LES EFFETS ENDOCRINIENS DES OPIOÏDES : DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE ET DE L'HYPOGONADISME CHEZ L'HOMME ET LA FEMME

Fabienne Langlois, MD

Endocrinologue, CIUSSE-CHUS

Professeure adjointe, Faculté de médecine Univ. Sherbrooke

Divulgation de conflits d’intérêt potentiels

- Je n’ai aucun conflit d’intérêt en lien avec l’activité

Objectifs

- Dépister judicieusement l'insuffisance surrénalienne et l'hypogonadisme chez les utilisateurs chroniques d'opioïdes
  - Qui et pourquoi?
- Procéder à l'investigation de l'insuffisance surrénalienne et de l'hypogonadisme
  - Comment?
- Prendre en charge un patient avec un déficit en cortisol et/ou en hormones sexuelles
  - Traitement et suivi

Opiacés et effets endocriniens

- Les opioïdes ont des effets assez constants et profonds sur la fonction hypophysaire
- L'administration chronique d'opioïdes / dépendance aux narcotiques peut affecter toutes les fonctions hypophysaires, principalement
  - Insuffisance surrénalienne centrale
  - Hypogonadisme central

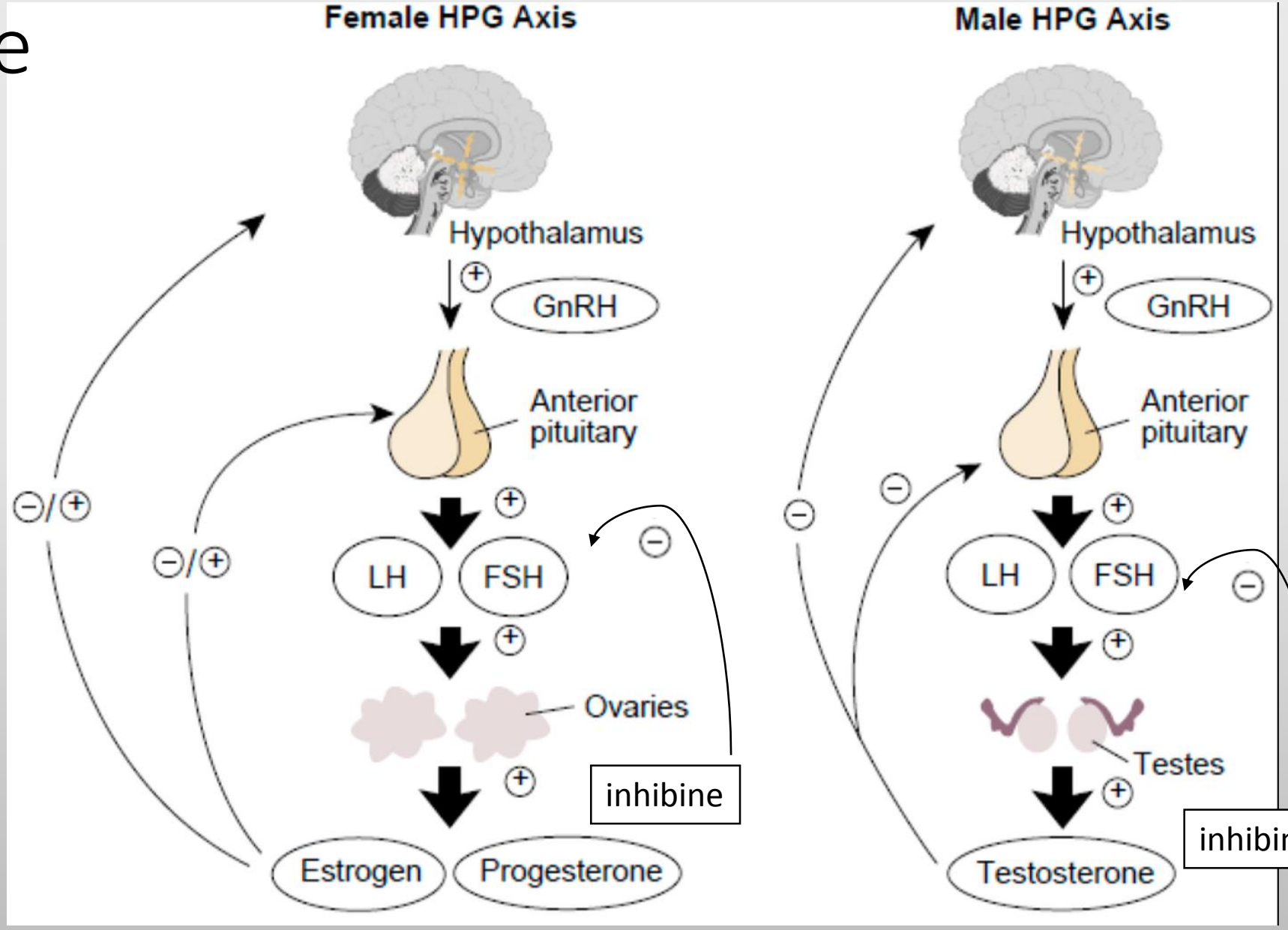
Effets endocriniens des opioïdes

- Généralités:
  - Suppression axe : voie intrathécale > transdermique ou orale
  - Effets généralement moindre avec buprénorphine *vs* méthadone
  - Effet dose dépendant
  - Effet pire si molécule longue *vs* courte action
  - Effet réversible si diminution/cessation doses

Effets endocriniens attribuables aux opioïdes

Glande cible	Récepteurs impliqués	Effet aigus	Effets chroniques
Surrénale	μ, δ, κ	↓ ACTH	↓ CRH, ↓ ACTH ↓ cortisol, ↓ DHEA-S
Thyroïde	μ	↑ TSH	Probablement ↓ TSH Effets sur T3/T4 ?
Hormone de croissance	?	↑ GH	? ↓ GH ? ↓ IGF-1
Prolactine	ε	↑ prolactine	↓ dopamine ↑ prolactine
Gonades	κ ou ε	↓ GnRH, ↓ LH ↓ estradiol et progestérone (F) ↓ testostérone (H)	↓ GnRH, ↓ LH ↓ estradiol et progestérone (F) ↓ testostérone (H)
Vasopressine ou ADH	?	↑ ADH	↓ ADH (diabète insipide)

Axe gonadique



Kong et al. *Int. J. Mol. Sci.* **2014**, *15*(11), 21253-21269

Hypogonadisme

- Hypogonadisme documenté chez 21-86% des utilisateurs d'opioïdes
  - Différentes populations étudiées, doses, voie et durée administration…
  - Les plus hauts taux se retrouvent chez les pts recevant opioïdes par voie intrathécale
- Beaucoup plus de données sur l'hypogonadisme mâle…
  - Testostérone 43% plus basse chez utilisateurs méthadone vs heroïne ou contrôles (Cicero 1975)
  - 50% femme traitées par opioïdes pour dlr chronique avaient de l'aménorrhée (2x plus que dans le groupe avec autre analgésie) (Daniell HW 2008)
    - Niveaux de LH et estradiol aussi plus bas

Opiacés et gonades

- Effet suppression en qq heures:
  - ↓ LH et ↓ Testostérone en 4-6 h post héroïne iv (Hemmings 1982)
  - ↓ Testostérone en 4 h à +/- 36 h post ingestion acetylmethadol (Mendelson 1976)
- Les hommes traités avec de la morphine, ont une ↓ fréquence des pics de LH – normalisée par la coadministration de naloxone

  (Veldhuis 1984)
- Effet dose-dépendant
  - Méthadone 80-150 mg entraîne hypogonadisme mâle mais niveaux testostérone idem aux contrôles à dose 10-60 mg par jour

    (Mendelson, J Pharmacol Exp Ther 1975)

Mécanisme hypogonadisme

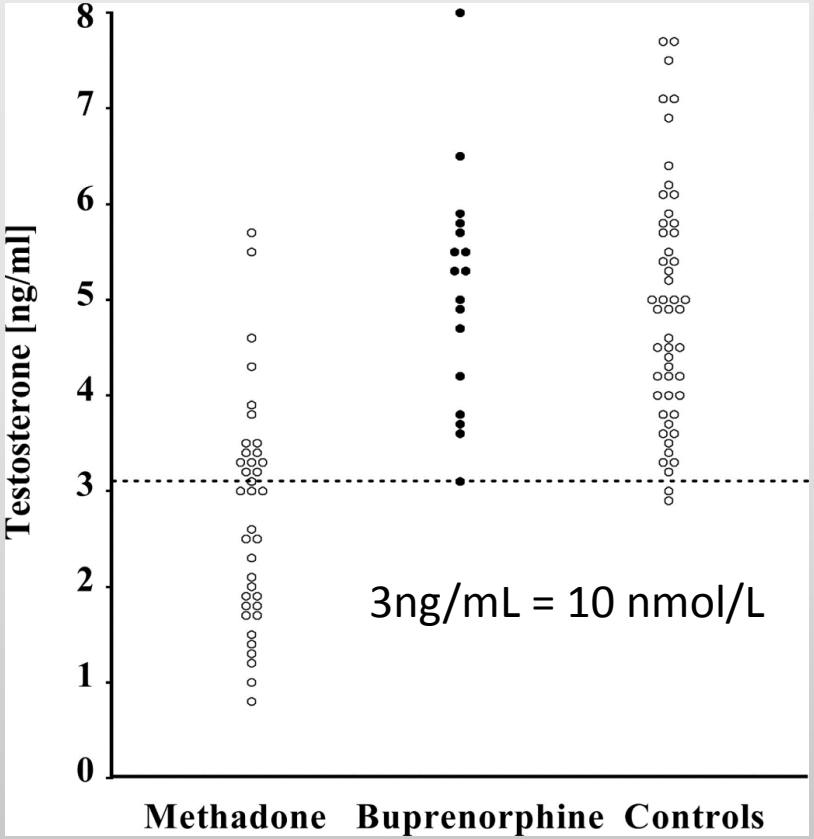
- Effet hypothalamique principal
  - Inhibition de la sécrétion GnRH
- Effet hypophysaire
  - Effet sur LH >> FSH
  - Inhibition de la sécrétion de LH médiée par les récepteurs mu
  - Inhibition de la sécrétion LH-FSH par récepteurs kappa
  - Hyperprolactinémie 2nd opioïdes
- Effet direct au niveau gonadique probable

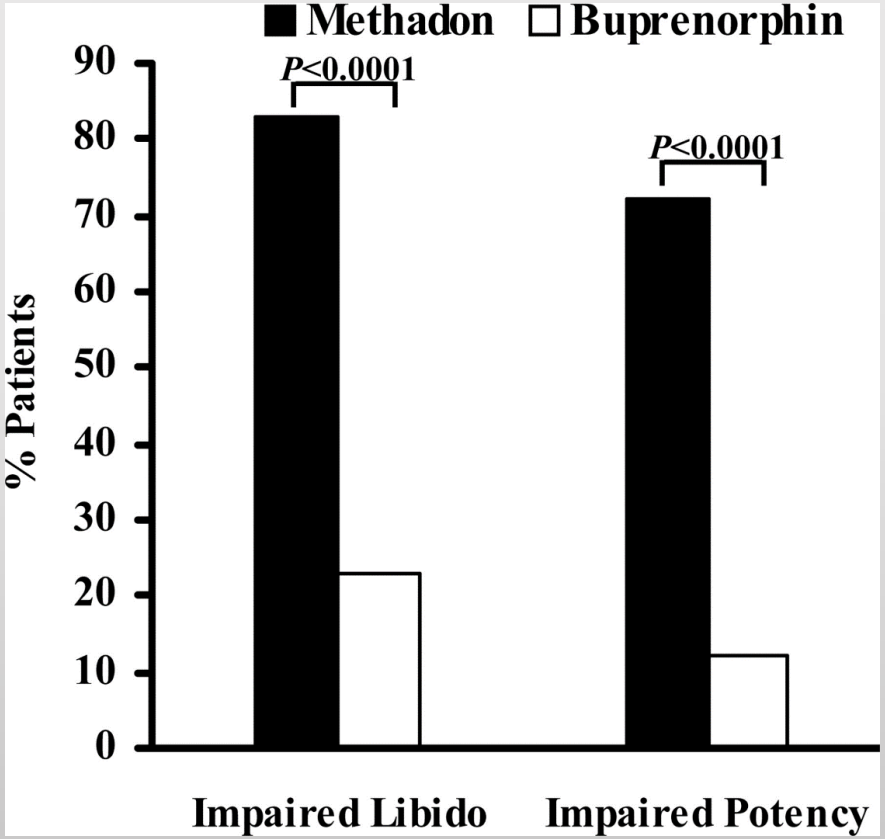
Effet methadone *vs* buprenorphine

Hommes, âge moyen 35-37 ans

Dose moyenne :
Buprénorphine dose 11 (8-20mg/jr)
Méthadone 88mg (60-120mg/jr)

Groupes comparables pour durée dépendance, statut médical, médications concomitantes, dépression, …





Bliesener, J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(1):203-206.

Manifestations cliniques

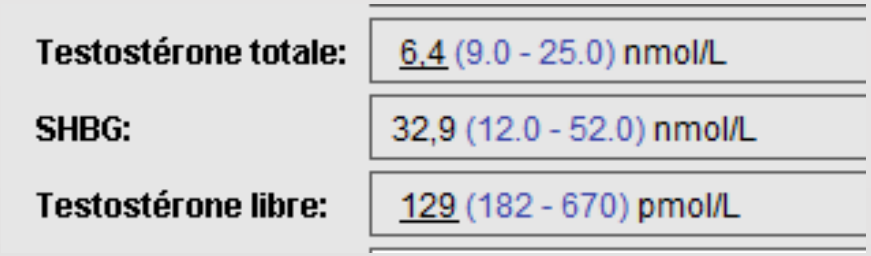
- Qui dépister = si symptômes +
  - Chez l'homme:
    - Altération fonction sexuelle: baisse libido, dysfn érectile, absence érection matinale
      - Le plus spécifique
    - Diminution énergie, motivation
    - Diminution masse musculaire et capacité effort
  - Chez la femme:
    - Oligo-aménorrhée
    - Infertilité
    - Sécheresse vaginale
    - Pas de bouffées de chaleur

Diagnostic de l'hypogonadisme chez H

- Chez l'homme:
  - Dosage de testostérone totale et libre (ou biodisponible)
    - Le matin < 9-10h vu pic matinal
    - À jeun
    - Hors épisode aigu
    - Faire > 2 dosages à intervalle de > 1mois
      - ** car beaucoup de variabilité inter et intra individuelle
    - Interpréter normales en fonction de l'âge
- Valeur de testostérone libre beaucoup plus fiable
  - Tient compte de la SHBG (sex hormone binding globulin) influencée par différents paramètres (↑ avec l'âge, ↓ par obésité, …)
  - Fraction libre = non-liée à SHBG = active

Valeurs normales testostérone sérique

- Valeurs normales de testostérone
  - Mid-supérieur normal à 20 ans
  - Mid-inférieur normal à 60 ans
- Chez l'homme, la testostérone demeure toujours dans les limites normales même à un âge avancé



Testostérone totale:	6,4 (9.0 - 25.0) nmol/L
SHBG:	32,9 (12.0 - 52.0) nmol/L
Testostérone libre:	129 (182 - 670) pmol/L

- En général : testostérone totale < 9-10 nmol/L est anormal

Référence: Harmonized Reference Ranges for Circulating Testosterone Levels in Men of Four Cohort Studies in the United States and Europe
J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(4):1161-1173.

Diagnostic de l'hypogonadisme chez H

- Diagnostic = Chez un patient symptomatique *avec*
  Testostérone totale ou libre ↓ pour l'âge à ≥ 2 reprises
- Compléter bilan avec
  - LH, FSH
  - Ferritine et % sat fer pour hémochromatose
- Si LH-FSH normal ou bas:
  - Bilan hypophysaire incluant prolactine
  - Considérer IRM si âge < 50 ans ou si Testo totale < 5 nmol/L ou si atteinte autre axe
- Si LH-FSH ↑ : référence urologie

Diagnostic différentiel hypogonadisme

Hypogonadisme hypogonadotrophe acquis

- Adénome hypophysaire : prolactinome ou adénome non-sécrétant
- Autres tumeurs sellaires: craniopharyngiomes, germinome, méningiome, …
- Maladies infiltratives: hémochromatose, sarcoïdose, histiocytose X
- Post-trauma cerebral (avec commotion)
- Post-chirurgie ou radiothérapie hypophysaire
- Apoplexie hypophysaire

Hypogonadisme hypogonadotrophe fonctionnel

- Exercice
- Diète restrictive sévère, anorexie nerveuse
- Usage stéroïdes anabolisants
- Prise glucocorticoïdes exogènes
- Opioïdes
- Maladie aiguë

Formulations de testostérone

	voie	Coût par mois Non-remb RAMQ	Doses	Note
Androgel ou Testim	Gel	65$/2.5g 51$/2.5g	2.5 à 10g die	Risque de transfert peau à peau Testim très parfumé Préférable chez patient âgé
Androderm	Patch	59$/2.5mg	2.5mg à 10mg die	Irritation cutanée >25% cas
Andriol	Oral	56$/80mg	40 à 80mg bid	Très pauvre biodisponibilité Difficile à monitorer Prendre avec repas gras
Delatestryl 200mg/cc ou Depo-Testosterone 100mg/cc	SC IM	4.80$/200mg	SC: 40 à 100mg /sem IM: 150 à 400 mg /mois	Plus efficace chez patient jeune SC : auto-injection possible, à intervalle plus rapproché q 1-2sem Peu étudié mais effet = à IM IM: au CLSC mensuellement
Natesto	Intra-nasal	45$/11mg	11mg die à tid	Effets sec. locaux 5-8% (rhinorrhée, croûtes, epistaxis)

*Axiron – application axillaire - a été retiré du marché

Considérations remplacement testostérone

- Contre-indications:
  - Polycythémie
  - Syndr. apnée sommeil sévère
  - Cancer de la prostate < 5 ans
  - Sx prostatisme sévères
- Considérations:
  - Médication à potentiel d’abus
  - Réduction fertilité sous traitement

Suivi

- Suivi bilans 3 mois après changement dose puis q 1 an si stable
- Niveaux testostérone
  - Viser normale pour l'âge
  - Mesurer à mi-dose si injections
  - Attention Androgel: ne pas appliquer gel sur pli coude/mains le jour du prélèvement
- FSC – cesser si Hte > 0.52-0.55
- PSA, référer en uro si
  - ↑ > 1.4 ng/mL p/r valeur de base
  - PSA > 4 ng/mL ou > 3 si atcd fam 1er degré ou à risque
- Examen prostate dans les 12 mois suivant initiation traitement

Diagnostic de l'hypogonadisme chez la F

- Chez la femme
  - Se fier aux cycles menstruels
    - Cycles menstruels normaux = axe normal
  - Dosage estradiol, LH, FSH
    - Interpréter selon moment du cycle
    - Estradiol bas si < 100-200 pmol/L en général
  - Pas de test nécessaire chez la femme âgée de plus de 50 ans

Traitement chez la F

- Supplémentation oestrogénique
  - COC
    - Idéalement la plus faible dose estrogène tolérée (EE 10 à 30mcg) + progestatif
    - Ex:
      - Alesse = 20 mcg ethinyl estradiol + levonorgestrel
      - Yaz = 20mcg vs Yasmin = 30mcg EE + drospirenone
      - Lolo (pas remboursé) = 10 mcg EE + norethindrone
  - E2 + P
    - Estrace : 0.5, 1 ou 2mg* die
      - Seul qui peut être monitoré, en visant taux estradiol sérique 300 à 500 pmol/L
    - Premarin (pas remboursé RAMQ): 0.3, 0.625 ou 1.25*mg die
    - Estradot patch: 0.025, 0.05 à 0.1*mg die

    +
    - Provera 2.5 ou 5mg po die ou 5mg die q 2 sem par mois
    - Prometrium 100mg ou 200mg po die

* Doses chez femme pré-ménopausée

Contre-indications à hormonothérapie chez F

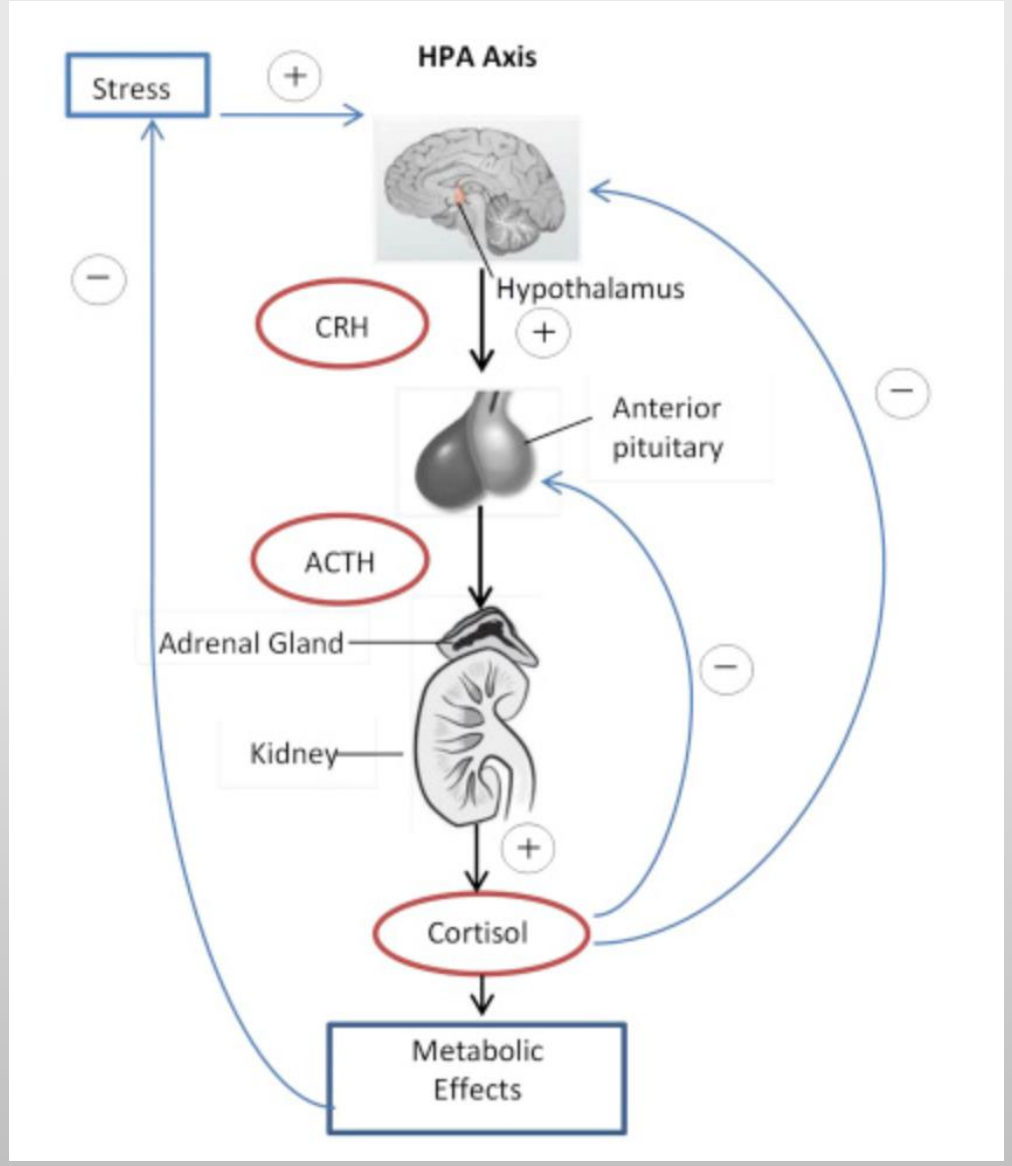
- Contre-indications absolues aux COC selon SOGC
  - Atcd personnel cancer du sein ou endomètre
  - Atcd pers thromboembolie
  - Histoire IM, ACV, HTA non-contrôlée
  - Tabagisme >15 cig/jr et âge > 35 ans…
  - Migraines avec aura
  - Maladies hépatiques: cirrhose sévère, hépatome
- À discuter avec médecin traitant chez patientes avec
  - Histoire thromboembolie avec facteur précipitant clair
    - Risque moindre avec formule transdermique *vs* voie orale
  - Migraines – peut être ok selon le type d'aura

Société gyneco-obs canadienne, J Obstet Gynaecol Can, vol 26, no 3, 2004, p. 255–96

Traiter ou ne pas traiter ?

- Conséquences à long terme de ne pas traiter
  - Ostéoporose et ↑risque fracturaire
    - Opioïdes associés à risque 1.5 à 6 x de fractures (Vestergaard, 2006)
    - 2nd hypogonadisme + effet direct sur os possible
    - Supplémentation calcium + vitamine D à ajouter
  - Diminution seuil dlr chez hypogonades ?
    vs
- Risques de traiter
  - Chez H : pas de signe clair d'↑ risque MCAS, Ca prostate, Sx obstructifs
  - Chez F: ↑ risque TE et thromboses artérielles (risque absolu faible)
    - Viser dose E2 la plus faible possible

Axe surrénalien



Kulkarni J et al. Handbook of Behavioral Neuroscience, 2016

Axe surrénalien

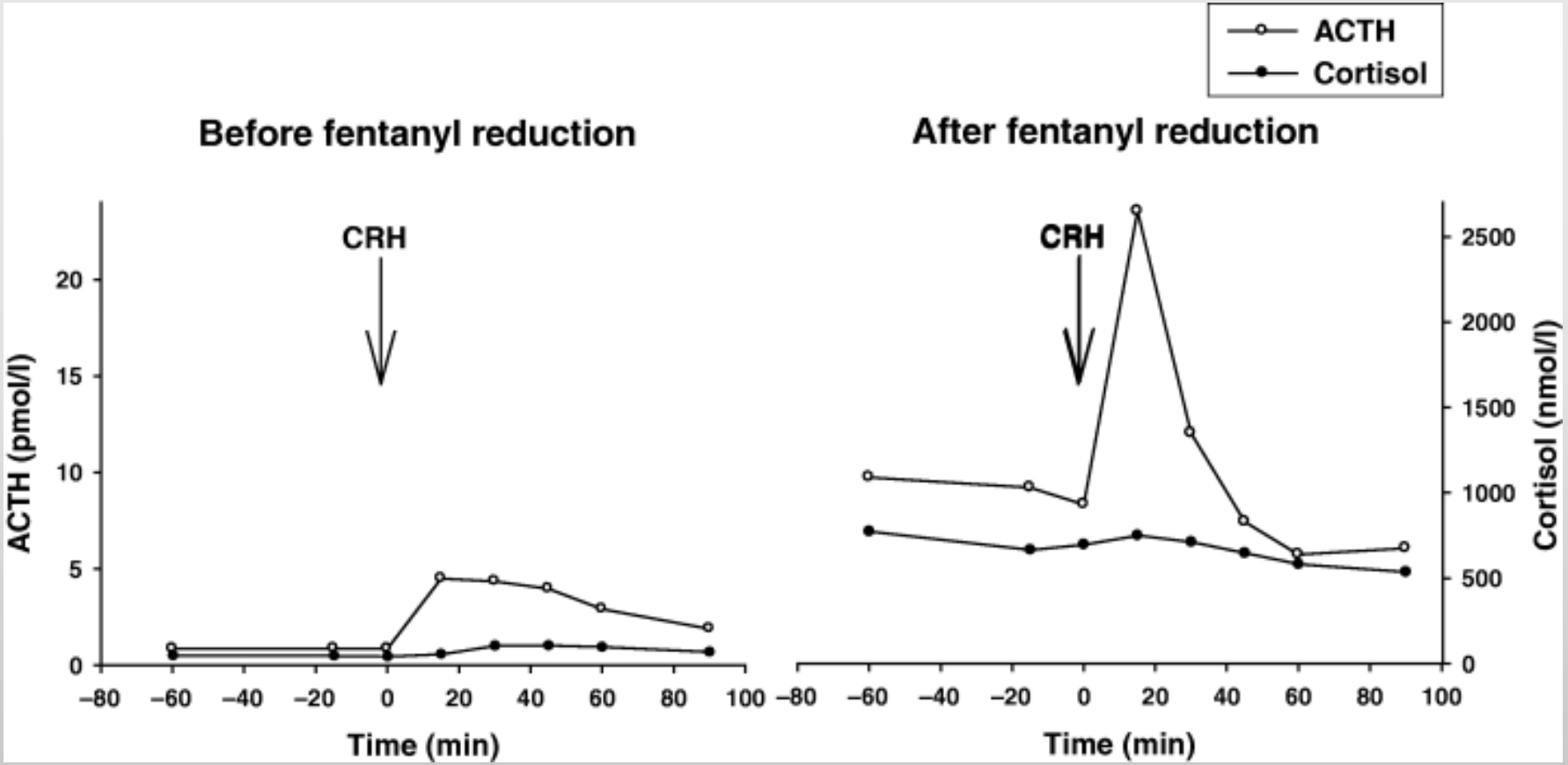
- Les opioïdes suppriment l'ACTH et la sécrétion de cortisol
- Opioïdes ont rôle inhibiteur sur CRH et ACTH (Delitala, Neuroendocr 1983)
- Récepteurs opioïdes influencent sécrétion de CRH (Roth Science 1983)
- Les opioïdes en aigu inhibent la relâche de CRH, la sécrétion d'ACTH et la réponse en cortisol à une stimulation par l'ACTH (Grossman 1982)
- La cortisolémie diminue dans les heures qui suivent l'administration d'opioïdes (Fachinetti 1986) et cet effet est renversé par la naloxone (Grossman 1982)

Ampleur du problème

- Certains patients traités pour douleur chronique peuvent développer une insuffisance surrénalienne
  - On dispose de peu d'information pour évaluer ce risque
  - Beaucoup plus rare que l'hypogonadisme
- Plusieurs cas rapportés documentent une insuffisance surrénalienne après une administration orale ou transdermique d'opioïdes
- 9.2% des sujets traités par opioïdes intrathécaux avaient une cortisolémie matinale basse (<138 nmol/L) (Abs JCEM 2000)

Exemple d’un cas rapporté

H 64 ans sous Fentanyl transdermique depuis 2 ans à 200 mcg/h
puis
Diminution graduelle ad 100 mcg/h améliore son test de stimulation au CRH



Journal of Internal Medicine, Volume: 257, Issue: 5, Pages: 478-480

Manifestations cliniques – insuff surrénalienne

- Lorsque secondaire (dû à ↓ ACTH)
  - Sx insidieux
  - Fatigue, nausée, inappétence, perte poids
  - Hypotension, hypotension orthostatique
  - Hyponatrémie, hypoglycémie
- Vu système rénine-angiotensine-aldostérone intact
  - Moins d'hypovolémie
  - Pas de rage de sel
  - Kaliémie normale

* Beaucoup de patients potentiels à dépister…

Évaluation axe surrénalien

- Cortisol AM à 8h
  - Idéalement 1 à 2 hres après le lever
  - Normal si > 300-400 mmol/L
  - Anormal si < 138 mmol/L
    - Test de stimulation non-nécessaire chez patient avec cycle circadien normal
  - Équivoque si 138-300 mmol/L
    - Test de stimulation ACTH
    - Test ACTH 1 ou 250 mcg iv avec dosage cortisol 0-30-60 minutes
    - Normal cortisol > 500 (1mcg) ou 550 nmol/L (250 mcg)
- Si cortisol bas:
  - Doser ACTH qui devrait être normal ou abaissé

Diagnostic

- Attention aux glucocorticoïdes d'autres sources qui peuvent aussi supprimer l'axe
  - Injections GC / infiltrations, … à réduire le plus possible concomitamment
- Investiguer la cause
  - Si ACTH normal ou bas: bilan hypophysaire à compléter
    - IGF-1
    - LH, FSH et testostérone ou estradiol
    - TSH et T4L
    - PRL
  - Si ACTH élevé: insuffisance surrénalienne primaire, référence endo
- Référence endocrinologie / méd interne au besoin
  - Si atteinte autre axe (↓ IGF-1, T4L, T/E ou ↑ PRL): référence pertinente +/- IRM

Diagnostic différentiel insuffisance surrénalienne centrale

- Médicaments
  - Glucocorticoïdes exogènes: oraux, inhalés, infiltrés, …
  - Opioïdes
- Lésion hypophysaire
  - Adénome hypophysaire
  - Autres lésions sellaires: craniopharyngiome, méningiome, …
- Infarctus / apoplexie hypophysaire
- Infiltratif: sarcoïdose, tuberculose
- Inflammatoire: hypophysite lymphocytaire
- Post-chirurgie ou radiothérapie hypophysaire

Prise en charge

- Plein dose de remplacement = hydrocortisone 10-12mg/m^2
  - Cortef 15 à 20mg par jour
    - En général 15mg chez les femme et 20mg die chez les hommes
  - Prise uniquotidienne ou AM-PM (10-5 ou 15-5)
  - Doubler les doses les jours de maladie aiguë ou fièvre
  - Bracelet Medic-Alert
- Selon le jugement clinique, soit:
  - Cortef régulier pleine dose
  - Cortef demi-dose: 10mg die
  - vs doses de stress PRN seulement

Traiter ou ne pas traiter ?

- Conséquences de ne pas traiter
  - Cas de crise surrénalienne décrits
  - Décompensation lors de maladie aiguë

- Risques associés au traitement
  - Peu de risque d’un usage à dose physiologique
  - Si dose supraphysiologique à long terme: Syndr Cushing exogène

Conclusion

- L’hypogonadisme homme et femme et l’insuffisance surrénalienne sont des complications assez fréquentes, probablement sous-diagnostiquées du traitement chronique aux opioïdes
- Dépistage chez population symptomatique ou à haut risque (voie intra-thécale ?)
- Remplacement peu risqué à dose physiologique
- Réévaluer le diagnostic si réduction des doses opioïdes ou si changement d’agent incluant vers buprénorphine
- Penser au diagnostic différentiel et référer en spécialité au besoin

Merci pour votre attention!

Questions ou commentaires ?

Et un merci tout spécial à Dr Juteau, Cristina, Kathy et Akram pour leur aide et support !

Articles de révision intéressants

- Fountas et al. Endocrinology of opioids. EJE 2018, 179(4): R183-R196.
- Vuong *et al*. Opioids on the Endocrine System. Endocrine Reviews, February 2010, 31(1):98–132.
- Demarest, et al. Opioid Endocrinopathy. Endocrine Practice, Vol. 21, No. 2 (February 2015) pp. 190-198