

Insuffisance surrénale

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).

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 surrénale chronique

a. Insuffisance surrénale chronique primaire

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 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), avec perte de sel ou virilisation simple, ou non classique (plus tard durant l'enfance jusqu'au début de l'âge adulte)^{2,3,4,5}.

Lorsqu'elle est acquise, l'insuffisance surrénale primaire se manifeste le plus souvent par une insuffisance surrénale idiopathique attribuable à une destruction auto-immune des cellules du cortex surrénalien (maladie d'Addison)⁶. À une moindre fréquence, certains types d'infections (mycobactérienne, bactérienne, virale et fongique) ou une hémorragie 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 surrénale⁶.

b. Insuffisance surrénale chronique secondaire

Dans cette forme de la maladie également appelée *insuffisance surrénale* « centrale » ou « partielle », la zone corticale (zone fasciculée) des surrénales demeure intacte, mais fonctionnellement inhibée par une réduction de la synthèse de l'adénocorticotrophine (ACTH) d'origine hypophysaire⁷.

L'insuffisance surrénale secondaire est généralement iatrogène, imputable à une suppression de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien par l'utilisation de glucocorticoïdes exogènes⁷. 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 sanguine⁸. Le traitement local d'une affection musculosquelettique 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. L'insuffisance surrénale 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 traitement⁷.

Certains médicaments (p. ex., les antifongiques azolés, comme le kétoconazole, le miconazole, le fluconazole et l'itraconazole) peuvent aussi inhiber la stéroïdogénèse surrénalienne et entraîner une insuffisance surrénale.

Insuffisance surrénale aiguë (crise d'insuffisance surrénale)

En l'absence d'un diagnostic antérieur d'insuffisance surrénale, la crise pourrait être la première présentation clinique de la maladie. De façon générale, cette forme aiguë se caractérise par la manifestation d'une insuffisance surrénale primaire complète pouvant constituer une situation d'urgence potentiellement mortelle. La crise aiguë (ou exacerbation) survient rarement chez les patients atteints d'une insuffisance surrénale secondaire. Cette aggravation soudaine de la maladie est cependant observée en présence d'une carence aiguë en cortisol attribuable à un infarctus de l'hypophyse ou lors d'un arrêt brusque de l'utilisation de glucocorticoïdes. Les mesures à prendre pour établir la cause de la crise d'insuffisance surrénale ne doivent toutefois pas retarder la mise en route du traitement⁷.

1. Diagnostic

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 important d'établir si l'on est en présence d'une insuffisance surrénale primaire ou secondaire.

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.

Insuffisance surrénale aiguë (crise d'insuffisance surrénale)

Dans le cas d'une crise aiguë, 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 pronostic⁶. Outre la présence de plusieurs symptômes non spécifiques, l'état de choc constitue la caractéristique

dominante de la crise d'insuffisance surrénale. Le patient devient gravement malade; il peut présenter une déshydratation, une hypotension, une hypoglycémie et une altération de son état mental.

Insuffisance surrénale chronique

Les signes physiques sont souvent subtils chez les personnes atteintes d'insuffisance surrénale chronique.

L'insuffisance surrénale chronique primaire 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 syncope⁶. Les « rages de sel » sont caractéristiques d'une insuffisance surrénale primaire.

On note l'absence d'hyperpigmentation dans l'insuffisance surrénale chronique secondaire à l'utilisation de glucocorticoïdes exogènes en raison de la suppression chronique de l'hormone de libération de la corticotrophine (CRH) et de l'ACTH⁷. La déshydratation et l'hyperkaliémie sont également absentes du tableau clinique⁷. Des symptômes digestifs et une hypotension peuvent survenir, mais sont généralement peu importants. Les patients peuvent présenter 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, laquelle pourrait cependant être attribuable à un surentraînement.

Dans les cas d'origine congénitale, les nouveau-nés de sexe féminin atteints d'un déficit en 21-OH de forme classique (insuffisance surrénale primaire) peuvent présenter une ambiguïté et une virilisation des organes génitaux¹. 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)^{1,4,5}. 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 évolue généralement de façon asymptomatique¹.

Distinction entre les formes d'insuffisance surrénale primaire et secondaire

La distinction clinique entre les formes d'insuffisance surrénale primaire et secondaire 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 qui s'observe dans la forme primaire, on note un déficit complet de la production de DHEA et de minéralocorticoïdes. Par contre, en présence d'une insuffisance surrénale secondaire (et lors du vieillissement), la sécrétion de DHEA et de minéralocorticoïdes de même que 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 leur qualité de vie (p. ex., une dysfonction sexuelle), qui pourraient être soulagés par la prise de DHEA⁹.

L'octroi d'une *AUT* pour la DHEA ne devrait être envisagé que chez les femmes atteintes d'une insuffisance surrénale primaire qui présentent une perturbation marquée de leur humeur ou de leur sensation de bien-être malgré un traitement de substitution optimal par des glucocorticoïdes.

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^{6,7}.

Analyses de laboratoire¹

- **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 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 généralement d'écartier la possibilité d'une insuffisance surrénale.
- **Taux plasmatique d'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 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.

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.

Analyses^b

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. Le test choisi de même que ses résultats doivent être interprétés en fonction du contexte clinique particulier.

Test à la cosyntropine (également appelé *test de stimulation à la corticotropine*)^{1,5,6}

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). La mesure du taux plasmatique d'ACTH permet d'établir si l'on est en présence d'une insuffisance surrénale primaire ou secondaire. Une élévation des taux d'ACTH est évocatrice d'une insuffisance surrénale 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 surrénale secondaire.

Test de stimulation à la 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 métyrapone⁷

Ce sont les analyses de référence qui servent à établir l'intégrité de l'axe hypothalamo-hypophysio-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 antisurréaliens pourrait permettre de confirmer l'existence d'un trouble auto-immun. 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 déceler 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.

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

d. **Probabilité que l'état pathologique soit attribuable à une utilisation antérieure d'une substance interdite**

L'insuffisance surrénale peut être secondaire à l'utilisation de glucocorticoïdes par voie intra-articulaire, topique, oculaire, rectale, inhalée (toutes autorisées) ou générale (interdite en compétition)⁷. La durée de cet état peut être très variable, selon la dose administrée et la durée de l'exposition initiale. De plus, la réponse au traitement par les glucocorticoïdes varie considérablement d'une personne à l'autre⁷. Une insuffisance surrénale démontrée par une faible cortisolémie basale a été signalée chez des cyclistes d'élite faisant fréquemment usage de glucocorticoïdes⁸.

Pour évaluer la question, il est essentiel d'établir la dose de même que la fréquence, la durée et la voie d'administration de ces médicaments ainsi que l'existence de toute AUT accordée antérieurement à un sportif présentant une insuffisance surrénale secondaire.

2. 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^{6,7}.

En présence d'une situation d'urgence et d'une suspicion clinique suffisante de crise d'insuffisance surrénale, 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 d'insuffisance surrénale, on verra également à traiter le trouble sous-jacent ayant déclenché la crise.

Les sportifs qui présentent une insuffisance surrénale 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**

Glucocorticoïdes^{5,6,7}

- Hydrocortisone : médicament de prédilection en traitement d'urgence; efficace pour réguler la production d'androgènes (à des doses plus élevées que les doses physiologiques); posologie facile à ajuster; activité minéralocorticoïde.
- Prednisone : substance inactive devant être métabolisée en prednisolone, son métabolite actif; la transformation peut être compromise par la présence d'une maladie du foie.
- Prednisolone, méthyprednisolone.
- Dexaméthasone : solution de rechange à l'hydrocortisone afin d'éviter toute interférence avec les dosages de contrôle effectués; la sûreté d'emploi de cette substance est cependant réduite lors de son administration en monothérapie étant donné son absence d'activité minéralocorticoïde.

Minéralocorticoïdes^{3,5,6,10}

La fludrocortisone 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^{9,11,12}, le recours à la DHEA pourrait être indiqué chez certaines femmes atteintes d'insuffisance surrénale primaire uniquement.

Androgènes

La testostérone n'est pas indiquée dans le traitement des sportives souffrant de l'une ou l'autre forme d'insuffisance surrénale.

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 d'insuffisance surrénale 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^{2,5}.

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^{4,5,6}.

Lorsque la présence de symptômes d'un déficit en DHEA nuisant à la qualité de vie est établie avec certitude chez une femme atteinte d'insuffisance surrénale primaire qui reçoit déjà une glucocorticothérapie optimale, une supplémentation en DHEA peut lui être administrée jusqu'à une dose maximale de 25 mg par jour, à titre d'essai⁶. 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).

3. Traitements de remplacement non interdits

Dans les cas d'insuffisance surrénale primaire avérés, il n'existe actuellement aucun traitement de remplacement autorisé pouvant se substituer aux substances autrement interdites¹³.

4. 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^{5,6,7}. 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.

5. 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 validées^c; 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 reportera 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.

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

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^{4,14}.

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

^c 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.

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* 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 interdite est la conséquence d'une utilisation antérieure d'une substance interdite à des fins non thérapeutiques.

Les exigences relatives à la surveillance de la supplémentation en DHEA sont décrites à la section 5 du présent document.

7. Précautions adéquates

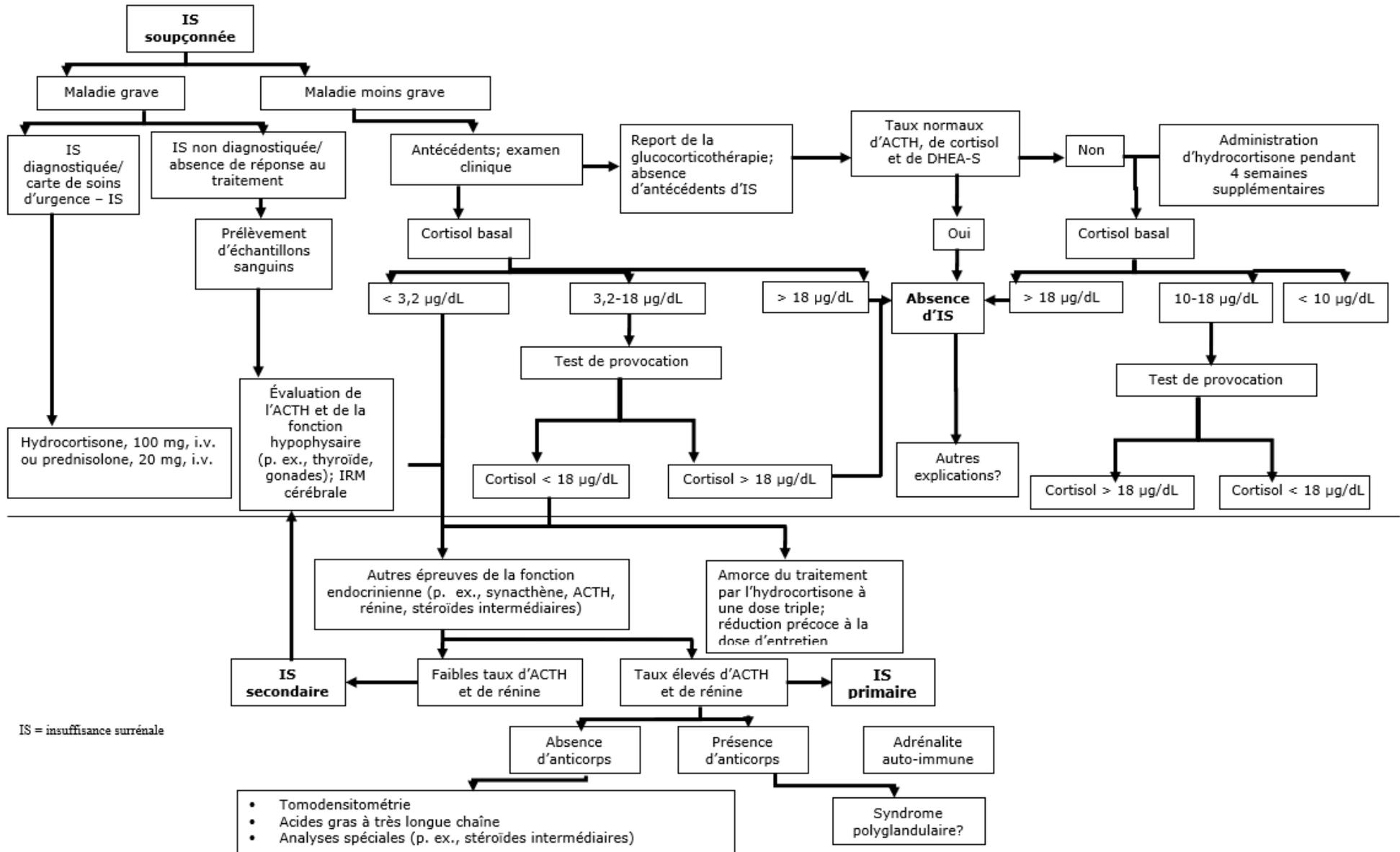
- L'insuffisance surrénale étant potentiellement mortelle, tout report dans le traitement d'une exacerbation aiguë est injustifié. Dans le cas d'une suspicion clinique d'une insuffisance surrénale, toutes causes confondues, l'amorce d'un traitement par des glucocorticoïdes doit toujours prévaloir sur 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.
- Pour 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.

8. Références

1. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2017 May 30. pii: S0140-6736(17)31431-9.
2. 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*. 2017 Apr;176(4):R167-R181.
3. Auchus RJ, Arlt W. Approach to the patient: the adult with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jul;98(7):2645-55.
4. 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.
5. New M, Yau M, Lekarev O, Lin-Su K, Parsa A, Pina C, Yuen T, Khattab A. Congenital Adrenal Hyperplasia. 2017 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): MDTText.com, Inc.; 2000. Accessible à l'adresse : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278953/>
6. 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.
7. Crowley RK, Argese N, Tomlinson JW, Stewart PM. Central hypoadrenalism. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2014 Nov;99(11):4027-36.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

13. 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)*. 2015 Jan;82(1):2-11.
14. 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.

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



IS = insuffisance surrénale