



INSUFFISANCE SURRÉNALE

1. Pathologie

Introduction

L'insuffisance surrénale est un état pathologique complexe qui affecte les différentes zones du cortex surrénalien et s'accompagne d'aberrations des fonctions endocriniennes. Différents facteurs peuvent être en cause dans l'apparition de l'insuffisance surrénale, et l'absence de diagnostic/traitement peut avoir de graves conséquences sur le plan de la morbidité et de la mortalité. La maladie, souvent insaisissable, 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 surrénale 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).

Insuffisance surrénale primaire (complète)

Elle est causée par un dysfonctionnement des glandes surrénales d'origine congénitale ou acquise. Dans l'insuffisance surrénale primaire, on observe une perte anatomique ou de graves lésions structurales des trois zones du cortex surrénalien.

Lorsqu'elle est congénitale, la maladie résulte parfois d'une hypoplasie ou d'une hyperplasie des glandes surrénales. L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) est due à une carence en l'une des enzymes participant à la synthèse du cortisol. 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), avec perte de sel ou virilisation simple, ou non classique (plus tard durant l'enfance jusqu'au début de l'âge adulte).

Lorsqu'elle est acquise, l'insuffisance surrénale primaire se manifeste le plus souvent par une insuffisance surrénale idiopathique, principalement attribuable à une destruction auto-immune des cellules du cortex surrénalien. À une moindre fréquence, certains types d'infections (mycobactérienne, bactérienne, virale et fongique) peuvent déclencher une insuffisance surrénale en détruisant le tissu glandulaire actif. Dans les pays en développement, la tuberculose constitue la principale cause de l'insuffisance surrénale.

Insuffisance surrénale secondaire (partielle)

Dans cette forme de la maladie également appelée *insuffisance surrénale « centrale »*, la zone corticale (zone fasciculée) des surrénales demeure intacte, mais fonctionnellement inhibée par une réduction de la synthèse de l'adénocorticotrophine (ACTH) d'origine hypophysaire.

L'insuffisance surrénale secondaire est généralement iatrogène, imputable à une suppression de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien par l'utilisation de glucocorticoïdes exogènes.

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. Le traitement local d'une pathologie musculo-squelettique au moyen de glucocorticoïdes peut exercer un effet inhibiteur sur l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien. Par ailleurs, l'utilisation quotidienne de ces médicaments par voie orale peut entraîner une suppression de l'axe en aussi peu que deux semaines. Le fait que l'insuffisance surrénale 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. Entre autres, l'insuffisance surrénale centrale peut également être secondaire à un hypopituitarisme issu d'autres formes de la maladie hypothalamo-hypophysaire.

Un certain nombre de médicaments peuvent également provoquer des lésions aux glandes surrénales.

Peu importe la cause de l'insuffisance surrénale, les stratégies diagnostiques et thérapeutiques déployées dépendent de la façon dont se présente la maladie, soit sous la forme d'une crise aiguë ou d'un trouble chronique d'évolution lente. Il est indispensable d'établir si l'on est en présence d'une insuffisance surrénale primaire ou secondaire.

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 pathologies susceptibles d'être observées chez les sportifs, à différents degrés d'activité.

2. Diagnostic

A. Antécédents médicaux

L'anamnèse doit confirmer les signes et les symptômes et le moment de l'apparition de l'insuffisance surrénale, c.-à-d. la nature aiguë (début soudain/crise) ou chronique de la maladie.

Maladie congénitale

Les nouveau-nés de sexe féminin atteints d'un déficit en 21-OH de forme classique peuvent présenter une ambiguïté et une virilisation des organes

génitaux. Chez le garçon, la maladie demeure parfois non diagnostiquée jusqu'à la survenue d'un syndrome de perte de sel, d'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 puberté précoce (pousse des poils pubiens, accélération de la croissance vers l'âge de deux à quatre ans); cela dit, un grand nombre d'entre eux ne présentent aucun symptôme (mis à part la petite taille) et pourraient ne jamais consulter un médecin à cet égard ou n'apprendre l'existence de leur maladie que par hasard à l'âge adulte (p. ex., à l'occasion de tests de fertilité). Dans une forme non classique d'HCS, les filles présentent des signes d'hyperandrogénisme dès la fin de la puberté, tandis que chez le garçon, la maladie peut avoir une évolution asymptomatique.

Crise aiguë

L'insuffisance surrénale aiguë se caractérise par la manifestation brutale d'une défaillance surrénale primaire complète. Dans les cas aigus, l'anamnèse revêt une importance particulière et représente, avec les observations issues des examens, la pierre angulaire d'un diagnostic de présomption commandant l'amorce d'un traitement immédiatement après le prélèvement d'échantillons sanguins. Tout retard dans l'établissement du diagnostic pour procéder à des analyses de laboratoire plus approfondies risque d'assombrir le pronostic. Le patient devient gravement malade; il peut présenter une déshydratation, une hypotension, une hypoglycémie et une altération de son état mental.

L'exacerbation d'une insuffisance secondaire chronique attribuable à la prise de glucocorticoïdes est habituellement moins dramatique et urgente; dans un tel cas, le patient a des antécédents de traitement par ces médicaments.

Insuffisance surrénale chronique

Cette forme d'insuffisance surrénale peut se manifester par une fatigue chronique, une sensation de faiblesse, un état d'abattement, une hyperpigmentation, une anorexie, une perte pondérale, des nausées, des douleurs abdominales, de la diarrhée ou de la constipation s'accompagnant d'une hypotension orthostatique, d'étourdissements, voire d'épisodes de syncope. Après le retrait d'un traitement par des glucocorticoïdes, les patients présentent habituellement des symptômes comme une sensation de froid, de la difficulté à se concentrer, des douleurs osseuses et musculaires ou des maux de tête. Les sportifs atteints d'une insuffisance surrénale chronique peuvent subir une baisse de leurs performances, qu'ils pourront toutefois compenser par un programme d'entraînement strict. Les « rages de sel » sont caractéristiques d'une insuffisance surrénale primaire.

La distinction clinique entre les formes d'insuffisance surrénale primaire (complète) et secondaire (partielle) est importante, car la sécrétion de la déhydroépiandrostérone (DHEA), un précurseur surrénalien androgénique, est affectée de façon similaire à la sécrétion des minéralocorticoïdes. En présence d'une atteinte structurale (perte anatomique ou graves lésions) touchant les trois zones de la corticosurrénale, la production hormonale est abolie. Par contre, en présence d'une insuffisance surrénale partielle ou

secondaire (et lors du vieillissement), la sécrétion et les taux sanguins de DHEA peuvent être diminués sans toutefois être complètement supprimés. 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. Certaines données, bien que controversées et non concluantes, révèlent que les femmes souffrant d'insuffisance surrénale primaire et d'insuffisance hypophysaire peuvent éprouver des symptômes nuisant à la qualité de vie (p. ex., une dysfonction sexuelle), qui pourraient être soulagés par la prise de DHEA.

Les présentes informations médicales tiennent compte du diagnostic et du traitement de la maladie chez les femmes présentant une insuffisance surrénale primaire ou une insuffisance hypophysaire traitées par des glucocorticoïdes, pour qui une exemption pour usage thérapeutique de la DHEA pourrait être envisagée. Pour plus de détails relativement à l'insuffisance androgénique, on se reportera au document de lignes directrices à l'intention des médecins intitulé *Insuffisance androgénique / hypogonadisme chez l'homme*.

B. Critères diagnostiques (voir l'annexe)

Le diagnostic de l'insuffisance surrénale 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.

L'anorexie, de même que la fatigue et une sensation de faiblesse anormale, particulièrement lors d'un effort physique, constituent les symptômes prédominants de l'insuffisance surrénale.

Les signes physiques sont souvent subtils chez les personnes atteintes d'insuffisance surrénale chronique. Une hyperpigmentation associée à l'hypersecretion d'ACTH est observée en présence d'une insuffisance surrénale primaire, souvent dans les régions du corps non exposées au soleil, comme les plis de flexion et les aisselles; des taches pigmentaires peuvent également apparaître sur les gencives. De tels signes ne sont toutefois pas présents dans l'insuffisance surrénale secondaire (centrale) en raison de la suppression chronique de la corticotrophine (CRH) et de l'ACTH par les glucocorticoïdes exogènes.

Dans un cas de crise aiguë, le patient présente des signes de déshydratation, d'hypotension, d'hypoglycémie et d'altération de son état mental. S'il affiche un déficit en minéralocorticoïdes, le patient pourrait souffrir d'hypovolémie, d'hypotension et de tachycardie. Une hypotension orthostatique est souvent observée.

Analyses de laboratoire¹

- Hémogramme : lymphocytose et neutropénie relatives, éosinophilie
- Dosage de l'azote uréique sanguin et de la créatinine sérique
- Électrolytes : une hyponatrémie s'accompagnant ou non d'hyperkaliémie est fréquemment observée dans l'insuffisance surrénale primaire, et occasionnellement dans la forme secondaire.
- Glycémie à jeun : présence d'une hypoglycémie, particulièrement chez les enfants ou chez les sportifs pendant ou après l'exercice
- Cortisolémie
Le diagnostic est confirmé si la cortisolémie mesurée entre 8 h et 9 h 30 du matin, après un jeûne d'une nuit (cortisol basal), est inférieure à 3 µg/dL (83 nmol/L). La présence de valeurs en deçà de 18 µg /dL (500 nmol/L) s'associant à une élévation marquée des taux plasmatiques de rénine et d'ACTH est fortement évocatrice d'une insuffisance surrénale primaire et peut commander une évaluation plus poussée au moyen de tests de provocation (cosyntropine, CRH, insuline). L'obtention de valeurs supérieures à 18 µg /dL permet d'écartier la possibilité d'une insuffisance surrénale.

Taux plasmatique de l'adénocorticotrophine (ACTH) : lorsque la cortisolémie est faible, le taux d'ACTH peut être abaissé ou « anormalement » normal dans le cas d'une insuffisance surrénale secondaire ou centrale, ou augmenté en présence d'une insuffisance surrénale primaire.
- Taux plasmatiques de rénine et d'aldostérone : une évaluation est envisagée en association avec une mesure de la tension artérielle (y compris la tension orthostatique), du volume de liquide extravasculaire (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 extravasculaire est caractéristique d'une insuffisance surrénale primaire non traitée.
- Taux de l'hormone 17-hydroxyprogestérone : une élévation marquée (> 242,4 nmol/L; valeur normale : < 8,9 nmol/L) constitue un signe diagnostique de déficit classique en 21-OH ou en 11β-OH. Les valeurs élevées obtenues tôt le matin peuvent servir au dépistage de la forme non classique de la maladie, mais ne permettent pas d'en établir le diagnostic.

¹ Ces données indiquent les valeurs limites des paramètres évalués; elles n'ont pas toutes été démontrées scientifiquement et seront ainsi difficilement applicables dans un contexte clinique où les effets des hormones et de l'exercice pourraient devoir être pris en compte. Ces valeurs seuils peuvent cependant servir de référence chez les sportifs.

Analyses²

Le présent document n'a pas pour objet de fournir une description détaillée de chacun des tests réalisés. Ces analyses doivent être effectuées par un endocrinologue dans un laboratoire reconnu. Tous les résultats doivent être interprétés en fonction du contexte dans lequel ils ont été obtenus.

Test de stimulation à la cosyntropine

Le diagnostic d'insuffisance surrénale est probable si la cortisolémie se situe sous la barre des 18 µg/dL (500 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). 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 surrénale centrale (secondaire).

Test de stimulation à l'hormone de libération de la corticotrophine (CRH)

Ce test est plus efficace que celui utilisant la cosyntropine dans les cas d'insuffisance surrénale 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 métyrapone

Ce sont les analyses de référence qui servent à établir l'intégrité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, notamment lorsque la possibilité d'une insuffisance secondaire doit être écartée avec certitude.

Dosage des anticorps

Dans les cas avérés, la présence d'anticorps antisurrénaux pourrait permettre de confirmer l'existence d'un trouble auto-immune. Cette analyse peut se révéler utile pour l'établissement du diagnostic étiologique lorsque la cortisolémie est basse et que le taux d'ACTH est élevé. Bien que des résultats négatifs ne permettent pas d'exclure la présence d'une adrénalite auto-immune, ceux-ci peuvent s'avérer pertinents pour exclure d'autres causes, comme la tuberculose, l'hémorragie surrénale ou l'adrénoleucodystrophie.

Études d'imagerie

Une tomodensitométrie (TDM) ou un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) de l'abdomen peut permettre de repérer une hémorragie, une calcification ou une infiltration surrénale. En présence d'une insuffisance surrénale secondaire, une TDM ou un examen d'IRM du crâne pourrait par ailleurs révéler une détérioration de l'hypophyse ou une masse dans cette glande.

² Ces données indiquent les valeurs limites des paramètres évalués; elles n'ont pas toutes été démontrées scientifiquement et seront ainsi difficilement applicables dans un contexte clinique où les effets des hormones et de l'exercice pourraient devoir être pris en compte. Ces valeurs seuils peuvent cependant servir de référence chez les sportifs.

C. Informations médicales pertinentes

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. Des analyses génétiques peuvent permettre de confirmer l'origine congénitale de la maladie.

3. Pratique thérapeutique de référence

La prise en charge de l'insuffisance surrénale 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.

En présence d'une situation d'urgence et d'une suspicion clinique suffisante de crise aiguë, il importe d'amorcer le traitement immédiatement après le prélèvement d'échantillons sanguins, sans attendre les résultats définitifs des analyses de laboratoire ou la consultation d'un endocrinologue. On envisagera une telle démarche lors de toute demande d'AUT rétroactive pour un traitement d'urgence.

En cas de crise aiguë, on verra également à traiter le trouble sous-jacent ayant déclenché la crise.

Les sportifs qui présentent une insuffisance surrénale attribuable à l'interruption d'un traitement par des glucocorticoïdes peuvent devoir procéder à une réduction progressive et prudente de la dose sur plusieurs semaines ou mois pour stabiliser leur état jusqu'à la disparition de leurs symptômes. La durée du traitement dépendra de la durée de l'exposition initiale; dans de rares cas, elle pourrait se compter en années.

A. Nom des substances interdites

Glucocorticoïdes

- Hydrocortisone : médicament de prédilection en traitement d'urgence et chez l'enfant (effets moindres sur la croissance); efficaces pour réguler la production d'androgènes (à des doses plus élevées que les doses physiologiques); posologie facile à ajuster; activité minéralocorticoïde.
- Prednisone : chez l'adulte; substance inactive devant être métabolisée en prednisolone, son métabolite actif; la transformation peut être compromise par la présence d'une maladie du foie.
- Prednisolone, méthylprednisolone : chez l'adulte.
- Dexaméthasone : solution de rechange à l'hydrocortisone afin d'éviter toute interférence avec les dosages de contrôle effectués.

Remarque : la fludrocortisone, un minéralocorticoïde, est non interdite et utilisée dans le cadre d'un traitement de substitution surrénalienne dans l'insuffisance surrénale primaire (non dans l'insuffisance secondaire), lequel serait requis en raison d'une perte de sel et d'une déplétion volumique. Ce traitement n'est généralement pas nécessaire, sauf si un glucocorticoïde exerçant une faible activité minéralocorticoïde (p. ex., dexaméthasone) est utilisé.

DHEA

Bien que les données scientifiques à ce sujet demeurent controversées et non concluantes, le recours à la DHEA pourrait être indiqué chez les femmes atteintes d'insuffisance surrénale primaire uniquement.

Androgènes

La testostérone n'est pas indiquée dans le traitement des sportives souffrant d'insuffisance surrénale.

L'emploi des **gestagènes** exerçant une forte activité androgénique (p. ex., médroxyprogestérone) est à éviter.

B. Voies d'administration

Glucocorticoïdes :

- Voie intraveineuse; en traitement d'urgence;
- Voie orale; pour le traitement permanent des patients dont l'état est stabilisé et en traitement prolongé dans les atteintes chroniques;
- Voie intramusculaire; p. ex., en traitement d'urgence avant l'hospitalisation du patient en crise aiguë ou avant une intervention chirurgicale.

DHEA :

- Voie orale

C. Posologie

Même s'ils ne pourront reproduire exactement la sécrétion hormonale physiologique, les glucocorticoïdes à prise orale doivent être administrés tous les jours, en deux doses fractionnées, soit une première le matin et une deuxième en fin d'après-midi.

À la suite d'un traitement d'urgence, on devra réduire progressivement les doses de glucocorticoïdes administrés par voie intraveineuse et interrompre ce traitement une fois les symptômes disparus, selon l'origine de la crise. On instaurera par la suite un traitement d'entretien par des glucocorticoïdes et des minéralocorticoïdes en substitution (dans les cas d'insuffisance surrénale primaire seulement) par voie orale. Le sportif devrait recevoir la plus faible dose de glucocorticoïdes permettant d'éviter l'apparition de symptômes d'insuffisance surrénale et d'effets indésirables liés à une utilisation excessive de ces médicaments.

Tout juste avant une chirurgie, le patient aura besoin de doses très élevées de glucocorticoïdes (trois fois la dose normale) pour contrer le stress chirurgical subi; des doses supplémentaires devront également lui être administrées pendant l'intervention.

Lorsque la présence d'un déficit en DHEA est établie avec certitude chez une femme atteinte d'insuffisance surrénale primaire, une supplémentation en DHEA peut lui être administrée jusqu'à une dose maximale de 25 mg par jour. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose d'après les taux sériques de testostérone et de DHEA déterminés par spectrométrie de masse (plutôt que par immunodosage).

D. Durée recommandée du traitement

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

On doit aviser les patients 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.

L'insuffisance surrénale secondaire à l'utilisation de glucocorticoïdes par voie orale (ou locale) peut durer plusieurs semaines ou mois, voire des années, selon la dose administrée et la durée de l'exposition initiale au médicament. Les patients atteints doivent être soumis à un traitement de substitution (hydrocortisone) comportant des évaluations périodiques de la cortisolémie basale et, idéalement, des taux d'ACTH et de la numération lymphocytaire relative (voir l'annexe). La numération lymphocytaire relative témoigne de l'activité des glucocorticoïdes à long terme.

Le taux de sulfate de déhydroépiandrostérone (DHEA-S) sérique (sauf dans l'HCS) est un indicateur plus sensible que la cortisolémie. Comme il est diminué par le traitement de substitution physiologique par des glucocorticoïdes, il ne permet pas d'attester d'un fonctionnement normal des glandes surrénales. Pour cette raison, la mesure du DHEA-S sérique est laissée à la discrétion de l'endocrinologue consultant.

Si l'on évalue uniquement la cortisolémie pour surveiller le rétablissement d'une insuffisance surrénale secondaire, l'administration quotidienne régulière d'hydrocortisone ne sera plus requise à partir du moment où le taux matinal de cortisol sera $\geq 10 \mu\text{g/dL}$ (270 nmol/L) 24 heures après l'administration de la dernière dose d'hydrocortisone, sauf peut-être en période de stress physique intense (p. ex., une intervention chirurgicale).

La mesure des taux sériques d'ACTH et de DHEA-S (sauf dans l'HCS) de même que la réalisation de tests de stimulation à la cosyntropine/CRH

peuvent permettre d'évaluer la nécessité de recourir à un traitement en période de stress. Mentionnons toutefois que le test de stimulation à la cosyntropine n'est pas suffisamment sensible dans l'insuffisance surrénale secondaire de courte durée. Lorsque les résultats pour l'ensemble des paramètres (test à la cosyntropine de 60 minutes = cortisolémie $\geq 18 \mu\text{g/dL}$ [500 nmol/L]) et pour la fonction hypothalamo-hypophyso-surrénalienne sont normaux, une supplémentation en stéroïdes *n'est plus requise en période en stress*. Dans le cas contraire, on devra poursuivre la prise de glucocorticoïdes *en période de stress* et refaire toutes les analyses à intervalles réguliers, jusqu'à ce que les résultats soient normaux.

Lorsque la cortisolémie mesurée tôt le matin est $< 10 \mu\text{g/dL}$ (270 nmol/L), on doit maintenir le traitement par l'hydrocortisone et réévaluer la cortisolémie après quatre semaines. La supplémentation doit être poursuivie en période de stress. Après normalisation de la cortisolémie matinale, on se conformera à la procédure décrite précédemment.

4. Traitements de remplacement non interdits

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

En situation d'urgence, il pourrait être nécessaire de compléter le traitement par l'administration de solutions intraveineuses, notamment des solutions saline-dextrose et d'autres combinaisons.

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

L'insuffisance surrénale, 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 surrénale 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 surrénale 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, un spécialiste devra assurer une surveillance étroite du traitement, soit au moins une fois par année chez les patients dont la maladie est stable et plus fréquemment (au moins tous les mois) dans les cas instables ou aigus. Ce schéma peut s'appliquer aux sportifs présentant une insuffisance surrénale secondaire à l'utilisation de glucocorticoïdes.

Chez les sportives atteintes d'une insuffisance surrénale avérée à qui on autorise l'utilisation de suppléments de DHEA, un premier profil stéroïdien doit être établi avant l'amorce du traitement au moyen de méthodes de spectrométrie de masse validées³; les résultats doivent être documentés dans le système ADAMS. Le

profil stéroïdien devra être mis à jour à intervalles réguliers et défini par l'organisation antidopage ayant accordé l'AUT afin de s'assurer que les taux sériques de testostérone et de DHEA demeurent dans les valeurs normales déterminées pour la sportive durant la supplémentation. On se référera aux critères de laboratoire utilisés pour surveiller les taux sériques de testostérone et de DHEA des sportives chez qui la supplémentation a été autorisée pour compenser un déficit en DHEA confirmé.

7. Validité de l'AUT et processus de révision recommandé

La validité d'une AUT accordée à un sportif atteint d'insuffisance surrénale primaire ou d'une maladie de l'hypophyse, ou devant subir une intervention chirurgicale, devra être de dix (10) ans. 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 surrénale primaire.

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.

Dans le traitement de l'insuffisance surrénale attribuable à un sevrage de glucocorticoïdes, une AUT pourra être accordée 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, une nouvelle AUT

³ L'immunodosage de la testostérone par méthode directe (sans extraction) utilisé par la plupart des laboratoires est trop imprécis pour assurer la surveillance du taux de testostérone sérique durant un traitement de substitution physiologique par la DHEA.

ne sera accordée qu'après évaluation clinique et biologique du besoin de poursuivre le traitement en raison de la persistance de l'insuffisance surrénale.

On se reportera ici à l'article 4.1 du *Standard international pour l'autorisation d'usage à des fins thérapeutiques* (SIAUT) stipulant qu'une AUT ne doit pas être accordée si la nécessité d'utiliser la substance ou méthode autrement interdite est une conséquence partielle ou totale de l'utilisation antérieure sans une AUT, d'une substance ou méthode de la *Liste des interdictions* qui était alors interdite.

Les exigences relatives à la surveillance de la supplémentation en DHEA sont décrites à la section 6 du présent document.

8. Précautions adéquates

- L'insuffisance surrénale étant potentiellement mortelle, tout report dans le traitement d'une exacerbation aiguë est injustifié. Dans le cas d'une suspicion clinique d'une insuffisance surrénale, toutes causes confondues, l'amorce d'un traitement par des glucocorticoïdes doit toujours prévaloir sur la poursuite d'investigations complémentaires.
- Lors de l'utilisation d'un traitement de substitution approprié, aucune restriction d'activité physique n'est imposée à la personne par ailleurs en bonne santé.
- Chez le groupe restreint de sportives atteintes d'une insuffisance surrénale avérée chez qui une supplémentation en DHEA est envisagée, 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.

9. Références

Alkatib AA, Cosma M, Elamin MB, Erickson D, Swiglo BA, Erwin PJ, Montori VM (2009)

A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of DHEA treatment effects on quality of life in women with adrenal insufficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 94: 3676-3681.

Arlt W et al (1999)

Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *New England Medical Journal*. Sep 30; 341 (14): 1013-20.

Arlt W, Allolio B (2003)

Adrenal insufficiency. *Lancet*. 361 (9372): 1881-93.

Crowley RK, Argese N, Tomlinson JW, Stewart PM (2014)

Central hypoadrenalism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Nov; 99 (11): 4027-36.

Guinot M, Duclos M, Idres N, Souberbielle JC, Megret A, Bouc Y (2007)

Value of basal serum cortisol to detect corticosteroid-induced adrenal insufficiency in elite cyclists. *European Journal of Applied Physiology* 99: 205-216.

Gurnell EM, Hunt PJ, Curran SE, Conway CL, Pullenayegum EM, Huppert A, Compston JE, Herbert J, Chatterjee VK (2008)

Long-term DHEA Replacement in Primary Adrenal Insufficiency: A randomised, controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 93 (2): 400-409.

Hahner S, Allolio B (2005)

Management of adrenal insufficiency in different clinical settings. *Expert opinions in Pharmacotherapy*. 6 (14): 2407-17.

Johannsson G, Falorni A, Skrtic S, Lennernäs H, Quinkler M, Monson JP, Stewart PM (2015)

Adrenal insufficiency: review of clinical outcomes with current glucocorticoid replacement therapy. *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 82 (1): 2-11.

McRobb L, Handelsman DJ, Kazlauskas R, Wilkinson S, McLeod MD, Heather AK (2008)

Structure-activity relationships of synthetic progestins in a yeast-based in vitro androgen bioassay. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 110: 39-47.

Merke DP, Bornstein SR (2005)

Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. Jun 18-24; 365 (9477): 2125-2136.

Montalvan B, Duclos M (2008)

Why glucocorticoids ought to be kept on WADA's list of banned products. *British Journal of Sports Medicine*. Online publication 6 Oct.

Quinkler M, Oelkers W, Remde H, Allolio (2015)

Mineralocorticoid substitution and monitoring in primary adrenal insufficiency. *Best Practice Research Clinical Endocrinology Metabolism*: 29 (1): 17-24.

Salvatori R (2005)

Adrenal insufficiency. *Journal of the American Medical Association*. Nov 16; 294 (19): 2481-2488.

Skouby OS Al-Azzawi F, Barlow D, Calaf-Alsina Erdogan Ertüngealp J, Gompel A, Graziottin A, Hudita D, Pines A, Rozenberg S, Samsioe G, Stevenson JC; European Menopause and Andropause Society (2005)

Climacteric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas* 51: 8-14.

Ten S, New M, Maclaren N (2001)

Clinical Review 130 – Addison's Disease 2001. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 86 (7): 2909-2922.

Weise M Drinkard B, Mehlinger SL, Holzer SM, Eisenhofer G, Charmandari E, Chrousos GP, Merke DP (2004)

Stress Dose of Hydrocortisone is not beneficial in patients with classic congenital adrenal hyperplasia undergoing short-term, high-intensity exercise. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 89 (8): 3679-3684.

Wierman ME, Arlt W, Basson R, Davis SR, Miller KK, Murad MH, Rosner W, Santoro N (2014)

Androgen therapy in women: a reappraisal: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 99: 3489-3510.

Willenberg HS, Bornstein SR, Chrousos GP (2007)

Adrenal Insufficiency. In: Fink G (Ed.): *Encyclopedia of Stress*. Academic Press, Oxford 2007, Vol. 1. 47-51.

Annexe : algorithme diagnostique chez le patient/sportif atteint d'insuffisance surrénale

