



Impact des opioïdes sur les fonctions hypothalamohypophysaires : à propos d'un cas clinique



L. Carton

Impact of opioids on hypothalamic-pituitary function: a case report

L. Carton^{1,2}, M. De Graaf¹, E. Merlen³, N. Buisset⁴, A.P. Jonville-Berrat⁵, M. Auffret⁶, B. Rolland⁷

La prise en charge addictologique d'une dépendance aux opioïdes, dans un contexte de douleurs chroniques, peut passer par l'instauration d'un traitement de substitution aux opiacés (TSO). En dépit de leurs particularités pharmacodynamiques, les TSO, comme les antalgiques opioïdes, peuvent avoir des effets indésirables. Cet article présente la situation clinique d'un homme de 35 ans recevant une substitution par buprénorphine-naloxone pour une dépendance aux antalgiques opioïdes et présentant des déficits corticotrope et gonadotrope, un effet indésirable décrit dans la littérature mais souvent mal connu des cliniciens.

The treatment of pharmacological dependence on prescription opioid, in a context of chronic pain, can go through an opioid substitution treatment (OST) such as buprenorphine or methadone. Despite their pharmacodynamic features, TSO, as opioid analgesics, may have adverse effects. This case-report presents the clinical situation of a 35-year-old man substituted by buprenorphine-naloxone for opioid analgesic addiction, with hypogonadism and hypocortisolism, an adverse effect described in the literature but often unwell known to clinicians.

PRÉSENTATION DU CAS

Un patient de 35 ans est adressé par la médecine de la douleur en consultation d'addictologie pour prise en charge d'une dépendance aux opioïdes antalgiques.

L'anamnèse retrouve l'instauration d'un traitement antalgique opioïde par fentanyl transmuqueux pour la prise en charge de douleurs pelviennes consécutives à une cystite interstitielle. Un an après l'instauration de ce traitement, le patient présente une fatigabilité physique et intellectuelle. Il réalise un bilan retrouvant un déficit corticotrope et gonadotrope, et l'imagerie montre initialement une

image évocatrice d'un micro-adénome, qui, s'avérant être, finalement, un artefact, n'explique pas les déficits endocriniens. Un traitement par hydrocortisone et testostérone énantate est alors instauré.

Lors de la consultation addictologique, 5 ans environ après le début de la prise d'antalgiques opioïdes, le patient rapporte un traitement composé de fentanyl 400 µg × 6/j et d'oxycodone 80 mg × 2/j. Le reste du traitement contient du pentosane polysulfate 100 mg × 3/j, de la venlafaxine 75 mg × 2/j, un demi-comprimé de zolpidem le soir, de l'hydrocortisone 10 mg le matin au lever, de la prégabaline 75 mg × 2/j et de la gonadotrophine intramusculaire. Devant

Mots-clés : Opioïdes – Traitement de substitution opiacé – Déficit corticotrope – Déficit gonadotrope

Keywords: Opioid – Opioid substitution treatment – Hypogonadism – Hypocortisolism

les éléments cliniques évocateurs d'une dépendance aux opioïdes, un relais par traitement de substitution aux opiacés (TSO) est proposé. Une substitution par buprénorphine + naloxone est donc instaurée, et le TSO progressivement augmenté jusqu'à une stabilisation de la posologie à 22 mg, 2 mois plus tard. Au cours de la consultation de suivi en endocrinologie, réalisée 1 an après le début du traitement par buprénorphine + naloxone, le patient décrit des céphalées, des troubles de la mémoire et de la concentration, une fatigabilité, un manque d'élan vital, une thermophobie et des sueurs diurnes, une frilosité nocturne et une diminution de la libido. Le bilan hypophysaire retrouve une IRM normale, une fonction gonadotrope substituée et un déficit corticotrope nécessitant l'augmentation du traitement par hydrocortisone. Il n'y a pas d'informations disponibles sur la fonction somatotrope; la fonction thyroïdienne et la prolactine sont normales.

La chronologie de l'apparition des symptômes d'hypogonadisme, ainsi que leur maintien, suggère une origine iatrogène opioïde.

DONNÉES PHYSIOPATHOLOGIQUES

(figure, p. 18)

Les opioïdes endogènes et exogènes se fixent à des récepteurs surtout hypothalamiques, mais aussi hypophysaires et testiculaires, en modulant la fonction gonadique (1). Les opioïdes diminuent la libération de GnRH (gonadolibérine) ou interfèrent avec sa libération pulsatile au niveau de l'hypothalamus, ce qui conduit à une diminution de la libération d'hormones folliculostimulantes et d'hormone lutéinisante par l'hypophyse, puis à une réduction de la production des stéroïdes gonadiques à l'origine d'un hypogonadisme (1). Des effets directs périphériques des opioïdes sur les testicules et les ovaires ont également été décrits (2, 3). Enfin, les opioïdes pourraient agir sur la production surrénalienne de déhydroépiandrosterone, un précurseur important de la testostérone, chez l'homme, et de l'estradiol, chez la femme (4).

Ces effets pharmacologiques se traduisent cliniquement par une diminution de la libido, une dysfonction érectile, une infertilité, des symptômes anxiodépressifs, une diminution de la masse musculaire, une fatigue, des sueurs nocturnes, des flushs, une aménorrhée, des règles irrégulières, une galactorrhée, une ostéoporose et un risque augmenté de fractures. Un hypogonadisme pourrait également inte-

¹ Centre d'évaluation et d'information sur les pharmacodépendances-addictovigilance (CEIP), centre régional de pharmacovigilance (CRPV), service de pharmacologie médicale, CHRU de Lille.

² Service d'addictologie et de psychiatrie, CHU de Lille.

³ Service d'endocrinologie et maladies métaboliques, CHU de Lille.

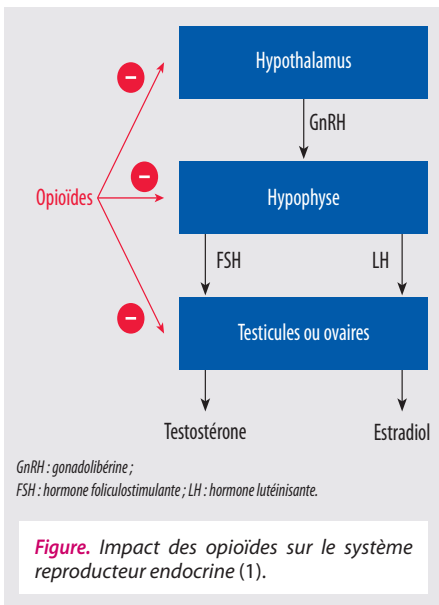
⁴ Service de neurochirurgie, unité d'évaluation et traitement de la douleur, CHU de Lille.

⁵ Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) Val-de-Loire.

⁶ Centre régional de pharmacovigilance de Lyon, hospices civils de Lyon.

⁷ Service universitaire d'addictologie, pôle urgences psychiatriques-MOPHA, centre hospitalier Le Vinatier, Bron; université Claude-bernard, Lyon (UCBL), faculté de médecine Lyon-Sud, Oullins.

© La Lettre du Pharmacologue 2017;31(4):130-2.



agir avec l'action nociceptive des antalgiques opioïdes (1).

Concernant le déficit corticotrope, plusieurs études ont également retrouvé que la prise d'opioïdes était associée à une diminution des taux de cortisol (5-7). Cependant, son impact clinique fonctionnel reste mal connu (1).

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Les résultats de plusieurs études ont montré que le traitement opioïde avait un effet sur les taux de testostérone et la symptomatologie clinique d'hypogonadisme chez les hommes, et cela quelle que soit la voie d'administration : orale, intrathécale ou transdermique (8). Les femmes exposées à ces mêmes traitements présentent également un risque de développer de tels troubles (8, 9).

La Food and Drug Administration rapportait, en mars 2016, 37 cas d'insuffisance surrénalienne liés à la prise d'opioïdes. Dans 27 de ces cas, les patients prenaient un seul opioïde, et, dans les 10 autres, 2 opioïdes ou plus. Les molécules retrouvées sont le fentanyl, l'oxycodone, la buprénorphine, l'hydromorphone et le tramadol (10). En France, une recherche effectuée dans la base nationale de pharmacovigilance a retrouvé des cas d'insuffisance hypophysaire liés à la prise d'opioïdes. Un cas d'insuffisance corticotrope au cours d'un traitement chronique par patch de fentanyl, qui était la molécule la plus suspecte, était noté, avec régression à l'arrêt, moyennant une supplémentation en hydrocortisone et une infiltration de corticoïdes. Concernant l'oxycodone, un cas d'aménorrhée était retrouvé chez une patiente traitée de manière chronique (le vérapamil était suspecté au même niveau), ainsi

qu'un cas d'insuffisance corticotrope et gonadotrope. Concernant la buprénorphine, 2 cas d'insuffisance corticotrope (avec la buprénorphine pour principale ou seule suspecte), 1 cas d'azoospermie, 2 cas d'hypogonadisme, 1 cas d'aménorrhée (avec la sertraline, suspecte au même niveau) étaient décrits. Nous n'avions pas jusqu'à présent de données sur les conséquences d'un traitement par buprénorphine + naloxone. Une étude a retrouvé un effet dépendant de la dose de la méthadone, qui altère le taux de testostérone à partir de 80 mg (11). De même, en fonction de l'opioïde utilisé, l'effet sur les fonctions endocrines était différent : la méthadone à haute dose était à l'origine d'une diminution de la testostérone, mais pas la buprénorphine (12). Ainsi, plusieurs études suggéraient que, parmi les opioïdes prescrits, la buprénorphine était celui qui avait le moins d'effets indésirables endocriniens, compte tenu de son agonisme partiel mu (12-14).

ÉVOLUTION CLINIQUE DU PATIENT

À la suite d'une discussion avec le patient au sujet de la balance bénéfice-risque, et au vu de la stabilisation du traitement depuis 1 an à la posologie de 22 mg, il a été convenu de diminuer progressivement le TSO afin d'évaluer ensuite l'effet sur les fonctions hypophysaires. Cependant, dès la diminution de 2 mg, le patient a décrit une majoration des douleurs, avec des conséquences fonctionnelles importantes. Devant la persistance de ces symptômes pendant 2 mois et leurs conséquences sur la qualité de vie du patient, la posologie initiale a finalement été restaurée.

Ainsi, nous ne disposons pas actuellement de données concernant l'évolution de la fonction hypophysaire après la diminution et l'arrêt du traitement. Un lien a été fait avec la médecine de la douleur afin de réévaluer le traitement antalgique actuel en vue d'une diminution du TSO dans les meilleures conditions possibles.

CONCLUSION

Ce cas clinique illustre la complexité de la prise en charge des dépendances aux opioïdes survenant dans le cadre de douleurs chroniques. Celle-ci doit reposer sur 3 axes : la prise en charge des comportements addictifs, de la douleur résiduelle et des comorbidités ; et doit s'inscrire dans une collaboration entre les addictologues, les algologues et, notamment, dans ce cas, les endocrinologues (15). Les patients prenant un traitement opioïde prolongé devraient subir une évaluation systématique sur le plan endocrinien et, en cas de signes d'alerte, des dosages hormonaux. En effet, certains symp-

tômes d'hypogonadisme, comme une baisse de la libido ou des dysfonctions érectiles, ne sont pas des symptômes facilement rapportés en consultation, ce qui rend le diagnostic encore plus ardu.

L. Carton déclare avoir des liens d'intérêts avec Indivior et Lundbeck.

B. Rolland déclare avoir des liens d'intérêts avec Indivior et Bouchara.

M. De Graaf, E. Merlen, N. Buisset, A.P. Jonville-Berrat et M. Auffret déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec l'article.

Références bibliographiques

- Katz N, Mazer NA. The impact of opioids on the endocrine system. *Clin J Pain* 2009;25(2):170-5.
- Cicero TJ, Bell RD, Wiest WG, Allison JH, Polakoski K, Robins E. Function of the male sex organs in heroin and methadone users. *N Engl J Med* 1975;292(17):882-7.
- Kaminski T. The involvement of protein kinases in signalling of opioid agonist FK 33-824 in porcine granulosa cells. *Anim Reprod Sci* 2006;91(1-2):107-22.
- Daniell HW. DHEAS deficiency during consumption of sustained-action prescribed opioids: evidence for opioid-induced inhibition of adrenal androgen production. *J Pain* 2006;7(12):901-7.
- Abs R, Verhelst J, Maeyaert J et al. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(6):2215-22.
- Taylor T, Dluhy RG, Williams GH. β -endorphin suppresses adrenocorticotropic and cortisol levels in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57(3):592-6.
- Allolio B, Deuss U, Kaulen D et al. FK 33-824, a met-enkephalin analog, blocks corticotropin-releasing hormone-induced adrenocorticotropic secretion in normal subjects but not in patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63(6):1427-31.
- Ali K, Raphael J, Khan S, Labib M, Duarte R. The effects of opioids on the endocrine system: an overview. *Postgrad Med J*. [Epub ahead of print]
- Daniell HW. Opioid endocrinopathy in women consuming prescribed sustained-action opioids for control of nonmalignant pain. *J Pain* 2008;9(1):28-36.
- U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about several safety issues with opioid pain medicines; requires label changes. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm489676.htm>
- Mendelson JH, Mendelson JE, Patch VD. Plasma testosterone levels in heroin addiction and during methadone maintenance. *J Pharmacol Exp Ther* 1975;192(1):211-7.
- Bliesener N, Albrecht S, Schwager A, Weckbecker K, Lichtermann D, Klingmüller D. Plasma testosterone and sexual function in men receiving buprenorphine maintenance for opioid dependence. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(1):203-6.
- Ceccarelli I, De Padova AM, Fiorenzani P, Massafra C, Aloisi AM. Single opioid administration modifies gonadal steroids in both the CNS and plasma of male rats. *Neuroscience* 2006;140(3):929-37.
- Rubinstein AL, Carpenter DM, Minkoff JR. Hypogonadism in men with chronic pain linked to the use of long-acting rather than short-acting opioids. *Clin J Pain* 2013;29(10):840-5.
- Rolland B, Bouhassira D, Authier N et al. Message et dépendance aux opioïdes de prescription : prévention, repérage et prise en charge. *Rev Med Interne* 2017;38(8):539-46.