournir une AUT pour participer à des compétitions. Chez les sportifs dont l'insuffisance surrénalienne se manifeste par une crise aiguë, une demande d'AUT rétroactive devra être soumise en vertu de l'article 4.1a du [SIAUT](#).

- Hydrocortisone : médicament intraveineux de prédilection en traitement d'urgence; efficace pour réguler la production d'androgènes (à des doses plus élevées que les doses physiologiques) dans les cas d'HCS; posologie facile à ajuster; activité minéralocorticoïde.
- Acétate de cortisone : glucocorticoïde de substitution à prise orale quotidienne qui peut être utilisé en toute circonstance, sauf dans les situations d'urgence.
- Prednisone : promédicament devant être métabolisé en prednisolone, son métabolite actif; la transformation est variable et peut être compromise par la présence d'une maladie du foie.
- Prednisolone, méthyprednisolone (voie parentérale).
- Dexaméthasone : solution de rechange à l'hydrocortisone afin d'éviter toute interférence avec les dosages de contrôle effectués; par contre, son absence d'activité minéralocorticoïde et sa puissance élevée font en sorte qu'elle est moins appropriée pour être utilisée seule comme traitement de substitution oral continu dans l'insuffisance surrénalienne primaire. Un ajustement précis de la dose est également difficile.

Minéralocorticoïdes^{1,4,6,12}

Le recours à l'acétate de fludrocortisone est indispensable dans les cas d'insuffisance surrénalienne primaire, mais pas dans la forme secondaire.

DHEA¹³

Dans toutes les formes d'insuffisance surrénalienne, la production de l'hormone déhydroépiandrostérone (DHEA) et de son métabolite sulfaté biologiquement inactif (DHEAS) est perturbée. Cela dit, les baisses des taux sériques de DHEA sont souvent difficiles à interpréter étant donné que l'administration prolongée de glucocorticoïdes exogènes inhibe la sécrétion résiduelle de DHEA par les surrénales. Selon certaines données controversées et non concluantes issues de petites études, les femmes souffrant d'une insuffisance surrénalienne primaire et d'une insuffisance hypophysaire pourraient éprouver des symptômes liés à leur qualité de vie, en particulier des troubles sexuels, susceptibles d'être atténués par la DHEA. Les conclusions d'une méta-analyse n'ont cependant montré que des bienfaits cliniques minimes, probablement sans importance, de l'administration de DHEA¹⁴. Par conséquent, le traitement par cette hormone n'est pas recommandé¹⁵. En outre, il faut tenir compte du fait que la DHEA n'est généralement pas offerte sur ordonnance et que son innocuité à long terme n'est pas établie.

Androgènes

La testostérone n'est pas indiquée dans le traitement des sportives souffrant de l'une ou l'autre forme d'insuffisance surrénalienne¹². Les valeurs sériques d'androstènedione et de testostérone peuvent être élevées en présence d'une HCS attribuable à un déficit en 21-hydroxylase.

b. Voies d'administration

Glucocorticoïdes

- Voie intraveineuse; en situation d'urgence, durant l'hospitalisation ou au cours des interventions chirurgicales
- Voie orale; pour le traitement continu des patients dont l'état est stabilisé et en traitement de substitution dans les atteintes chroniques
- Voie intramusculaire; p. ex. en traitement d'urgence avant l'hospitalisation du patient en crise surrénalienne ou avant une intervention chirurgicale

Minéralocorticoïdes

Acétate de fludrocortisone : voie orale

c. Posologie

Pour se rapprocher de la sécrétion hormonale physiologique diurne, la dose quotidienne de glucocorticoïdes à prise orale est établie de manière à ce que la première dose, qui est la plus importante, soit administrée le matin et que la ou les doses suivantes, qui sont plus faibles, soient administrées l'après-midi^{3,6,17}.

Après un traitement d'urgence, il convient de réduire progressivement l'administration de doses intraveineuses de glucocorticoïdes et éventuellement d'y mettre fin, généralement en passant à un traitement d'entretien par voie orale, une fois les symptômes disparus, selon l'origine de la crise. On instaurera le traitement d'entretien par des glucocorticoïdes et des minéralocorticoïdes en substitution (dans les cas d'insuffisance surrénalienne primaire seulement) par voie orale.

Le sportif devrait recevoir la plus faible dose de glucocorticoïdes permettant d'éviter l'apparition de symptômes d'insuffisance surrénalienne et d'effets indésirables liés à une utilisation excessive de ces médicaments.

Tout juste avant une chirurgie lourde, le patient aura besoin de doses très élevées de glucocorticoïdes (de 25 à 100 mg d'hydrocortisone par voie intraveineuse au moment de l'induction) pour contrer le stress chirurgical subi; des doses supplémentaires devront également lui être administrées pendant et après l'intervention (à concurrence de 200 mg/24 h par voie intraveineuse, jusqu'à ce que le patient puisse recevoir le double de sa dose habituelle par voie orale). Il est recommandé d'adapter les doses à l'ampleur de la chirurgie.

<https://www.addisonsdisease.org.uk/Handlers/Download.ashx?IDMF=b1278634-5c59-4252-a0e1-8b93e4647a75>).

4. Traitements de remplacement non interdits

Dans les cas d'insuffisance surrénalienne primaire avérés, il n'existe actuellement aucun traitement de remplacement autorisé pouvant se substituer aux substances autrement interdites.

5. Conséquences pour la santé en cas d'absence de traitement

L'insuffisance surrénalienne, plus particulièrement en crise aiguë, est une maladie potentiellement mortelle si son traitement n'est pas suffisamment énergique ou est amorcé trop tardivement. Le décès peut être attribuable à une hypotension, à une arythmie cardiaque ou à une atteinte centrale. Une telle éventualité doit être prise en considération lors des demandes d'AUT rétroactive soumises à la suite d'un traitement d'urgence administré avant la confirmation définitive du diagnostic.

Dans sa forme chronique, l'insuffisance surrénalienne entraîne des problèmes de santé persistants s'accompagnant d'une diminution des performances dans l'activité physique et les sports de compétition.

6. Surveillance du traitement

Il est indispensable qu'un endocrinologue participe à la prise en charge de tout sportif atteint d'insuffisance surrénalienne avérée, quelle qu'en soit la cause. En raison du fragile équilibre entre, d'une part, l'administration de la plus faible dose permettant de réaliser une substitution efficace et, d'autre part, le surdosage, le sportif doit faire l'objet d'un suivi par un spécialiste au moins une fois par année. Cela dit, la surveillance du traitement pourrait devoir être beaucoup plus fréquente dans les cas aigus ou instables. Ce schéma peut s'appliquer aux sportifs présentant une insuffisance surrénalienne secondaire à une utilisation brève ou prolongée de glucocorticoïdes.

7. Validité de l'AUT

Dans les cas d'insuffisance surrénalienne primaire, **le traitement devrait être maintenu à vie**, mais exige un suivi médical régulier au moyen d'évaluations cliniques et d'analyses de laboratoire^{16,17}. L'atteinte d'un juste équilibre dans les doses de glucocorticoïdes est essentielle et nécessite une surveillance continue.

Dans les cas d'insuffisance surrénalienne secondaire s'accompagnant d'un hypopituitarisme causé par des lésions structurelles post-traumatiques permanentes de l'hypophyse ou de l'hypothalamus, ou par une maladie hypothalamo-hypophysaire, notamment une tumeur de l'hypophyse, le traitement sera également requis durant toute la vie du patient.

La validité d'une AUT accordée à un sportif atteint d'insuffisance surrénalienne primaire ou d'une maladie de l'hypophyse, ou devant subir une intervention chirurgicale, devrait donc être de **dix (10) ans**, soit la durée maximale admissible en vertu des règles de l'AMA en matière de protection des données et de la vie privée.

Des révisions annuelles sont requises, sous la supervision d'un endocrinologue, afin d'évaluer l'état clinique du patient, la numération globulaire, la créatininémie, le taux d'électrolytes, la glycémie à jeun, les taux sériques d'aldostérone et d'ACTH, la cortisolémie, le taux plasmatique de rénine, de même que d'autres paramètres pertinents, selon la cause de l'insuffisance surrénalienne primaire.

Il faut aviser les sportifs d'augmenter leurs doses de cortisol en période de stress physique (p. ex. intervention chirurgicale, infection, importante compétition d'endurance). L'entraînement normal ne requiert pas la prise de doses particulièrement élevées de glucocorticoïdes^{5,18}.

Advenant une intensification prévue du stress physique (infection, traumatisme ou intervention chirurgicale), toute modification de la dose de glucocorticoïdes, selon la recommandation de l'endocrinologue traitant, **devra être accordée en vertu de l'AUT initiale sans qu'il soit nécessaire de déposer une nouvelle demande**. On devra aviser le sportif de signaler ces augmentations intermittentes de doses sur le formulaire de contrôle du dopage au moment des tests advenant qu'il doive se soumettre à un contrôle du dopage dans les mois suivants.

L'insuffisance surrénalienne secondaire à l'utilisation de glucocorticoïdes peut durer plusieurs semaines ou mois, voire des années, selon la dose administrée et la durée de l'exposition initiale au médicament⁷. Chez ces patients, le rétablissement de l'intégrité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien exige des évaluations périodiques de la cortisolémie au fil du temps. Les résultats de ces analyses devraient être interprétés par un endocrinologue d'expérience, qui évaluera la nécessité de recourir à un traitement.

Dans le traitement de l'insuffisance surrénalienne attribuable à un sevrage de glucocorticoïdes après un traitement hors compétition ou un traitement en compétition pour lequel une AUT avait été octroyée précédemment, de nouvelles AUT pourraient être accordées pour une période de 4 à 12 semaines, selon les résultats issus de la révision des concentrations basales et stimulées de cortisol lors de mesures répétées. S'il y a lieu, ces AUT additionnelles ne seront accordées qu'après évaluation clinique et biologique du besoin de poursuivre le traitement en raison de la persistance de l'insuffisance surrénalienne.

8. Précautions adéquates

- L'insuffisance surrénalienne étant potentiellement mortelle, tout report dans le traitement d'une exacerbation aiguë est injustifié. Dans le cas d'une suspicion clinique d'une insuffisance surrénalienne, toutes causes confondues, l'amorce d'un traitement par des glucocorticoïdes doit toujours prévaloir sur la poursuite d'investigations complémentaires. La santé du sportif ne devrait jamais être compromise dans l'attente d'une AUT prospective.
- Chez les sportives atteintes d'insuffisance surrénalienne avérée qui souhaitent faire une demande d'utilisation supplétive de DHEA, l'opinion d'un endocrinologue indépendant doit orienter et, au bout du compte, appuyer la demande d'AUT sans quoi cette demande sera considérée comme incomplète par les CAUT.

Références

1. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, Husebye ES, Merke DP, Murad MH, Stratakis CA, Torpy DJ. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2016 Feb;101(2): 364-89.
2. Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, Kämpe O. Adrenal insufficiency. *Lancet.* 2021;397(10274): P613-629.
3. Bachelot A, Grouthier V, Courtilot C, Dulon J, Touraine P. Management of Endocrine Disease: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: update on the management of adult patients and prenatal treatment. *Eur J Endocrinol.* Apr;176(4):R167-R181.
4. Auchus RJ, Arlt W. Approach to the patient: the adult with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jul;98(7):2645-55.
5. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, Meyer-Bahlburg HF, Miller WL, Montori VM, Oberfield SE, Ritzen M, White PC; Endocrine Society. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Sep;95(9):4133-60. Erratum publié dans : *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Nov;95(11):5137.
6. New M, Yau M, Lekarev O, Lin-Su K, Parsa A, Pina C, Yuen T, Khattab A. Congenital Adrenal Hyperplasia. Mar 15. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A, éditeurs. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Accessible à l'adresse : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278953/>.
7. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, Kelestimur F, Moran C, Oberfield S, Witchel SF, Azziz R. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. *Hum Reprod Update.* 2017 Sep 1; 23(5):580-99.
8. Crowley RK, Argese N, Tomlinson JW, Stewart PM. Central hypoadrenalism. *J Clin Endocrinol Metabol.* Nov;99(11):4027-36.
9. Rushworth RL, Torpy DJ, Falhammar H. Adrenal Crisis. *N Engl J Med.* 2019 Aug 29;381(9):852-61.
10. Hahner S, Ross RJ, Arlt W, Bancos I, Burger-Stritt S, Torpy DJ, Husebye ES, Quinkler M. Adrenal insufficiency. *Nat Rev Dis Primers.* 2021 Mar 11;7(1):19.
11. Guinot M, Duclos M, Idres N, Souberbielle JC, Megret A, Lebouc Y. Value of basal serum cortisol to detect corticosteroid-induced adrenal insufficiency in elite cyclists. *Eur J Appl Physiol.* 2007;99:205-16.
12. Esposito D, Pasquali D, Johannsson G. Primary Adrenal Insufficiency: Managing Mineralocorticoid Replacement Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Aug;89(8):3679-84.

13. Quinkler M, Oelkers W, Remde H, Allolio B. Mineralocorticoid substitution and monitoring in primary adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jan;29(1):17-24.
14. Handelsman DJ, Matsumoto AM, Gerrard DF. Doping Status of DHEA Treatment for Female Athletes with Adrenal Insufficiency. *Clin J Sports Med.* 2017;27(1):78-85.
15. Alkatib AA, Cosma M, Elamin MB, Erickson D, Swiglo BA, Erwin PJ, Montori VM. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of DHEA treatment effects on quality of life in women with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3676-81.
16. Wierman ME, Arlt W, Basson R, Davis SR, Miller KK, Murad MH, Rosner W, Santoro N. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Oct;99(10):3489-510.
17. Ho W, Druce M. Quality of life in patients with adrenal disease: A systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf).* *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Aug;89(8):3679-84.
18. Johannsson G, Falorni A, Skrtic S, Lennernäs H, Quinkler M, Monson JP, Stewart PM. Adrenal insufficiency: review of clinical outcomes with current glucocorticoid replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* Jan;82(1):2-11.
19. Weise M, Drinkard B, Mehlinger SL, Holzer SM, Eisenhofer G, Charmandari E, Chrousos GP, Merke DP. Stress dose of hydrocortisone is not beneficial in patients with classic congenital adrenal hyperplasia undergoing short-term, high-intensity exercise. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Aug;89(8):3679-84.