



# Université de Poitiers Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2023

## THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 25 novembre 2016)

présentée et soutenue publiquement  
le 12 Octobre 2023 à Poitiers

par Mme Clémence Blondiaux née le 21/12/1993 à Les  
Lilas

Les effets endocriniens des opioïdes pharmacologiques au long cours  
Revue parapluie de la littérature

### COMPOSITION DU JURY

**Président** : Monsieur le Professeur Nematollah Jaafari

**Membres** :

Dr Marion Allouchery  
Pr François Birault  
Dr Laurence Vasse

**Directeur de thèse** : Dr Marc Besnier

## LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2023 – 2024

### SECTION MEDECINE

#### Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY Marion, santé publique – **Référente égalité-diversité**
- BINET Aurélien, chirurgie infantile
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biochimie et biologie moléculaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation – **Assesneur 2<sup>nd</sup> cycle**
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DONATINI Gianluca, chirurgie viscérale et digestive
- DROUOT Xavier, physiologie – **Assesneur recherche**
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie – **Assesneur 2<sup>nd</sup> cycle, stages hospitaliers**
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Rodrigue, cardiologie
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (*en disponibilité*)
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie – **Assesneur 1<sup>er</sup> cycle**
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NASR Nathalie, neurologie
- NEAU Jean-Philippe, neurologie – **Assesneur pédagogique médecine**
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie – **Doyen, Directeur de la section médecine**
- PELLERIN Luc, biologie cellulaire
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique

- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire – **Assesneur L.AS et 1<sup>er</sup> cycle**
- PERRAUD CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- PUYADE Mathieu, médecine interne
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, gastro-entérologie, hépatologie – **Assesneur 3<sup>e</sup> cycle**
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie – **Assesneur 1<sup>er</sup> cycle**
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

#### Maitres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BRUNET Kévin, parasitologie et mycologie
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DIAZ Véronique, physiologie – **Référente relations internationales**
- EGLOFF Matthieu, histologie, embryologie et cytogénétique
- EVRRARD Camille, cancérologie
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique (*en dispo 2 ans à/c du 31/07/2022*)
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie (*absente jusqu'au 29/12/2023*)
- GUENEZAN Jérémy, médecine d'urgence
- HARIKA-GERMANEAU Ghina, psychiatrie d'adultes
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne – **Assesneur 2<sup>nd</sup> cycle**
- MASSON REGNAULT Marie, dermato-vénérologie
- PALAZZO Paola, neurologie (*en dispo 5 ans à/c du 01/07/2020*)
- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- PIZZOFERRATO Anne-Cécile, gynécologie-obstétrique
- RANDRIAN Violaine, gastro-entérologie, hépatologie
- SAPANET Michel, médecine légale

- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire
- VALLEE Maxime, urologie

**Maitre de Conférences des universités de médecine générale**

- MIGNOT Stéphanie

**Professeur associé des universités des disciplines médicales**

- FRAT Jean-Pierre, médecine intensive-réanimation

**Professeur associé des universités des disciplines odontologiques**

- FLORENTIN Franck, réhabilitation orale

**Professeurs associés de médecine générale**

- ARCHAMBAULT Pierrick
- AUDIER Pascal
- BIRAULT François
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard

**Maitres de Conférences associés de médecine générale**

- AUDIER Régis
- BONNET Christophe
- DU BREUILLAC Jean
- FORGEOT Raphaële
- JEDAT Vincent

**Professeurs émérites**

- BINDER Philippe, médecine générale (08/2028)
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie (08/2028)
- GIL Roger, neurologie (08/2026)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2023) – renouvellement 3 ans demandé – en cours
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale (08/2025)
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire (08/2028)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2024)
- ROBERT René, médecine intensive-réanimation (30/11/2024)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2026)

**Professeurs et Maitres de Conférences honoraires**

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CARRETIER Michel, chirurgie viscérale et digestive (ex-émérite)
- CASTEL Olivier, bactériologie-virologie ; hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice

- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GILBERT-DUSSARDIER Brigitte, génétique
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- HERPIN Daniel, cardiologie (ex-émérite)
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (ex-émérite)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

## SECTION PHARMACIE

### *Professeurs des universités-praticiens hospitaliers*

- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, biostatistiques
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

### *Professeurs des universités*

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle – **réfèrent relations internationales**
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique (**retraite au 01/12/2023**)
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

### *Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers*

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

### *Maîtres de conférences*

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie (HDR)
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
- PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in – référente égalité-diversité**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie (HDR)
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

### *Maîtres de conférences associés - officine*

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

### *A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)*

- ARANZANA-CLIMENT Vincent, pharmacologie
- KAOUAH Zahyra, bactériologie
- MOLINA PENA Rodolfo, pharmacie galénique

### *Professeur émérite*

- COUET William, pharmacie clinique (08/2028)

## CENTRE DE FORMATION UNIVERSITAIRE EN ORTHOPHONIE (C.F.U.O.)

- GICQUEL Ludovic, PU-PH, **directeur du C.F.U.O.**
- VERON-DELOR Lauriane, maître de conférences en psychologie

## ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

## CORRESPONDANTS HANDICAP

- Pr PERDRISOT Rémy, section médecine
- Dr RIOUX-BILAN Agnès, section pharmacie

# Table des matières :

## Abréviations et préambule

### I- Introduction

### II- Méthode

- a. Choix de la revue parapluie
- b. Equation de recherche
- c. Sélection des publications
- d. Extraction des données et évaluation des biais

### III- Résultats

- a. Atteintes cliniques
- b. Atteintes biologiques

### IV- Discussion

### V- Conclusion

- a. Forces et limites de l'étude
- b. Perspective en matière de dépistage et de traitement
- c. Conclusion

### VI- Annexes

# Abréviations

ACTH : Hormone adrénocorticotrope (Adrenocorticotropic Hormone en anglais)

CRH, CRF : Hormone corticotrope (Corticotropin-Releasing Hormone en anglais)

DHEA : Déhydroépiandrostérone,

DHEAS : sulfate de déhydroépiandrostérone

DMO : Densité Minérale Osseuse

DQEM en français = MEDD en anglais : Dose Quotidienne Équivalente en Morphine (Morphine Equivalent Daily Dose)

FAI : Free Androgen Index, Index d'Androgène libre, correspondant au ratio testostérone/SHBG

FSH : Follicle-Stimulating Hormone. Hormone folliculo-stimulante

FT : Free Testosterone, testostérone libre

GH : Growth Hormone, hormone de croissance

IC : Intervalle de Confiance. Plage de valeurs statistiques dans laquelle se situe le paramètre estimé avec une probabilité donnée

IGF1 : Facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (Insulin-like Growth Factor 1 en anglais)

ITT : Test de tolérance à l'insuline, ou test d'hypoglycémie insulinique

IMC : Indice de Masse Corporelle

LH : Hormone lutéinisante (Luteinizing Hormone en anglais)

OIAI : Opioid Induced Adrenal Insufficiency : insuffisance surrénalienne induite par les opioïdes

OPIAD : Opioid Induced Androgen Deficiency ; insuffisance en androgènes induite par les opioïdes

p : pourcentage permettant de quantifier la significativité d'un test (significatif si  $p < 0,05$ )

PRL : Hormone prolactine (Prolactin en anglais)

SHBG : Globuline liant les hormones sexuelles (Sex Hormone-Binding Globulin en anglais)

SNC : Système Nerveux Central

TSH : Hormone thyroïdostimulante (Thyroid-Stimulating Hormone en anglais)

TSO : Traitement de Substitution aux Opioïdes

TT : Testostérone totale

# Préambule

Ce travail de thèse en binôme a pour origine un cas clinique rencontré pendant mon internat.

J'étais en stage de troisième semestre au Centre Hospitalier de La Rochelle lorsque j'ai découvert le cas de ce patient hospitalisé pour altération de l'état général et hypokaliémie.

Il avait été transféré pour suspicion d'un syndrome de Cushing devant une hypokaliémie difficile à corriger malgré une perfusion de potassium et une cortisolémie à 8h élevée.

Le patient était âgé de 43 ans et présentait dans ses antécédents un syndrome d'apnée du sommeil, une bronchopneumopathie chronique obstructive traitée par corticoïdes inhalés, un tabagisme actif, un éthyisme chronique sevré, et une toxicomanie ancienne pour laquelle il était sous buprénorphine depuis quinze ans, traitement renouvelé en cabinet de ville.

Cliniquement, il présentait une hypothyroïdie, une gynécomastie, une hypotrichose au niveau du torse, des bras et des jambes ainsi qu'une atrophie testiculaire bilatérale. Le bilan hormonal complet élimine le syndrome de Cushing devant un Cortisol Libre Urinaire bas, une ACTH basse et une cortisolémie à 8h basse faisant davantage évoquer une insuffisance corticotrope, une FSH et une LH basse ainsi qu'une testostéronémie totale basse faisant conclure à un hypogonadisme hypogonadotrope, une hyperprolactinémie modérée et une TSH légèrement élevée. Les tests viraux reviennent négatifs. L'IRM cérébrale et pituitaire ne montre pas d'anomalie hypophysaire.

Les endocrinologues concluent à une insuffisance corticotrope et gonadotrope secondaires aux corticoïdes inhalés et à buprénorphine à forte dose pris au long cours. Cette hypothèse diagnostique sera par la suite documentée par le centre d'addictologie qui réalisera le suivi du patient en sortie d'hospitalisation

Je n'avais alors pas entendu parler du phénomène des effets endocriniens des opioïdes et cela m'a semblé intéressant dans ma future pratique de la médecine générale. J'avais été témoin dans mes précédents stages à plusieurs consultations de renouvellement d'opioïdes antalgiques ou substitutifs sans que ce sujet soit porté à ma connaissance.

Lors de ce travail de thèse en binôme, j'ai effectué les recherches portant sur la base de données Embase. J'ai réalisé les différents tableaux et schémas dont le diagramme de flux. La rédaction du contenu des tableaux a été réalisée en exercice conjoint.

J'ai rédigé la partie méthodologie, ainsi que la discussion concernant l'axe corticotrope, l'axe thyroïdien, le métabolisme osseux, l'homéostasie du glucose et l'axe somatotrope, la partie concernant les perspectives de traitement et dépistage ainsi que la conclusion.

# I- Introduction

Les opioïdes analgésiques de forme pharmacologique sont utilisés depuis des siècles pour soulager la douleur aiguë et chronique (1). La prescription d'opioïdes a drastiquement augmenté au niveau mondial ces deux dernières décennies, notamment dans le cadre de douleurs chroniques d'origine non cancéreuse (2) et en particulier avec la crise du fentanyl aux États-Unis, qui a atteint des proportions alarmantes, avec une sur-prescription non contrôlée d'opioïdes entraînant de nombreux décès (3)

Les opioïdes sous forme pharmacologique incluent également les médicaments de substitution aux opioïdes (MSO) tels que la méthadone et la buprénorphine. En France, l'Observatoire français des drogues et des tendances addictives estime que 180 000 personnes ont eu un remboursement de MSO en France en 2017. Ce taux de prescription de traitements substitutifs opioïdes est le plus élevé par habitant dans l'Union Européenne (4).

La prise d'opioïdes au long cours est connue pour entraîner certains effets tels que la constipation, la nausée, la somnolence entre autres mais également des effets moins connus comme la survenue d'endocrinopathies (5). Des études rapportent, depuis la fin du XXe, une action inhibitrice sur les axes hypothalamo-hypophysaires de l'administration d'opioïdes au long cours (6). Les endocrinopathies principalement décrites sont l'insuffisance gonadotrope, l'insuffisance corticotrope et l'hyperprolactinémie (7,8). Ces perturbations endocriniennes sont citées comme faisant partie des possibles effets au long cours des opioïdes dans les dernières recommandations respectivement de 2017 et 2022 des sociétés savantes (American Society of Interventional Pain Physicians et Haute Autorité de Santé) (2,9). Ces effets au long cours des traitements opioïdes sur les fonctions endocriniennes peuvent avoir des implications cliniques significatives pour les patients sous traitement opioïde. Nous proposons de réaliser une revue de la littérature existante sur les endocrinopathies induites par la prise chronique d'opioïdes pharmacologiques.

L'objectif principal de cette étude est de décrire les différents symptômes et conséquences biologiques consécutifs à ces atteintes hormonales afin de faciliter leur repérage en médecine de ville.

## II- Méthode

### a. Choix de la revue parapluie

Une revue de la littérature a été réalisée sous forme d'une revue parapluie.

Les bases de données internationales Medline et Embase ont été interrogées, avec exclusion réciproque des résultats communs aux deux bases. Les bases de données Web Of Science, CINAHL, Psycinfo, Sciencedirect et la base de données des revues de littérature Cochrane ont également été consultées.

Les résultats ont été enrichis par la consultation des références bibliographiques des publications sélectionnées. Les bibliographies des articles de la littérature grise ont également été consultées à l'aide de Google Scholar et de la base de données du Sudoc.

Une veille documentaire a été mise en place afin d'inclure les documents au fur et à mesure de l'avancée de la recherche. La date d'arrêt d'inclusion des articles a été fixée au 31 Décembre 2022.

### b. Equation de recherche

Les études incluses devaient porter en partie ou en totalité sur les effets des opioïdes sur le système endocrinien. La recherche bibliographique devait retrouver les études portant sur les opioïdes, morphiniques et traitement de substitution aux opioïdes, auxquels devaient s'ajouter obligatoirement au moins un critère parmi les suivants : influence sur un ou plusieurs axes endocriniens, ou la possibilité d'un intérêt à vérifier sur document entier. Ces termes devaient se retrouver dans le titre, l'extrait, ou les mots clés de l'article.

La revue a été effectuée à l'aide des mots du Medical Subject Heading (MeSH) attribués :

- aux endocrinopathies : « endocrine disease », « endocrine disorder », « endocrine disturbance », « endocrine dysfunction », « endocrinopathy », « hormonal disorder », « hormone dysfunction », « endocrine system diseases »

- aux opioïdes et opioïdes substitutifs : « opioïds », « opiates », « opiate alkaloid dependency », « opioid-related disorders », « opioid substitutes », «methadone », «buprenorphine»

Ces termes ont ensuite été combinés par le biais d'opérateurs booléens (AND, OR).

Les équations de recherches, établies par les deux lectrices, ont été validées par avis bibliothécaire spécialisé de la Bibliothèque Universitaire en santé de la faculté de médecine de Poitiers.

L'algorithme obtenu était :

(opioïd[MeSH Terms] OR "opioïd therapy"[All Fields] OR "opioïd analgesics"[All Fields] OR "opioïd substitution"[All Fields]) AND (endocrinopathie[MeSH Terms] OR "endocrine system disease"[All Fields] OR "endocrine"[All Fields] OR "hormones"[All Fields] )

La base de données Embase a été interrogée en recherche avancée avec les mots du MeSH recherchés dans le titre, l'extrait ou les mots-clés. L'algorithme obtenu était:

((opiate\* OR opioïd\* OR morphin\* OR 'opioïd substitut\*' OR 'opioïd analgesic\*' OR 'opiate substitut\*' OR 'opiate analgesic\*' OR methadone OR buprenorphine OR 'opiate replacement therapy\*' OR 'opioïd replacement therapy\*' OR 'opioïd substitution therapy\*' OR 'opiate substitution therapy\*' OR 'opiate replacement treatment' OR 'opioïd replacement treatment' OR 'opioïd substitution treatment' OR 'opiate substitution treatment' OR 'pain therap\*') AND ('androgen deficiency' OR hypogonadism OR hypocortisolism OR hypoadrenalism OR endocrinopathie\* OR 'endocrine system disease\*' OR 'adrenal insufficiency' OR 'pituitary dysfunction' OR 'adrenal gland hypofunction')):ab,kw,ti

Les bases de données Web of Science Core Collection, CINAHL, Psycinfo, Sciencedirect, Cochrane Library ont également été consultées, avec les mots du MeSH 'opioïd' et 'endocrinopathie'.

Les auteures ont procédé à une sélection indépendante en deux étapes et en double aveugle de l'ensemble des documents retrouvés. La sélection s'effectuait dans un

premier temps sur le titre et le résumé et dans un second temps sur la lecture du texte intégral. Une synthèse commune a été effectuée à l'issue de chaque étape par recherche de consensus, avec intervention d'un tiers contrôleur en l'absence de consensus. Les articles non disponibles en ligne ont été obtenus à l'aide du prêt entre bibliothèques, lorsque cela était possible.

### c. Sélection des publications

Étaient sélectionnés les articles originaux de revues systématiques.

Les critères d'exclusion sur titre et résumé, puis sur texte intégral étaient :

- Articles décrivant les effets secondaires des opioïdes autres que les endocrinopathies
- Evaluation des effets au long cours uniquement de la prise de drogues opioïdes : opioïdes à fumer, kratom etc et non d'opioïdes sous forme pharmacologiques.
- Administration parentérale exclusive des opioïdes
- Articles traitant exclusivement de la supplémentation hormonale après diagnostic d'endocrinopathie
- Article évaluant seulement les conséquences d'une prise aiguë et non chronique d'opioïdes
- Études concernant uniquement des modèles animaux
- Études concernant, même partiellement, des enfants (<18 ans)
- L'absence de résumé disponible
- La langue (non anglaise ou française)

### d. Extraction des données et évaluation des biais

À la suite de la sélection des articles, il a été réalisé une extraction des données sur la base des critères Cochrane library en vue du repérage des biais :

- titre
- auteur
- période de recherche couverte
- année de publication
- revue de publication
- bases de données étudiées
- financement
- déclaration de conflits d'intérêt
- pays d'origine de l'étude
- langue de l'étude
- biais retrouvés : testing des axes endocriniens adéquats, prise en compte des comorbidités etc..

La revue de la littérature a été réalisée en respectant les critères PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses guidelines).

### III- Résultats

En suivant les critères PRISMA, l'analyse suivante a été réalisée, résumée par le diagramme ci-dessous.

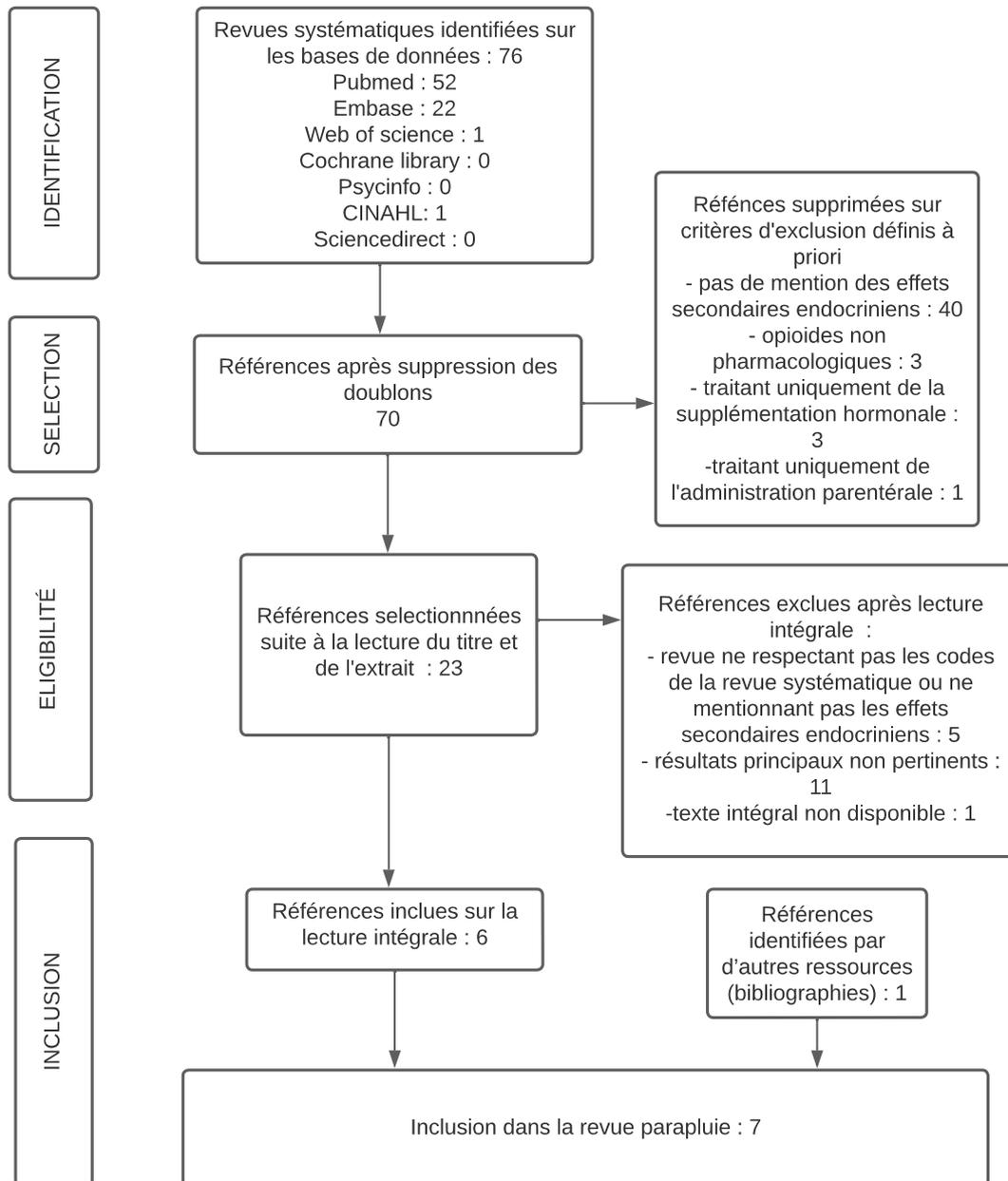


Diagramme de flux selon PRISMA

## Synthèse des résultats (voir Annexes 1, 2, 3 et 4)

Les études incluses dans la revue parapluie sont 7 revues systématiques dont 3 réalisant également une méta-analyse. Ces études ont été réalisées dans les pays : États-Unis (n=2), Royaume Uni (n=2), Canada (n=1), Danemark (n=2). Les dates de publication des revues systématiques vont de 2014 à 2022. La somme des études incluses dans l'ensemble des revues systématiques est de 155. Ce chiffre est restreint à 118 une fois les doublons exclus. Elles incluent un total de 27570 patients. Les types d'études incluses dans les revues systématiques sont : essais contrôlés randomisés, études de cohortes transversales, études longitudinales, études cas-témoins, études de cas-croisés, études avant-après, essais non randomisés, essais contrôlés randomisés, rapports de cas, série de cas.

Les différents types d'opioïdes étudiés sont :

De Vries	Diasso	Ortman	McWilliams	Wersocki	Bawor	Abou-Kassem
Kratom, Méthadone, Buprénorphine, Codéine, Fentanyl, Alfentanyl, Sulfentanyl, Hydrocodone, Hydromorphon e, Morphine, Oxycodone, opioïde intrathécal, Opium, Lopéramide, Tramadol, Piritramide, Dihydrocodéin e, Héroïne	Morphine PO, Buprénorphine, Méthadone, Fentanyl, Morphine, Hydromorphon e, Tramadol, Oxycodone, Codéine, Morphine intrathécale	Méthadone	Utilisation d'une variété d'opioïdes forts (exclusion codéine et tramadol)	Opioïdes intrathécaux : morphine, hydromorphon e, sufentanil  Opioïdes oraux : hydromorphon e, Méthadone, Morphine, Sulphate, Oxycodone  Opioïdes transdermique s : Buprénorphine , Morphine, Oxycodone	Héroïne, Méthadone, Buprénorphine , Levoacetylmet hadol, opioïdes généraux	Type d'opioïde non précisé

## a. Atteintes cliniques

### Axe gonadotrope

- Troubles sexuels généraux avec réduction de la puissance érectile chez l'homme, désir sexuel diminué, difficulté à orgasmer, diminution du volume éjaculatoire, diminution de la mobilité des spermatozoïdes, diminution de la fertilité des spermatozoïdes. Ces atteintes ont été rapportées dans les revues de De Vries et al., Bawor et al., Ortman et al., McWilliams et al. (10–13)

- Chez la femme : bouffées de chaleur, aménorrhée/oligoménorrhée et cycles menstruels irréguliers chez les femmes en période de pré-ménopause, diminution de la lubrification, difficulté à orgasmer avec un retard ou une absence d'orgasme. Ces atteintes ont été rapportées dans les revues de De Vries et al., Wersocki et al. McWilliams et al. (10,13,14)

- Ostéopénie et ostéoporose. Ces atteintes ont été rapportées dans la revue de De Vries et al. (10)

- Humeur dépressive, asthénie

Ces atteintes ont été rapportées dans les revues de Mc Williams et al., Bawor et al. (11,13), dans la revue de De Vries et al. concernant les femmes et surtout la prise d'opioïdes intrathécaux (10), ainsi que dans la revue McWilliams et al. pour les patients présentant un cancer et une anorexie (13).

- Hypogonadisme clinique

Cette atteinte a été rapportée dans les revues de Bawor et al., Ortman et al. et McWilliams et al. (11–13).

### Axe corticotrope

- Insuffisance surrénalienne clinique

Cette atteinte a été rapportée dans la revue De Vries et al. (10) (1 cas dans 1 étude Abs et al.) (15) .

### Axe thyroïdienne

Absence de description clinique

### Axe somatotrope

Absence de description clinique

### Axe lactotrope

Absence de description clinique

## b. Atteintes biologiques

### Axe gonadotrope

		De Vries	Ortman	McWilliams	Wersocki	Bawor	Diasso	Abou-Kassem
<b>FSH</b>	H		N	↓			↓	N
	F		N	↓	N		↓	↓
<b>LH</b>	H		N	↓			N	↓
	F			↓ en post ménopausée	N		↓	↓
<b>Testostérone</b>	H	TT ↓ Non corrélée à la DQEM	TT ↓	TT ↓ corrélée à la DQEM		N	TT ↓ Non corrélée à la DQEM	TT ↓ corrélée à la DQEM
							TL ↓ corrélée à la DQEM	TL ↓ corrélée à la DQEM
	F	TT ↓	N (1 étude Bawor et al., 2014) (16)	TT ↓ (1 étude)	TT ↓	N	TT ↓	N Chez femmes ménopausées
		TL ↓		TL ↓ (1 étude)	TL ↓		TL ↓	N Chez femmes ménopausées
<b>Estradiol</b>	H		N					

	F	N	↓ en pré ménopaus e		N		↓ (1 étude Daniell et al., 2008)(17)	
<b>Progestérone</b>	H							
	F				N (1 étude Fraser et al.) (18)			

Abréviations : F : Femmes; H : Hommes; TL : Testostérone libre, TT : Testostérone totale, N : Normal ; DQEM : Dose Quotidienne Équivalente en Morphine

### Axe corticotrope

De Vries et al. (10) décrit une diminution de l'ACTH et cortisol. Abou-kassem et al. (19): niveaux normaux d'ACTH, cortisolémie basse chez 15% des patients sous opioïdes au long cours et 40% avaient des niveaux plus élevés par rapport aux valeurs de référence normales. Une corrélation faible a été trouvée entre des doses élevées de morphine et des niveaux élevés de cortisol. Diasso et al. (20) décrit uniquement une cortisolémie basse, pas d'information concernant l'ACTH. 3 études dans cette revue (Lamprecht et al. 2018, Nenke et al. 2015, Ozyuvaci et al. 2004) (21–23) montrent une diminution de la cortisolémie dépendant de la dose d'opioïdes. 1 étude de la revue (Aurilio et al.) (24) décrit une diminution de la cortisolémie chez les patients en pré-ménopause.

Une étude de la revue (Aurilio et al.) (24) décrit une cortisolémie élevée chez des patients consommant de la Buprénorphine au long cours.

	De Vries	Abou-Kassem	Diasso
<b>ACTH</b>	↓	N	
<b>Cortisol</b>	↓	↓	↓ Corrélée à la DQEM (Lamprecht et al. 2018,

			Ozyuvaci et al. 2004, Nenke et al., 2015) (21–23)
--	--	--	---

Abréviations : N : Normal, DQEM : Dose Quotidienne Équivalente en Morphine.

### Axe thyroïdienne

De Vries et al. (10) a trouvé 1 étude mettant en évidence un taux de TSH plus élevé après stimulation de la TRH chez des patients sous opioïdes au long cours. Une étude a montré un taux de fT4 sérique plus bas chez des personnes consommant des opioïdes intrathécaux et opioïdes oraux.

Diasso et al. (20) présente 4 études avec des résultats différents : deux études montrent une diminution de la TSH et fT4, une étude transversale montre une diminution de la TSH sans modification de la fT4 et une étude montre une diminution de la fT4 sans modification de la TSH.

	De Vries	Diasso
<b>TSH</b>	↑ dans 1 étude chez patients sous opioïdes au long cours	↓ dans 3 études
<b>fT4</b>	↓ dans 1 étude chez patients consommant opioïdes intrathécaux et oraux	↓ dans 3 études

Abréviation : N : Normal; fT4 : fraction libre de la thyroxine 4

### Axe somatotrope

De Vries et al. (10) : une étude montre un taux plus bas de facteur de croissance insulino-like growth factor 1 (IGF-1) dans le sérum ainsi qu'un pic de GH plus bas lors d'un test de tolérance à l'insuline (ITT). Une étude montre un pic bas de GH lors du test ITT chez des sujets consommant des opioïdes intrathécaux contre aucun dans le groupe prenant des opioïdes par voie orale.

Diasso et al. (20) : une étude montre une diminution d'IGF-1 et 2 études transversales n'ont pas retrouvé d'augmentation significative du taux d'IGF-1.

	De Vries	Diasso
<b>GH</b>	↓ dans 1 étude avec test ITT ↓ dans 1 étude avec test ITT chez patients consommant des opioïdes intrathécaux	
<b>IGF 1</b>	↓ dans 1 étude avec test ITT	↓ dans 1 étude N dans 2 études transversales

Abréviation : N : Normal, ITT : Test de tolérance à l'insuline

### Axe lactotrope

De Vries et al. (10) : quatre études ont montré une augmentation de la prolactinémie dans le sérum chez les patients prenant des analgésiques opioïdes. Une autre étude a rapporté que 40% des patients présentaient une hyperprolactinémie, et que tous les autres patients avaient une prolactinémie normale.

Diasso et al. (20) : une étude transversale a retrouvé une prolactinémie augmentée.

Abou-kassem et al. (19) : une étude montre que les taux de prolactine de patients sous opioïdes étaient supérieurs à la normale chez 42,9% des patients.

Ortman et al. (12): pas de différence au niveau de la prolactinémie chez les hommes consommant de la méthadone comparativement au groupe contrôle. Une étude montre une augmentation de la prolactinémie chez les femmes consommant de la méthadone. Une étude montre une augmentation de la prolactinémie chez les femmes consommant de la méthadone pour des douleurs dans le cadre d'un cancer du sein.

De Vries	Diasso	Abou-Kassem	Ortman
↑ Prolactine dans 4 études	↑ Prolactine dans 1 étude transversale	↑ Prolactine dans 1 étude	Prolactine N chez les hommes consommant de la Méthadone

			↑ Prolactine dans 2 études chez les femmes consommant de la méthadone
--	--	--	---

Abréviation : N : Normal

### Homéostasie du glucose

Diasso et al. (20): une étude transversale montre un taux de glucose abaissé.

### Métabolisme phospho-calcique

Diasso et al. (20) : une étude transversale n'a pas retrouvé de modification de la PTH.

### Résultats de l'analyse des biais - critères PRISMA (voir Annexe 5)

Source	De Vries	Ortman	McWilliams	Wersocki	Bawor	Diasso	Abou Kassem
Total : nombre de critères remplis /27	26/27	15/27	16/27	17/27	25/27	26/27	25/27

### Résultats de l'analyse des biais - Critical appraisal checklist for systematic reviews and research syntheses » (voir Annexe 6)

Étude	De Vries et	Ortman	McWilliams	Wersocki	Bawor	Diasso	Abou Kassem
Total : nombre de critères remplis /11	11/11	8/11	8/11	9/11	10/11	11/11	10/11

## IV- Discussion

Cette revue parapluie montre qu'il existe plusieurs atteintes sur différents axes endocrinologiques concomitantes à la prise au long cours d'opioïdes. Les résultats de notre revue indiquent qu'un plus grand nombre d'études a été mené concernant l'atteinte de l'axe gonadotrope. Sur les sept revues systématiques sélectionnées toutes traitent au minimum de cet axe. Six revues sur sept évaluent l'effet de la prise d'opioïdes au long cours chez les femmes, et parmi elles une étude y est consacrée entièrement (Wersocki et al.) (14). Des atteintes des axes lactotrope et corticotrope ont aussi été retrouvées de manière moindre.

### Axe gonadotrope

Les revues de notre étude mettent en évidence un hypogonadisme chez les hommes et les femmes traitées par opioïdes au long cours. Bien que notre revue mette en évidence un hypogonadisme il nous est impossible de conclure avec les présents résultats à une origine primaire ou secondaire de ce dernier, que ce soit chez les hommes et chez les femmes. Deux de nos revues de bonne qualité (De Vries et al., Bawor et al.) (10,11) n'ont pas étudié l'impact des opioïdes sur les hormones hypophysaires que sont la FSH et la LH. La troisième étude de qualité (Diasso et al.) (20) présente des résultats discordants entre sa méta-analyse et les résultats des études décrits dans la revue systématique. En effet, la méta-analyse ne montre pas de modification des sécrétions des hormones FSH, LH chez les hommes et les femmes, or la plupart des études de la revue systématique montre une diminution des sécrétions de FSH, LH chez les hommes et les femmes et les auteurs concluent eux-mêmes à une origine secondaire de cet hypogonadisme sans faire mention des résultats de leur méta-analyse dans leur discussion.

Les principaux symptômes d'hypogonadisme décrits sont une asthénie, une humeur dépressive, des troubles du métabolisme phosphocalcique avec une ostéoporose/ostéopénie, des troubles sexuels généraux à type de trouble de la libido, difficulté d'érection, difficulté à orgasmer, diminution du volume éjaculatoire,

perturbation des cycles menstruels avec oligo/aménorrhée, bouffées de chaleur et cycles irréguliers.

Les auteurs de la revue d'Abou-Kassem (19) décrivent une diminution du score de désir sexuel chez les patients atteints de cancer consommant des opioïdes au long cours cependant nous constatons qu'il n'existe pas d'étude de comparaison de ce désir sexuel chez des patients exempts de cancer qui auraient une consommation similaire d'opioïdes.

Les auteurs des revues de McWilliams et d'Abou-Kassem (13,19) qui étudient l'effet des opioïdes chez des patients atteints de cancer et qui ont étudié leur impact sur les hormones hypophysaires expliquent cette diminution de FSH et LH par plusieurs hypothèses : soit par inhibition directe des opioïdes sur la sécrétion de GnRH, soit par fixation des opioïdes directement sur les récepteurs de la glande pituitaire ou bien par le biais de la prolactine qui pourrait également jouer un rôle sur l'inhibition de la sécrétion pulsatile de GnRH puis des hormones hypophysaires et des hormones gonadiques périphériques. Dans sa discussion, la revue de McWilliams (13) étaye cet hypogonadisme secondaire par le constat d'une augmentation des sécrétions de LH et FSH chez des patients hommes en rémission de cancer indemnes d'opioïdes tandis que l'inverse s'observe avec une diminution des taux de FSH et LH chez des patients en rémission de cancer sous opioïdes au long cours avec un DQEM > 200mg. Ces résultats suggèrent que les opioïdes agissent plutôt via des mécanismes centraux. Ce sont les deux seules études à mettre en évidence une diminution des hormones hypophysaires corrélée à la DQEM.

La revue d'Ortman (12) qui s'est consacrée à l'impact de la prise de Méthadone au long cours, indique des taux de FSH et LH normaux chez l'homme comme chez la femme. Les auteurs avancent comme hypothèses que cette sécrétion pourrait être anormalement normale via un manque de rétro feedback des hormones périphériques sur l'hypophyse ou bien que la Méthadone pourrait agir directement sur les gonades (Hallinan et al., 2008) (25). L'augmentation de la prolactine sous Méthadone pourrait également jouer un rôle sur la diminution de la testostéronémie. La revue de Wersocki (14) chez les femmes, appuie ces hypothèses concernant la Buprénorphine.

Concernant la sécrétion de testostérone, la plupart des revues sélectionnées, hormis la méta-analyse de Diasso et al. (20) sont en faveur d'une diminution de la testostérone totale (TT) chez l'homme consommant des opioïdes au long cours. Trois études indiquent une diminution de la TT corrélée à la DQEM (De Vries et al., McWilliams et al., Abou-Kassem et al.) (10,13,19), et également concernant la Méthadone dans l'étude de De Vries et al. (10)

Pour ce qui est de la sécrétion de testostérone libre (FT) chez l'homme, seules deux revues la mentionnent (Diasso et al., Abou-Kassem) (19,20) et mettent en évidence une diminution de la Testostérone Libre (FT) corrélée à la DQEM. La revue de Diasso et al. (20) explique cela par le fait que les opioïdes induisent une conversion de la testostérone en dihydrotestostérone entraînant de fait une plus faible sécrétion de testostérone totale (TT) et de testostérone libre (FT). Des résultats identiques sont retrouvés chez les femmes (De Vries et al., McWilliams et al., Wersocki et al., Diasso et al.). (10,13,14,20). En termes de fiabilité des données, seules les méta analyses (10,11,20) présentent des mesures reproductibles et comparables (mesure de testostérone le matin, si besoin répétée) chez l'homme. Cette mesure n'est par ailleurs pas validée pour le dépistage de l'hypogonadisme chez la femme. Il existe, pour le reste, peu de mention des conditions de réalisation des mesures hormonales dans les études retrouvées. La méta-analyse de De Vries et al. (10) est notre revue de plus grande qualité avec réalisation d'une analyse de sensibilité pour limiter l'hétérogénéité des résultats, cependant la référence de cette méta-analyse est une seule mesure de la testostérone à n'importe quel moment de la journée ce qui n'est pas la référence, le groupe d'étude est constitué d'hommes à 99,5% et leurs résultats ne font pas mention du cancer qui a pourtant été étudié.

Ces résultats hormonaux sont à interpréter avec précaution pour les raisons suscitées mais également parce qu'une majorité des revues sélectionnées s'est basée sur l'utilisation d'opioïdes forts (palier 3). Deux études ont inclus des opioïdes de palier 2 tels que le Tramadol et la codéine (De Vries et al., Diasso et al.) (10,20) et une étude n'a pas précisé les opioïdes étudiés (Abou-Kassem et al.) (19). Une majorité de revues s'accordent à dire que les opioïdes pris au long cours provoquent un hypogonadisme. La durée minimale de prise d'opioïdes était d'au moins 4 semaines (Abou-kassem et al.)(19).

La seule étude à avoir comparé les opioïdes entre eux est celle de De Vries et al. (10). Cette dernière a pu mettre en évidence une diminution de la testostéronémie plus importante chez des patients masculins sous opioïdes forts (tels que Fentanyl, Méthadone, Oxycontin) comparativement à des patients sous opioïdes modérés tel que l'Hydrocodone (Vicodin), elle a également constaté un déficit en hormones gonadiques plus important après exposition au Fentanyl comparativement aux autres opioïdes. Malheureusement, les auteurs ne discutent pas des raisons de ces résultats, à savoir s'ils sont la conséquence d'une posologie ou d'une durée d'exposition plus importante ou bien si cela peut être dû à leur forme d'administration. Wersocki et al. (14) montre une diminution de la testostérone totale (TT) et de la testostérone libre (FT) chez des femmes consommant des opioïdes forts et ce peu importe la façon dont ils sont administrés (en per os, en intrathécal ou en transdermique). Trois études retrouvent une testostérone totale (TT) chez l'homme diminuée de façon corrélée à la DQEM (De Vries et al., McWilliams et al., Abou-kassem et al.) (10,13,19)

En ce qui concerne les opioïdes substitutifs, il n'y a pas d'étude qui compare leurs effets à ceux induits par les opioïdes antalgiques.

Il n'a pas été possible de conclure pour les revues s'il était préférable d'utiliser la Buprénorphine à la Méthadone. Les revues de Bawor et al. et McWilliams et al. (11,13) ont trouvé des taux de testostérone plus élevés chez des patients consommant de la Buprénorphine comparativement aux patients traités par Méthadone mais ces différences n'étaient pas significatives. Une hypothèse pourrait être que les deux molécules n'ont pas la même affinité aux récepteurs opioïdes. En effet, la buprénorphine est un agoniste partiel des  $\mu$ -récepteurs tandis que la méthadone (comme la morphine) est un agoniste total. Il est à noter que la Méthadone est utilisée pour des patients avec un sevrage requis plus important et qu'il serait nécessaire de rapporter dans le futur les doses de Buprénorphine à des doses équivalentes de Méthadone pour pouvoir établir une comparaison, ce qui n'a été le cas dans aucune des études lues. Concernant la SHBG, les revues de Diasso et Wersocki (14,20) ne retrouvent aucune étude démontrant une modification de celle-ci. En revanche Diasso (20) retrouve une baisse du Free Androgen Index dans une étude (Duarte 2013) (26). Diasso et Wersocki (14,20) retrouvent une baisse significative de la DHEAS, qui est un précurseur androgénique et oestrogénique.

Peu d'études ont traité de l'atteinte des autres hormones comme l'estradiol ou la progestérone. Chez les hommes, la revue d'Ortman (12) retrouve un taux d'estradiol normal et la revue de Diasso décrit une diminution de la sécrétion d'estradiol. Chez les femmes peu d'études ont été menées et les conclusions sont partagées avec des taux normaux d'estradiol pour De Vries, Wersocki et Ortman (10,12,14) trouvent une diminution de l'estradiol chez les femmes en préménopause, et dans la revue de Diasso (20) une seule étude est en faveur d'une diminution de l'estradiol. Concernant la progestérone, une étude dans la revue d'Ortman décrit une diminution de la progestérone chez l'homme et une étude dans la revue de Wersocki décrit une sécrétion normale de progestérone chez la femme (12,14)

Ces résultats sont concordants avec la littérature actuelle, on parle d'OPIAD pour désigner l'hypogonadisme induit par les opioïdes (27–30).

### Axe lactotrope

Trois revues s'accordent sur la mise en évidence d'une élévation de la prolactinémie (10,19,20). La revue d'Ortman (12) ne retrouve pas de modification dans la sécrétion de prolactine chez les patients masculins consommant de façon chronique de la Méthadone.

Dans la littérature actuelle, il y est décrit une possible galactorrhée consécutive à une hyperprolactinémie, ce symptôme n'a été décrit dans aucune des revues sélectionnées.

D'autre part, de nombreuses études retrouvent que la consommation aiguë et chronique d'opioïdes peut augmenter la sécrétion de prolactine, cependant les effets de la consommation chronique d'opioïdes varient, certains patients présentant des taux élevés tandis que d'autres n'en présentent pas (31). Des cas d'hyperprolactinémie sont par ailleurs signalés chez les usagers d'héroïne (32) et les fumeurs d'opium (33). Ces résultats suggèrent que les effets de différents opioïdes sur la sécrétion de prolactine peuvent être influencés par la voie d'administration et d'autres facteurs (stress, événements de vie, douleur, médicaments hyperprolactinémisants par exemple) (34). Si l'hyperprolactinémie provoquée par la prise d'opioïdes au long cours semble fréquemment retrouvée, l'interaction entre l'axe

gonadotrope et lactotrope n'est en revanche pas démontrée. L'activité de rétrocontrôle de la prolactine sur l'activité de l'hypothalamus, et notamment sur la sécrétion de GNRH pourrait être un des facteurs explicatifs. Cette activité de rétrocontrôle pourrait être augmentée dans le cadre d'une altération des voies dopaminergiques due à la stimulation chronique des récepteurs  $\mu$ -opioïdes, entraînant une réduction de la sécrétion de dopamine et une désinhibition de la sécrétion de prolactine (31,34). Nos résultats ne permettent pas de conclure sur une inhibition directe des opioïdes sur l'axe hypophysaire entraînant une diminution de la sécrétion des hormones périphériques ou d'une action des opioïdes directe sur l'axe lactotrope qui inhiberait le bon fonctionnement de l'axe gonadotrope.

### Axe corticotrope

Deux études (De Vries et al., Diasso et al.) (10,20) retrouvent une cortisolémie et ACTH abaissées avec contrôle simple de la cortisolémie ou après test de provocation (ITT par exemple). Il a été mis en évidence que le cortisol est d'autant plus abaissé que les doses d'opioïdes sont élevées. A l'inverse, la revue d'Abou-Kassem et al. (19) qui étudie l'impact des opioïdes au long cours chez des patients atteints de cancer et dont la DQEM est supérieur à 200 mg dans 2 études, retrouve une cortisolémie élevée. Une corrélation faible a été trouvée entre des doses élevées de morphine et des niveaux élevés de cortisol. Cela peut être notamment expliqué par un état de stress et/ou de douleur dans le cadre d'un cancer. La sécrétion de l'hormone hypothalamique CRH est diminuée, impliquant une diminution de la production de l'ACTH et du cortisol. Diasso (20) retrouve également un consensus sur une diminution de la sécrétion de DHEAS, qui est un marqueur de l'insuffisance corticotrope. La méta analyse de De Vries (10) retrouve que le pourcentage de patients atteints d'hypocortisolisme variait de 5 % à 42 %, avec un pourcentage pondéré moyen de 15 % (IC à 95 % : 6 % - 28 %), cependant il n'y a pas d'explication donnée quant au test de référence utilisé par les études incluses pour affirmer l'insuffisance corticotrope.

Les données actuelles retrouvent une prévalence variant de 9 à 29 % d'insuffisance corticotrope chez les sujets traités par opioïdes au long cours (35). Une étude transversale de 2020 estime le taux d'insuffisance corticotrope chez les patients

exposés aux opioïdes de manière chronique à 9% environ, sur une évaluation mixte (cortisol < 10 mcg/dL, ACTH < 15 pg/mL, et DHEAS < 25 µg/dL) (36).

Le terme OIAI (Opioid Induced Adrenal Insufficiency) est abondamment retrouvé dans la littérature (23–25) et décrit le phénomène d'insuffisance corticotrope secondaire retrouvé suite à l'exposition chronique aux opioïdes. Ces troubles sont provoqués par les morphiniques oraux mais également intrathécaux, ou transdermaux (26–28). Il y a également plusieurs revues de cas retrouvant des épisodes d'insuffisance surrénalienne aiguë suite à l'administration d'antalgiques dans le cadre du traitement de la douleur de la crise drépanocytaire (29,30).

Par ailleurs les dernières recommandations françaises de la Société Française d'Endocrinologie mentionnent les opioïdes comme pouvant être responsables d'insuffisance surrénalienne (31).

### Axe somatotrope

Le testing statique de l'axe somatotrope par dosage d'IGF 1 ne montre pas de résultats concordants. Le testing dynamique retrouve un pic de GH plus bas lors du test ITT dans une seule étude. Ces résultats ne permettent pas de conclure sur une association entre ces consommations et un effet sur l'axe somatotrope (10,20).

Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature actuelle de mention de répercussion clinique sur l'axe somatotrope. La synthèse de la littérature de Vuong et al. (34) retrouve une augmentation de la GH lors de l'administration aiguë d'opioïde. Au long cours est en revanche retrouvée une inhibition de la sécrétion de GH.

### Axe thyroïdienne :

Les atteintes de l'axe thyroïdienne ne sont pas concordantes selon les études incluses dans notre revue. Il n'est pas possible de déterminer une tendance dans l'atteinte de l'axe thyroïdienne, au niveau hormonal ou clinique (10,20).

Plusieurs études dans la littérature actuelle s'accordent à retrouver une augmentation de la TSH chez l'humain (6,37,38) sous traitement opioïde, antalgique ou substitutif. Peu de données sont disponibles concernant les effets spécifiques chez la femme.

Nous n'avons pas retrouvé d'atteinte clinique rapportée.

#### Homéostasie du glucose et métabolisme :

Dans la revue Diasso (20), une seule étude mentionne un taux d'insuline abaissé (39).

Il existe une littérature étendue sur l'hypoglycémie induite par le tramadol et la méthadone avec de multiples déclarations d'effets secondaires, notamment aux Etats Unis. Les mécanismes invoqués sont de l'ordre de l'hypothèse expérimentale basée sur des modèles animaux. Il n'existe pas actuellement de consensus scientifique sur la prévention de ces événements. (40–43)

Des études pharmacologiques in vitro laissent supposer que les récepteurs opioïdes pourraient être impliqués dans la régulation de l'alimentation, avec une possible altération du système de la récompense induite par l'alimentation (34,44,45). Il n'existe actuellement pas de preuve formelle d'incidence des opioïdes sur la fonction métabolique humaine (appétit, prise de poids, développement du diabète) (46). Il est aussi suggéré que les patients souffrant de douleur chronique traitées par opioïdes au long cours réduisent leur activité physique, pouvant induire une prise de poids, avec des retentissements possibles sur les différents axes hormonaux (34).

#### Métabolisme osseux :

Nous n'avons pas mis en évidence dans notre étude d'effet significatif sur le métabolisme osseux.

Cependant dans la littérature on retrouve quelques études qui mettent en évidence que les opioïdes peuvent participer à la réduction de la DMO, et plusieurs hypothèses sont mises en relation (47,48). Tout d'abord l'hypogonadisme induit qui fragilise la structure osseuse (26), et cela se retrouve chez l'homme (49,50) et chez la femme (51). Ensuite, il est évoqué l'interaction avec le remodelage osseux. En effet, il existe des récepteurs  $\mu$ -opioïdes sur les ostéoblastes, qui peuvent être inhibés par l'action d'opioïdes. De plus, les opioïdes inhibent la production d'ostéocalcine in vitro (52). Enfin, il a été cité le risque augmenté de chutes provoquées par la sédation et la perte de vigilance induite par la morphine (53). Il ne faut pas négliger également la

diminution de mobilité (due à la douleur chronique ou à une autre comorbidité) et la sédentarité qui peuvent participer à la fragilisation osseuse (31). Les patients âgés et présentant des comorbidités sont les plus à risque de fractures (54).

## V- Conclusion

### a. Forces et limites de l'étude

#### Forces

- Première revue parapluie à ce sujet à notre connaissance; par rapport à la revue systématique la plus récente (2020) : synthèse et apport de l'analyse des revues concernant les patients atteints de cancer, ainsi qu'une revue étudiant spécifiquement les femmes.
- Applicabilité en soins primaires : grande prévalence des patients traités par opioïdes en médecine générale, et grande prévalence des effets secondaires (axe gonadotrope et corticotrope notamment), retentissement sur la qualité de vie, dépistages cliniques/biologiques possibles en ambulatoire pour la plupart.
- Les 3 revues ayant réalisé des méta analyses (De Vries, Diasso et Bawor) sont les revues de plus grande qualité.
- Respect de la méthodologie PRISMA de la revue parapluie avec deux investigateurs et un contrôle.

#### Limites

- Faible niveau de preuve des études incluses dans les revues (peu d'études prospectives, ratio hommes/femmes déséquilibré, petits effectifs des études, hétérogénéité des contrôles / volontaires sains ..).
- Pas de mise en évidence d'un seuil de dose ni de durée d'exposition.
- Pas de mise en évidence d'une forme particulière d'opioïde en cause.
- Peu de données de qualité concernant les axes autres que l'axe gonadotrope et corticotrope.
- Pas d'études en soin primaire.

Même si le biais majeur de ce genre d'étude est le biais de publication, il est ici limité par la thématique. En effet, le fait que la majorité des études ne recherchent pas un effet thérapeutique, la probabilité de non-publication de résultats négatifs est restreinte. Nous pouvons espérer avoir une bonne représentativité des travaux qui ont été menés à ce sujet.

Notre étude a scrupuleusement suivi les critères PRISMA, limitant certaines faiblesses méthodologiques et permettant un regard plus précis sur les différences retrouvées entre certaines études.

## b. Perspective en matière de dépistage et de traitement

Notre étude portait principalement sur la mise en évidence des effets endocriniens des opioïdes, cependant il nous paraît important de mentionner les perspectives actuelles en matière de dépistage et de traitement.

### Dépistage

Il n'existe pas actuellement à notre connaissance de recommandations de dépistage régulier des troubles hormonaux chez les patients traités par opioïdes au long cours

Cependant dans la littérature actuelle, plusieurs études concluent à l'intérêt de réaliser des détectations cliniques de prime abord, puis si besoin biologiques de ces troubles chez les patients exposés au long cours. Ces dépistages peuvent être réalisés par des professionnels sensibilisés aux troubles endocriniens induits par les opioïdes, et adaptés au profil des patients. Il existe une sous déclaration par les patients des symptômes relatifs aux troubles endocriniens (55)

Dans le cas de l'hypogonadisme, un dépistage clinique classique par l'interrogatoire avec des questions orientées, ainsi que des mesures hormonales le cas échéant peuvent être réalisés en ambulatoire (56) Le risque de diminution de la DMO peut également être évalué chez les patients présentant principalement d'autres comorbidités (48,51,54) avec une évaluation par ostéodensitométrie en cas de facteur de risque associé (fracture antérieure, ménopause, IMC <19 kg/m<sup>2</sup> par exemple..)

Dans le cas de l'axe corticotrope, les symptômes sont peu spécifiques, cependant il est également intéressant d'être sensibilisé à la possibilité d'insuffisance surrénalienne secondaire chez les patients traités depuis plusieurs années. (57,58) En cas de suspicion forte, des mesures statiques ou dynamiques peuvent être réalisées (59).

Pour l'axe lactotrope, la présentation clinique typique peut être recherchée à l'interrogatoire ou à l'examen clinique (60). L'intérêt de dosage hormonaux systématiques pose question. Ces dépistages sont onéreux et ne paraissent pas évident à mettre en place dans le cadre d'un suivi de ces consommations de long terme.

### Traitement

Il n'existe pas actuellement de recommandation concernant le traitement spécifique des troubles endocriniens associés aux opioïdes, cependant une fois le trouble mis en évidence plusieurs stratégies sont suggérées.

Quelques pistes sans supplémentation hormonale sont évoquées, dont aucune n'a un impact significativement démontré. :

- la promotion d'un mode de vie sain, les mesures non pharmacologiques de gestion de la douleur, et les antalgiques non opioïdes
- la réévaluation systématique de la pertinence de la dose d'opioïde prescrite et du soulagement du patient, en tendant à la dose minimale nécessaire. (61)
- utilisation d'opioïdes à courte durée d'action plutôt que longue durée d'action
- la rotation des opioïdes (62)

Plusieurs études mettent en évidence une réversibilité des effets à l'arrêt ou à la réduction de l'exposition aux opioïdes (58,63).

Pour les stratégies optant pour une supplémentation hormonale plusieurs méthodes sont évoquées

Dans le cas de l'insuffisance gonadotrope et de l'insuffisance surrénalienne non induite par les opioïdes, il existe des recommandations des sociétés savantes permettant de guider les praticiens (64,65)

Cependant dans le cadre d'un trouble lié aux opioïdes les traitements peuvent différer.

- La supplémentation en testostérone, dans le cadre d'études portant principalement sur les patients hommes. Il est retrouvé dans certains cas une amélioration de la qualité de vie, et une réduction des symptômes

d'hypogonadisme (66,67). Certaines études montrent également que la supplémentation peut s'avérer bénéfique pour améliorer la tolérance des patients à la douleur, diminuant même in fine les doses d'opioïde (68). Il existe cependant peu d'études concernant le traitement de l'hypogonadisme chez les femmes. On retrouve chez les femmes la mention d'utilisation de modulateurs sélectifs des récepteurs aux oestrogènes pour éviter l'effet virilisant de la testostérone (61).

- La supplémentation en DHEAS, androgène surrénalien, disponible sous forme de complément alimentaire en vente libre chez les femmes est évoquée mais peu d'effets cliniques ont été observés (31,35)
- La supplémentation quotidienne en hydrocortisone une fois l'insuffisance surrénalienne mise en évidence a rapporté une amélioration de la qualité de vie chez certains patients (22,35) La supplémentation en minéralocorticoïdes est évoquée comme n'étant pas nécessaire (59)
- Le traitement par naltrexone à faible dose est rapporté comme pouvant diminuer certains symptômes, mais peu de preuves existent actuellement (61)

Dans notre exercice de médecine générale, il peut se poser la question d'une mise en place de ces programmes. Faut-il adresser systématiquement les patients à un spécialiste ou pourrait-on anticiper certaines de ces situations dans notre exercice ? Nous suggérons que dans la suite de ces dépistages, des propositions thérapeutiques (APA, éducation thérapeutique...) puissent être rapidement instituées.

### c. Conclusion

Les effets endocriniens des opioïdes sont étudiés depuis les années 1980 et sont étayés dans de nombreuses études précliniques et cliniques, certaines avec des niveaux de preuve modérés à élevés et des prévalences non négligeables, indiquant là un sujet de santé publique. Les arguments sont particulièrement concordants dans la littérature quant à l'impact iatrogène sur la qualité de vie des patients.

La prise en charge globale de la douleur chronique doit inclure une approche réfléchie et diversifiée, compte tenu entre autres des risques pour la santé hormonale des patients. Lorsque cela est possible, l'utilisation d'alternatives, telles que des

traitements non opioïdes, la réduction des doses d'opioïdes ou l'emploi de traitements non pharmacologiques peut être abordé lors de discussions ouvertes avec les patients.

Dans la pratique médicale courante, les prescriptions d'opioïdes sous forme pharmacologique sont fréquentes, qu'il s'agisse d'analgésiques, ou de traitements de substitution aux opioïdes. Cependant les dérèglements hormonaux induits par les opioïdes restent largement méconnus de la communauté médicale prescriptrice. Il n'y a en effet actuellement pas de recommandation de pratique, que ce soit en termes de dépistage ou de traitement. Les études prospectives de bonne qualité investiguant ce sujet sont rares, notamment des études s'intéressant à de grands effectifs de patientes.

Lorsqu'ils sont mis en évidence, une déclaration systématique en pharmaco vigilance de ces effets secondaires pourrait permettre un meilleur suivi de l'impact iatrogène et améliorer la recherche. En ce sens, une participation des médecins généralistes permettrait une meilleure connaissance du sujet en soins primaires.

Il peut aussi être intéressant de sensibiliser les patients aux possibles dysfonctionnements hormonaux liés à ces médicaments lors de discussions éclairées et de surveiller les signes d'atteinte hormonale, qui peuvent être masqués par les symptômes de douleur chronique. L'investigation peut se faire au décours de l'interrogatoire, de l'examen clinique, ou d'une ordonnance de biologie. Les professionnels de santé gagneraient à être bien informés des effets endocriniens des opioïdes et à inclure une évaluation régulière des hormones dans le suivi des patients traités par opioïdes au long cours, particulièrement dans le cas de patients polymédiqués et/ou présentant des comorbidités. Des recherches supplémentaires seront nécessaires pour mieux comprendre et évaluer les options de traitement, telles que les traitements de substitution hormonales, pour corriger les déséquilibres hormonaux liés aux opioïdes.

## VI- Annexes

Tableau 1. Généralités sur les revues systématiques incluses

Auteur principal	De Vries et al.	Ortman et al.	McWilliams et al.	Wersocki et al.	Bawor et al.	Diasso et al.	Abou-Kassem et al.
<b>Titre de l'étude</b>	Opioids and Their Endocrine Effects : A Systematic Review and Meta-analysis.	The effect of methadone on the hypothalamic pituitary gonadal axis and sexual function: A systematic review	A systematic review of opioid effects on the hypogonadal axis of cancer patients	Comprehensive Systematic Review of long-term opioids in women with chronic non cancer pain and associated reproductive dysfunction (hypothalamic-pituitary-gonadal axis disruption).	Testosterone suppression in opioid users: A systematic review and meta-analysis	Long-term opioid treatment and endocrine measures in chronic non-cancer pain patients: A systematic review and meta-analysis	Long-term opioid treatment and endocrine measures in patients with cancer-related pain: a systematic review
<b>Période de recherche couverte</b>	Arrêt du recueil en mai 2018	Arrêt du recueil en mai 2019	1974 - août 2013	Arrêt du recueil en octobre 2014 - mise à jour pour Embase et Medline en octobre 2016	Arrêt du recueil en septembre 2014	Arrêt du recueil octobre 2018 - mise à jour en août 2020	Arrêt du recueil Novembre .2020
<b>Année de publication</b>	2019	2019	2014	2016	2015	2021	2022
<b>Revue de publication</b>	Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism	Drug and Alcohol Dependence	Support Care Cancer	PAIN	Drug and Alcohol Dependence	European Journal of Pain	Scandinavian Journal of Pain
<b>Bases de données étudiées</b>	Medline, Embase, Web of Science, Cochrane Library, Emtree, Academic Search Premier et ScienceDirect.	Medline	Medline, Embase and CINAHL	Medline, Embase, Toxline, Psycinfo, CINAHL, Amed, Web of Science	Medline, Embase, Psycinfo, CINAHL	Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trial, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature Database	Medline, Embase, Web of Science

						(CINAHL)	
<b>Financement</b>	Non mentionné	Pas de financement à déclarer	Non mentionné	Financement par le National Institute for Health Research School for Primary Care Research (NIHR SPCR)	Support financier mixte, financement n'ayant pas interféré sur le mode d'étude ni sur la récupération des données.	Soutien du Multidisciplinary Pain Centre, Rigshospitalet pour l'accès au logiciel statistique Covidence	Pas de financement à déclarer
<b>Conflits d'intérêt</b>	Pas de conflit d'intérêt à déclarer	Pas de conflit d'intérêt à déclarer	Pas de conflit d'intérêt à déclarer	Pas de conflit d'intérêt à déclarer			
<b>Pays d'origine de l'étude</b>	Etats Unis	Etats Unis	Royaume-Uni	Royaume-Uni	Canada	Danemark	Danemark
<b>Langue de recherche</b>	Anglais	Anglais	Anglais	Anglais	Anglais	Anglais	Anglais

Tableau 2. Caractéristiques des revues systématiques incluses

Source	Population concernée et caractéristiques de la population de l'étude (sexe, age, IMC, caractéristiques démographiques)	Type d'études incluses	Opiïdes concernés	Exposition au traitement	Axes endocriniens étudiés	Nombre d'études incluses	Nombre total de participants
De Vries et al.	<p>Consommateurs d'opioïdes et d'opioïdes substitutifs au long cours dans le cadre de douleurs chroniques d'origine non cancéreuse</p> <p>Pas de moyenne réalisée des caractéristiques de la population</p> <p>Patients avec douleur chronique (21 études)</p> <p>Patient sous traitement substitutif aux opioïdes (9 études)</p> <p>Volontaires sains (4 études)</p>	Essais contrôlés randomisés, études de cohortes transversales, études longitudinales	Traitements substitutifs (13 études) Morphiniques (12 études) Kratom, Méthadone, Buprénorphine, Codéine, Fentanyl, Alfentanyl, Sulfentanyl, Hydrocodone, hydromorphone, morphine, oxycodone,	Extraction de la durée d'exposition mentionnée dans la méthode, mais pas de durée d'exposition moyenne rapportée dans les résultats	Axe gonadotrope Axe corticotrope Axe thyroïdien Axe lactotrope Axe somatotrope	52 études incluses dont 22 à bas risque de biais	18428 participants (calculé : 17299 cas, 1129 contrôles)

Source	Population concernée et caractéristiques de la population de l'étude (sexe, age, IMC, caractéristiques démographiques)	Type d'études incluses	Opiïdes concernés	Exposition au traitement	Axes endocriniens étudiés	Nombre d'études incluses	Nombre total de participants
			opioïde intrathécal, opium, Lopéramide, Tramadol, piritramide, dihydrocodéine, Héroïne				
Ortman et al.	<p>Patients consommateurs de méthadone</p> <p>Pas de moyenne réalisée des caractéristiques de la population</p> <p>méthadone en traitement substitutif (42 études)</p> <p>méthadone à visée antalgique (6 études)</p> <p>méthadone en usage illicite (2 études)</p> <p>méthadone en utilisation sur des volontaires sains (2 études)</p>	<p>études de cohorte, études transversales</p> <p>études cas-témoins</p> <p>études de cas-croisés</p> <p>études avant-après</p> <p>essais non randomisés</p> <p>essais contrôlés randomisés</p>	Méthadone	de 9 jours à 67 mois	<p>Axe gonadotrope</p> <p>Axe lactotrope</p>	52 études humaines	<p>calculé : 5392 sur 51 études</p> <p>1 étude (Rajabizadeh, 2017) n'a pas rapporté son nombre de sujets</p> <p>4471 cas, 851 contrôles</p> <p>1 étude (Agha-Mohammadhasani, 2018) n'a pas rapporté son nombre de cas et contrôles parmi son effectif de 70 patients</p> <p>Zhang, 2014 : inclusion de 43 patients pour l'étude endocrinienne, mais de 293 patients pour</p>

Source	Population concernée et caractéristiques de la population de l'étude (sexe, age, IMC, caractéristiques démographiques)	Type d'études incluses	Opioïdes concernés	Exposition au traitement	Axes endocriniens étudiés	Nombre d'études incluses	Nombre total de participants
							l'étude sur la qualité de vie. Pour le nombre de sujets calculés : prise en compte de 293 patients
McWilliams et al.	patients avec des douleurs d'origine cancéreuse, consommant des opioïdes au long cours ou à court terme	Etudes retrospectives, études cas témoins	Etude de Skipworth et al : opioïdes forts et exclusion de la codéine et tramadol  Les opioïdes utilisés n'ont pas été reportés dans toutes les études.	pas de durée d'exposition précisée	Axe gonadotrope	4 études	125 cas
Wersocki et al.	femmes âgées de 18 à 55 ans, souffrant de douleurs non cancéreuses et consommant chroniquement des opioïdes.	Etudes de cohorte, études de cas-témoins, étude transversale, rapports de cas, série de cas	Opioïdes sous 3 formes : orale (hydromorphone, Méthadone, Morphine, Sulfate, Oxycodone), intra-thécale (morphine, hydromorphone, sufentanil ) et transdermique (Buprénorphine, Morphine, Oxycodonemorphine, hydromorphone, sufentanil)	1 mois ou plus	Axe gonadotrope	12 études	146 cas, 32 témoins.

Source	Population concernée et caractéristiques de la population de l'étude (sexe, âge, IMC, caractéristiques démographiques)	Type d'études incluses	Opioides concernés	Exposition au traitement	Axes endocriniens étudiés	Nombre d'études incluses	Nombre total de participants
Bawor et al.	Hommes et femmes consommateurs d'opioïdes au long cours et de substituts opioïdes  L'âge des individus varie entre 17 ans et 58 ans. La plupart des études concerne des participants de > 30 ans.	Études observationnelles (de cohorte, transversales, cas-témoins) et études contrôlées randomisées	Traitement de maintenance par méthadone, traitement de maintenance par buprénorphine, traitements opioïdes chroniques, personnes dépendantes à l'héroïne.	De 3 mois à 11 ans	Axe gonadotrope	17 études	2769 (800 patients et 1969 témoins)
Diasso et al.	383 patients présentant une douleur chronique non cancéreuse sous traitements opioïdes au long cours, 200 patients témoins présentant une douleur chronique non cancéreuse, 95 volontaires sains  L'âge des participants s'étend de 22 ans à 85 ans avec une médiane d'âge de 55 ans.	1 essai contrôlé randomisé, 3 études longitudinales et 9 études transversales	tous types d'opioïdes : Morphine PO, Buprénorphine, Méthadone, Fentanyl, Morphine, Hydromorphone, Tramadol, Oxycodone, Codéine, Morphine intrathécale  La dose d'opioïde quotidienne varie entre 10 et 400 mg de MME.	De 1 mois à 25 ans avec médiane de 12 mois	Axe gonadotrope, axe corticotrope, axe thyrotrope, axe lactotrope, axe somatotrope homéostasie du glucose, métabolisme phospho calcique	13 études	678 (383 cas, 295 témoins)
Abou-Kassem et al.	324 patients, 19 volontaires sains. 2 études ont comparé les résultats des patients atteints de cancer, une partie sous opioïdes au long cours et une partie n'étant pas sous opioïdes au long cours	Études transversales	Morphiniques avec pour 2 études une DQEM >200 mg. Per os, transdermaux ou voie non mentionnée	De plus de 8 semaines à plus d'un an	Axe gonadotrope, axe corticotrope, axe lactotrope	5 études	343 cas

Tableau 3. Méthode d'évaluation du risque de biais dans chaque revue

Étude	De Vries et al.	Ortman et al.	McWilliams et al.	Wersocki et al.	Bawor et al.	Diasso et al.	Abou-Kassem et al.
<p>Outil utilisé pour l'évaluation du risque de biais dans l'étude initiale</p>	<p>Revue systématique : PRISMA                      Méta analyse : MOOSE guidelines</p> <p>Ces composantes du risque de biais ont été évaluées dans l'ensemble des études :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inclusion consécutive des patients</li> <li>- Tests endocriniens adéquats</li> <li>- Risque de confusion des effets des opioïdes sur le système endocrinien dans les études comparatives (par exemple, comparaison des toxicomanes aux opioïdes et des témoins en bonne santé, correction par des analyses multivariées)</li> </ul>	<p>réalisation de la revue selon les codes PRISMA</p>	<p>Non mentionné</p>	<p>Utilisation de la checklist CASP pour évaluer la qualité de chaque étude</p>	<p>GRADE</p>	<p>Cochrane Collaboration tool (Higgins JPT, 2011) pour les essais contrôlés randomisés</p> <p>Deux versions modifiées de la Newcastle-Ottawa-Scale (NOS) pour les études avant/après et transversales</p> <p>Combinaison des risques de biais à l'aide de l'outil GRADE</p>	<p>NOS pour la qualité de la réalisation de l'étude</p> <p>GRADE pour la qualité des résultats de l'étude</p>
<p>Résultat de l'évaluation des biais</p>	<p>22 études étaient à bas risque de biais</p>	<p>Pas de mention de l'évaluation des biais dans la méthode ni la discussion</p>	<p>Non mentionné</p>	<p>Mise en évidence des forces et limites de chaque étude, sans caractère quantitatif</p>	<p>Faible qualité des preuves pour les 17 études concernant les hommes.                      Très faible qualité des preuves pour les 2 études concernant les femmes</p>	<p>Évaluation de la qualité globale des preuves selon le cadre GRADE : faible.</p> <p>Qualité relevée d'un niveau (qualité modérée) en raison d'un gradient dose-</p>	<p>Qualité faible à très faible</p>

						réponse observé dans 2 études (Lamprecht et al., 2018 ; Wong et al., 2011)	
Nombre d'études incluses dans la revue systématique (dont nombre d'études incluses dans la méta analyse)	52 (15 études axe gonadotrope; 5 études axe corticotrope)	52	4	12	17 (12 études testostérone hommes, 2 études testostérone femmes)	13 (7 études)	5
Études incluses	Singh, 2018 Yee, 2018 Lehtihet, 2018 Raheem, 2017 Rubinstein, 2017 Peeters, 2017 Huang, 2017 Reece, 2016 Gibb, 2016 Merdin, 2016 Yang, 2016 Gerra, 2016 Kershaw, 2015 Nenke, 2015 Basaria, 2015 Valverde-Filho, 2015 Finch, 2015 Rubinstein, 2014 Kim, 2014 Duarte, 2013 Deyo, 2013 Sunchatawirul, 2012 Monroe, 2012 Hosseini, 2012 Blick, 2012 Gerber, 2012 Wong, 2011 Aurilio, 2011 Aloisi, 2011a Aloisi, 2011b Skipworth, 2011 Rhodin, 2010 Fraser, 2009 Hallinan, 2009	Llanes, 2019 Agha-Mohammadhasani, 2018 Briand Madrid, 2018 Ray, 2017 Lugoboni, 2017 Teoh, 2017 Rajabizadeh, 2017 Haber, 2017 Cheng, 2017 Gerra, 2016 Bonakdaran, 2016 Kheradmand, 2015 Parvaresh, 2015 Bawor, 2014 Zhang, 2014 Trajanovska, 2013 Xia, 2013 Nik Jafaar, 2013 Hosseini, 2013 Amini Lari, 2012 Chekuri, 2012 Babakhanian, 2012 Gronbladh & Oblund, 2011 Zhang, 2011 Daniell 2008 Hallinan, 2008 Quaglio, 2008 Hallinan, 2007 Cofrancesco, 2006 Brown, 2005 Rajagopal, 2004	Skipworth 2011 Dev 2011 Strasser 2011 Garcia 2006	Kim, 2014 Aurilio, 2011 Wong, 2011 Rhodin, 2010 Reddy, 2010 Fraser, 2009 Daniell, 2008 Mussig, 2007 Njee, 2004 Roberts, 2001 Abs, 2000 Finch, 2000	Bawor, 2014 Blick 2012 Daniell, 2008 Cofrancesco, 2006 Bliesener, 2005 Rajagopal, 2003 Daniell, 2002 Roberts, 2002 Abs, 2000 Finch, 2000 Malik, 1992 Ragni, 1988 Mendelson, 1984 Wang, 1978 Mendelson (1975a et 1975b) Azizi, 1973 Cushman, 1973	Mueller 2018 Lamprecht 2018 Gibb 2016 Valverde-Filho, 2015 Nenke, 2015 Duarte, 2013 Aurilio 2011 Wong, 2011 Raffaelli, 2009 Daniell, 2008 Aloisi, 2005 Ozyuvaci 2004 Roberts 2002	Merdin 2016 Dev 2011 Skipworth 2011 Rajagopal 2004 Rajagopal 2003

	Zhang, 2008 Daniell, 2006 Shahramian, 2006 Bliesener, 2005 Rajagopal, 2004 Schluger, 2003 Tennant, 2002 Daniell, 2002 Roberts, 2002 Stine, 2002 Schluger, 2001 Abs, 2000 Auernhammer, 1994 Garland, 1989 Ambrosi, 1986 Devilla, 1985 Shenkman, 1972 Cushman, 1970	Daniell, 2002a & 2002b Novick, 1993 Spring, 1992 Willenbring, 1989 Ragni, 1988 Woody, 1988 Spagnolli, 1987 Facchinetti, 1986 Ragni, 1985 Delitala, 1983 Judd, 1982 Lafisca, 1981 Murphy, 1981 Rolandi & Barreca, 1978 Hanbury, 1977 Cicero, 1975 Mendelson, 1975a & 1975b Cushman & Kreek 1974 Azizi, 1973 Cushman, 1973 Cushman, 1972					
--	--	--	--	--	--	--	--

Tableau 4. Synthèse des résultats des revues systématiques sur les différents axes endocriniens

Axe gonadotrope				
Source	Type de traitement	Nombre total de participants	Effets endocriniens cliniques	Effets endocriniens biologiques
De Vries	Opioides (incluant Kratom, Méthadone, Buprénorphine, Codéine, Fentanyl, Alfentanyl, Sufentanil, Hydrocodone, Hydromorphone, Morphine, Oxycodone, opioïde intrathécal, opium, Lopéramide, Tramadol, piritramide,	16018 participants (15562 cas, 456 témoins)	<u>Hommes :</u> - troubles sexuels : réduction de la puissance et du désir sexuel, troubles de l'érection et dysfonction sexuelle générale. - ostéopénie et ostéoporose (morphine)  <u>Femmes :</u> - diminution de la libido (morphine, 1 étude), diminution ou disparition de la	<u>Testostérone</u> <u>Hommes :</u> - Taux de testostérone plus bas chez les patients consommant des opioïdes puissants (Fentanyl, Méthadone ou Oxycodone) comparativement aux patients consommant de l'Hydrocodone (Vicodin) (OR 25.73, 7.33, 3.15). - Taux de testostérone plus bas chez les patients sous opioïdes à longue durée d'action (OR 3,39, 95% CI : 2,39-4,77) comparativement à ceux sous opioïdes à courte durée d'action. - Taux de testostérone plus bas chez les patients consommant de la Méthadone à forte dose (OR 1,16) comparativement à ceux consommant de plus faibles

	dihydrocodéine, Héroïne)		<p>libido après le début d'une thérapie aux opioïdes (1 étude)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bouffées de chaleur (morphine, 1 étude), aménorrhée et cycles menstruels irréguliers chez les femmes en période de préménopause (2 études)</li> <li>- Symptômes dépressifs (opioïdes intrathécaux) (1 étude)</li> </ul>	<p>doses de Méthadone (OR 1,01).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de Testostérone Totale (TT) plus bas chez les patients consommant des opioïdes à longue durée d'action, que la dose soit élevée (172,1 ng/dL), moyenne (188,5 ng/dL) et faible (449,1 ng/dL).</li> </ul> <p><u>Femmes :</u> Nombre d'études très limité sur les atteintes de l'axe gonadotrope chez la femme (n=2) : dans les 2 études, inhibition de la sécrétion de Testostérone Totale (TT) et de la Testostérone Libre (TL)</p> <p><u>Œstradiol</u> <u>Femmes :</u> pas d'atteinte du taux d'œstradiol sérique.</p>
De Vries : méta-analyse	Opioïdes (morphiniques et traitements substitutifs confondus)	15 études incluant 3250 patients		<p>La référence est une seule mesure de la testostérone (le matin ou aléatoirement dans la journée). Dans la population étudiée : 99,5 % étaient des hommes (n = 3234).</p> <p>Le pourcentage de patients atteints d'hypogonadisme variait entre 36 % et 100 %, avec un pourcentage pondéré moyen de 63 % (intervalle de confiance à 95 % [IC] : 55 % - 70 %). Une analyse de sensibilité, parmi 7 études présentant un faible risque de biais, a montré un hypogonadisme chez 69 % des patients masculins (IC à 95 % : 50 % - 85 %).</p>
Ortman et al.	Méthadone	52 études	<p><u>Hommes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dysfonction érectile, dysfonction orgasmique, diminution libido, manque de satisfaction sexuelle</li> <li>- diminution du volume d'éjaculation, diminution de la mobilité des spermatozoïdes, spermatozoïdes moins fertiles</li> </ul> <p>Autant d'études en faveur d'une dysfonction sexuelle en fonction de la dose de Méthadone prise, que d'études en défaveur.</p> <p><u>Femmes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dysfonction sexuelle, diminution de la libido, absence ou retard d'orgasme, lubrification diminuée, troubles menstruels,</li> </ul>	<p><u>FSH</u> <u>Hommes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pas d'impact de la Méthadone sur les taux de FSH chez les hommes et chez les femmes (pour la majorité des études)</li> <li>- 2 études ont montré une diminution des taux de FSH mais études rendues inexploitable à cause d'autres traitements utilisés en même temps (Lafisca et al.) ou d'autres opioïdes utilisés en plus de la Méthadone (Daniell, 2008).</li> <li>- élévation de la FSH dans 1 étude (Bonakdaran et al., 2016) comparativement au groupe témoin, chez les hommes consommant de la Méthadone en traitement substitutif, mais effet non lié à la dose de Méthadone ni à sa durée ou à son utilisation.</li> </ul> <p><u>Femmes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- recherches limitées concernant les effets de la méthadone sur la FSH.</li> <li>- pas d'altération de la FSH lors d'un traitement par méthadone donné dans le cadre de consommation abusive d'opioïde, que ce soit en pré ou en post-ménopause comparativement au groupe témoin ne consommant pas de Méthadone.</li> <li>- diminution de la FSH chez femmes en post-ménopause consommant des opioïdes pour des douleurs (incluant la Méthadone) comparativement au groupe témoin en post-ménopause.</li> <li>- pas d'altération de la FSH chez femmes en préménopause par rapport au groupe témoin en pré-ménopause (Daniell, 2008).</li> </ul>

				<p>A noter que dans cette étude, la méthadone n'était pas le seul opioïde donné pour traiter les douleurs et donc l'effet spécifique attribué à la Méthadone ne peut pas être certain.</p> <p><u>LH</u> - La majorité des études montre que la Méthadone n'altère pas les taux de LH et quelques études montrent que la Méthadone diminue la sécrétion de LH.</p> <p><u>Testostérone</u> <u>Hommes :</u> - diminution de la testostérone entraînée par la consommation de Méthadone (dans une majorité d'études). Des études sur les rats montrent qu'en injectant de la Méthadone directement dans l'hypothalamus cela provoque une diminution de la testostéronémie suggérant que la Méthadone interviendrait directement en inhibant la sécrétion de GnRH. Peu d'études n'ont montré aucun effet de la méthadone sur les taux de testostérone. La variabilité de ces résultats peut s'expliquer par une utilisation de doses plus faibles de Méthadone et par un âge des participants plus élevé que la moyenne, dans les études ne montrant pas d'impact de la Méthadone sur la testostérone.</p> <p><u>Femmes :</u> 1 étude (Bawor et al., 2014) n'a pas montré de diminution de la testostéronémie chez la femme dans le cadre d'une consommation chronique d'opioïdes incluant la Méthadone.</p> <p><u>Oestrogènes</u> La majorité des études n'a pas montré d'altération de la sécrétion d'oestrogènes par la prise d'un traitement par Méthadone. Peu d'études ont examiné les effets de la méthadone sur les œstrogènes chez hommes et femmes. Certaines études ont montré que la Méthadone entraîne une diminution de la sécrétion d'oestrogènes (Daniell, 2002 et Hallinan et al., 2007), incluant notamment une diminution de l'estriol chez les femmes enceintes. Chez les femmes : les taux d'estradiol diminuent chez les femmes en pré ménopause chez des femmes sous opioïdes au long cours ou méthadone comparé au groupe contrôle. La diminution d'oestrogènes sous Méthadone peut s'expliquer par les effets de la Méthadone sur l'axe HPG et la réduction des hormones GnRH, LH, FSH. Une autre hypothèse serait que la Méthadone agisse directement sur les gonades. Cependant une inhibition directe des gonades devrait entraîner une action de rétrocontrôle sur l'axe hypophysaire et donc une augmentation des taux de FSH et LH, or l'étude qui en fait mention (Hallinan et al., 2008) retrouve une concentration en LH dans les limites de la normale, suggérant un hypogonadisme primaire.</p>
--	--	--	--	--

				<p><u>Progestérone</u> 1 étude montre une diminution du taux de progestérone comparé aux standards de référence. Il n'existe pas d'étude examinant les effets de la méthadone sur la progestérone chez les femmes.</p>
McWilliams et al.	Utilisation d'une variété d'opioïdes forts (exclusion codéine et tramadol). Pas de comparaison entre les groupes d'opioïdes.	4 études  129 cas dont 18 femmes  162 témoins dont 59 femmes	<p>Humeur dépressive Asthénie Anhédonie Difficultés de concentration et de mémorisation Diminution des performances physiques Symptômes identiques aux symptômes rencontrés chez des personnes atteintes de cancer.</p> <p>La Buprénorphine entraîne moins de dysfonction sexuelle que la Méthadone.</p>	<p><u>Skipworth et al., 2011</u> : association entre consommation d'opioïdes et diminution du taux de LH, de la FSH et du taux de testostérone chez les hommes. Cette association est dose dépendante. Cette étude montre aussi que l'hypogonadisme est associé à une plus grande mortalité. Ce résultat suggère un hypogonadisme secondaire, ici ce sont les taux bas de FSH et LH qui entraînent une diminution de la sécrétion en testostérone.</p> <p><u>Chez les femmes</u>, association entre consommation d'opioïdes et diminution du taux de LH et FSH chez les femmes en post-ménopause. Les limites : - pas de comparaison entre les groupes d'opioïdes - DQEM calculée en utilisant seulement des doses régulières d'opioïdes et non pas tenu compte des opioïdes utilisés</p> <p><u>Dev et al.</u> : taux de testostérone totale diminué lorsque la DQEM est élevée. Les limites : - tous les dosages de testostérone sérique n'ont pas été réalisés le matin (or pic de testostérone le matin) - dosages d'opioïdes non spécifiés et pas de spécification des types d'opioïdes délivrés - manque d'association faite entre les taux de testostérone, les opioïdes utilisés et les symptômes</p> <p><u>Strasser et al.</u> : Hypogonadisme chez les hommes consommant une DQEM élevée. Cette étude montre une association entre hypogonadisme et symptômes et trouve une association entre diminution de la testostérone libre et humeur dépressive et asthénie. Les taux de LH et FSH tendent à être bas, pouvant suggérer un hypogonadisme secondaire.</p> <p><u>Garcia et al.</u> : pas d'association entre la consommation d'opioïdes et des taux bas de testostérone libre ou les taux de SHB. Tous les dosages de testostérone étaient réalisés le matin dans cette étude.</p> <p>Chez les patients atteints de cancer, il existe une prévalence plus importante d'hypogonadisme que dans la population générale. L'hypogonadisme chez les patients avec cancer peut avoir des étiologies plurifactorielles : - Les chimiothérapies peuvent aussi induire un hypogonadisme, par un effet toxique direct sur les gonades.</p>

				<p>- une récente revue systématique étudiant l'hypogonadisme chez les hommes dans le cadre de cancer avancé suggérait une possible association avec la perte de poids, l'hypoalbuminémie, la diminution de l'index de masse cellulaire, la diminution du taux de graisse périphérique et de la masse musculaire, une plus grande inflammation, une douleur plus importante, une plus grande consommation d'opioïdes, une anxiété plus importante, une dépression, des dysfonctionnements émotionnels etc.</p> <p>- l'anorexie / cachexie pourrait jouer un rôle dans la diminution de sécrétion de la Testostérone Libre et la testostérone biodisponible. La diminution de Testostérone chez des hommes avec cancer étaient associée à une malnutrition dans certaines études et à une perte de poids dans d'autres études.</p> <p>Il a été montré que les sécrétions de LH et FSH augmentent chez des patients masculins qui sont en rémission de cancer, alors que l'opposé a été constaté chez des patients masculins en rémission de cancer qui consommaient des opioïdes avec un DQEM &gt; 200mg.</p> <p>Cela peut suggérer qu'un diagnostic antérieur de cancer peut entraîner un hypogonadisme, éventuellement un hypogonadisme primaire, tandis que l'utilisation d'opioïdes peut aggraver cela, éventuellement via des mécanismes centraux.</p> <p>La Buprénorphine est préférable à utiliser plutôt que la Méthadone car entraîne une moindre diminution de la testostérone.</p> <p>3 études incluses ont montré un lien entre dose d'opioïdes et hypogonadisme.</p>
Wersocki et al.	<p>- Opioïdes intrathécaux : morphine, hydromorphone, sufentanil</p> <p>- Opioïdes oraux : hydromorphone, Méthadone, Morphine, Sulphate, Oxycodone</p> <p>- Opioïdes transdermiques : Buprénorphine, Morphine, Oxycodone</p>	<p>12 études (1 cohorte, 4 études cas-témoins, 4 études transversales, 1 série de cas, 2 rapports de cas)</p> <p>165 participants dont 130 cas et 35 témoins</p>	<p>Troubles du cycle menstruel : l'étude de Daniell (étude cas-témoins) est la seule à avoir montré une différence significative au niveau des cycles menstruels entre les femmes consommant des opioïdes et le groupe contrôle (aménorrhée).</p> <p>Fraser et al (étude transversale) : oligoménorrhée/aménorrhée après avoir débuté la prise d'opioïdes.</p> <p>Rhodin et Al (étude cas témoins) montre une aménorrhée chez 81% des cas vs 0% des témoins (pas d'analyse statistique).</p> <p>4 études sur les opioïdes intrathécaux rapportent une oligo/aménorrhée respectivement chez 67%, 71%, 31% et 47% des femmes traitées par opioïdes.</p> <p>Une étude chez des femmes préménopausées utilisant des de la buprénorphine en transdermique ne montre pas de modification du cycle menstruel.</p>	<p><u>Daniell et al.</u> trouve une différence significative dans la diminution des taux de testostérone totale, testostérone libre, oestradiol et DHEAS.</p> <p><u>Rhodin et al.</u> trouve des différences entre les niveaux d'oestradiol, FSH, LH et après stimulation de la LH et FSH en stimulant la GnRH</p> <p><u>Wong et al.</u> trouve une diminution statistiquement significative de la Testostérone Totale chez les patients se plaignant d'une diminution de la libido, mais pas dans les autres sécrétions d'hormones.</p> <p><u>Fraser et al.</u> trouve au travers d'une étude transversale des taux d'hormones normaux (LH, FSH, SHBG, oestradiol et progestérone).</p> <p><u>Mussig et al.</u> n'a pas trouvé de corrélation entre niveaux d'oestradiol et taux de morphine dans le sang, ceci pouvant s'expliquer par le fait que l'hydromorphone ait été remplacé par un opioïde plus faible qu'est le Tramadol.</p> <p><u>Aurilio et al.</u> n'ont pas trouvé de différence statistiquement significative dans le changement des taux d'hormones (LH, FSH, testostérone totale et testostérone libre) chez des patients traités par Buprénorphine transdermiques du début</p>

			<p>NB : Mussig et al. montre une résolution de l'aménorrhée en diminuant les doses d'hydromorphone et en remplaçant le traitement par du Tramadol.</p> <p>Troubles de la libido : pas de différence statistiquement significative chez les patients consommant des opioïdes oraux. En cas de prise intrathécale des opioïdes diminution de la libido +++</p>	<p>jusqu'à 6 mois de traitement. La Buprénorphine peut être prescrite à des doses plus basses que la Morphine et peut potentiellement expliquer l'absence de dysfonctionnement reproductif. La Buprénorphine est un opioïdes agoniste-antagoniste, donc différent des autres opioïdes, et se lie fortement aux récepteurs (les opioïdes endogènes pourront donc moins se lier à ces récepteurs), cela pourrait avoir un effet sur l'axe HPG.</p> <p><u>Femmes</u> : Les femmes traitées par opioïdes de façon chronique sous forme orale ou intrathécale présentent davantage de symptômes d'hypogonadisme et une diminution ou une sécrétion dans les limites basses de la normale des hormones.</p>
Bawor et al.	Traitements opioïdes Traitements substitutifs aux opioïdes : Méthadone et Buprénorphine Héroïne	2769 participants 800 consommateurs d'opioïdes (dont 646 hommes) et 1969 témoins  17 études dont 10 études transversales et 7 études de cohorte	L'hypotestostéronémie entraîne des symptômes de fatigue, perturbation de l'humeur, diminution de la libido et du fonctionnement sexuel, troubles de l'érection et hypogonadisme.	<p><u>Bliesener et al, 2005</u> : a montré que la Buprénorphine entraîne une diminution moins importante de la sécrétion de Testostérone comparativement à la Méthadone, mais cette différence n'est pas significative. Buprénorphine entraîne diminution de la testostérone comparativement au groupe témoin. Cette revue confirme la suppression de la sécrétion de testostérone par tous les types d'opioïdes. La testostérone est supprimée chez environ 50% des hommes et est bien en dessous des normes standards. Les résultats diffèrent chez les hommes et les femmes ce qui pourrait suggérer que les opioïdes agissent par des biais différents chez l'un et l'autre.</p>
Bawor : méta-analyse	Traitements substitutifs par Méthadone, opioïdes excluant la Méthadone, tous les types d'opioïdes	4681 participants dont 1335 cas et 3346 témoins  36 études		<p>Effets des opioïdes sur les taux de testostérone chez l'homme : Les résultats suivants sont issus de 12 études : Diminution du taux de testostérone chez les hommes consommant des opioïdes (n=607) comparativement au groupe contrôle (n=1417) avec une différence de 165 ng/dL (p &lt; 0,0001). 3 autres études n'ont pas été incluses dans la méta-analyse parce que ne comportaient pas de groupe témoins pour établir une comparaison. Qualité selon GRADE : basse</p> <p>Effets des opioïdes sur les taux de testostérone chez l'homme en fonction du type d'opioïde : Réalisation d'une analyse en sous-groupe avec d'un côté les patients sous traitement substitutif par Méthadone et de l'autre tous les autres types d'opioïdes : les taux de testostérone étaient plus bas parmi le sous-groupe traité par Méthadone comparativement à l'autre groupe, cependant la différence n'est pas statistiquement significative. Il est possible que les hommes à qui l'on prescrit de la Méthadone pour des troubles d'utilisation d'opioïdes aient déjà un trouble de sécrétion de la</p>

				<p>testostérone. Qualité selon GRADE : basse</p> <p>Effets des opioïdes sur les taux de testostérone chez la femme : Les résultats de 2 études ont pu être combinés dans la méta-analyse et ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre les femmes consommant des opioïdes de façon chronique (n=121) et le groupe contrôle (n=512) avec p=0,72. Qualité selon GRADE : très basse</p>
Diasso et al.	Traitements opioïdes au long cours (> 4 semaines) : Morphine, Buprenorphine, hydromorphone, Fentanyl, Oxycodone, Méthadone)	<p>678 participants 383 cas, 200 témoins, 95 patients sains</p> <p>13 études (1 étude contrôlée randomisée, 3 études longitudinales, 9 études transversales)</p>	Pas d'information concernant la clinique. Description uniquement des effets biologiques.	<p><u>FSH et LH</u> <u>Roberts et al. 2002 / Daniell, 2008</u> : diminution significative de la sécrétion de FSH mais pas de la LH dans le cadre d'une consommation chronique d'opioïdes chez des patients hommes et diminution de la LH et FSH chez des patientes femmes.</p> <p><u>Testostérone</u> <u>Aloisi et al. 2005, Duarte et al. 2013, Roberts et al. 2002</u> : diminution des taux de testostérone totale chez des patients hommes.</p> <p><u>Daniell, 2008 et Wong et al. 2011</u> : diminution du taux de testostérone totale et de la testostérone libre (FT) chez des patientes femmes.</p> <p><u>Duarte et al. 2013 et Valverde-filho et al. 2011</u> : diminution des taux de Testostérone libre (FT), Testostérone biodisponible (BT) ou FAI (Free Androgen Index) chez des patients hommes.</p> <p><u>Wong et al., 2011</u> : association significative entre doses élevées d'opioïdes et faibles concentrations de testostérone libre retrouvée chez des patients hommes.</p> <p><u>Estradiol</u> <u>Valverde-Filho et al., 2015</u> : diminution de la sécrétion d'estradiol de façon significative chez des patients hommes. <u>Daniell, 2008</u> : diminution de la sécrétion d'estradiol de façon significative chez des patientes femmes.</p> <p><u>SHBG</u> <u>Daniell 2008, Lamprecht et al. 2018, Valverde-Filho et al. 2015</u> : Pas de modification de la sécrétion retrouvée.</p> <p>Qualité selon GRADE : basse</p> <p>Des études antérieures suggèrent que les opioïdes se lient aux récepteurs opioïdes de l'hypothalamus, de l'hypophyse et des gonades, ce qui modifie l'axe (Katz et Mazer, 2009).</p>

				<p>De plus, il est suggéré que les opioïdes stimulent la sécrétion de PRL (prolactine) et, en réponse, réduisent la sécrétion de GnRH (gonadolibérine), diminuant ainsi indirectement la concentration d'hormones gonadiques (Vries et al., 2020).</p> <p>Les opioïdes induisent la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone, ce qui entraîne des concentrations plus faibles à la fois de TT (testostérone totale) et de fT (testostérone libre), comme cela a été observé dans plusieurs études de la présente revue systématique (Aloisi et al., 2005 ; Daniell, 2008 ; Duarte et al., 2013 ; Roberts et al., 2002 ; Valverde-Filho et al., 2015 ; Wong et al., 2011).</p>
Diasso : méta-analyse	Traitements opioïdes au long cours (> 4 semaines) : Morphine, Buprenorphine, hydromorphone, Fentanyl, Oxycodone, Méthadone)	219 cas dont 128 femmes 84 témoins dont 49 femmes 73 sujets sains sans douleur dont 59 femmes		<p>La méta-analyse n'a pas montré de différence statistiquement significative concernant les taux de LH, FSH et de Testostérone Totale ni chez les cas masculins versus témoins, ni chez les cas féminins versus témoins (<math>p &gt; 0,05</math>).</p> <p>Mise en évidence d'une association entre dose élevée d'opioïdes et faibles concentrations de testostérone libre chez les patients de sexe masculin (<math>p=0,04</math>).</p>

Abou-Kassem et al.	Morphiniques avec pour 2 études : DQEM >200 mg. Per os, voie transdermale ou voie non mentionnée	343 cas	<p>Deux études ont examiné les liens entre la prise d'opioïdes, l'hypogonadisme et les symptômes de dysfonction sexuelle. Les patients sous traitement opioïde ont montré une prévalence élevée d'hypogonadisme et de dysfonction sexuelle par rapport aux patients sans traitement opioïde.</p> <p>Les scores moyens pour le désir sexuel dyadique et solitaire étaient également bas chez les patients sous traitement opioïde par rapport aux normes établies.</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1258 212 1413 268">Valeur étudiée</th> <th data-bbox="1413 212 1563 268">LH</th> <th data-bbox="1563 212 1715 268">FSH</th> <th data-bbox="1715 212 1868 268">Testostérone totale</th> <th data-bbox="1868 212 2020 268">Testostérone libre</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1258 268 1413 552">comparaison patients atteints de cancer sous opioïdes et sans traitement opioïdes</td> <td data-bbox="1413 268 1563 552">significativement plus bas chez les deux sexes dans deux études</td> <td data-bbox="1563 268 1715 552">abaissée significativement chez les patientes ménopausées (p=0,03)  pas de modification chez les hommes.</td> <td data-bbox="1715 268 1868 552">significativement plus bas chez les hommes (p &lt; 0,001)  aucune variation observée chez les femmes ménopausées</td> <td data-bbox="1868 268 2020 552">significativement plus bas chez les hommes (p &lt; 0,001)  aucun changement chez les femmes ménopausées</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1258 552 1413 810">comparaison des résultats des patients atteints de cancer sous opioïdes aux valeurs de référence</td> <td data-bbox="1413 552 1563 810">plus élevés chez 40 % des femmes, des niveaux bas de LH chez 30 % des femmes  aucune variation chez les hommes</td> <td data-bbox="1563 552 1715 810">élevée chez 45% des femmes, basse chez 30% des femmes  aucune variation chez les hommes</td> <td data-bbox="1715 552 1868 810">niveaux plus bas chez 68,7 % (N = 20) et 90 % (N = 20) des hommes, respectivement</td> <td data-bbox="1868 552 2020 810">57,1 % (N = 14) des patients avaient des niveaux plus bas par rapport aux valeurs de référence normales</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1258 810 1413 1430">Correlation DQEM</td> <td data-bbox="1413 810 1563 1430">Corrélation significative entre la dose journalière de morphine élevée et des niveaux plus bas de LH chez les deux sexes</td> <td data-bbox="1563 810 1715 1430"></td> <td data-bbox="1715 810 1868 1430">Trois études ont signalé une corrélation entre la DQEM et des niveaux plus bas de TT chez les patients masculins</td> <td data-bbox="1868 810 2020 1430">1 étude retrouve une association entre DQEM et des niveaux plus bas de FT chez les patients masculins (p=0,04)  1 étude retrouve une association entre DQEM et des niveaux plus bas de FT chez les patients masculins par rapport aux patients non sous opioïdes (p&lt;0,001)</td> </tr> </tbody> </table>					Valeur étudiée	LH	FSH	Testostérone totale	Testostérone libre	comparaison patients atteints de cancer sous opioïdes et sans traitement opioïdes	significativement plus bas chez les deux sexes dans deux études	abaissée significativement chez les patientes ménopausées (p=0,03)  pas de modification chez les hommes.	significativement plus bas chez les hommes (p < 0,001)  aucune variation observée chez les femmes ménopausées	significativement plus bas chez les hommes (p < 0,001)  aucun changement chez les femmes ménopausées	comparaison des résultats des patients atteints de cancer sous opioïdes aux valeurs de référence	plus élevés chez 40 % des femmes, des niveaux bas de LH chez 30 % des femmes  aucune variation chez les hommes	élevée chez 45% des femmes, basse chez 30% des femmes  aucune variation chez les hommes	niveaux plus bas chez 68,7 % (N = 20) et 90 % (N = 20) des hommes, respectivement	57,1 % (N = 14) des patients avaient des niveaux plus bas par rapport aux valeurs de référence normales	Correlation DQEM	Corrélation significative entre la dose journalière de morphine élevée et des niveaux plus bas de LH chez les deux sexes		Trois études ont signalé une corrélation entre la DQEM et des niveaux plus bas de TT chez les patients masculins	1 étude retrouve une association entre DQEM et des niveaux plus bas de FT chez les patients masculins (p=0,04)  1 étude retrouve une association entre DQEM et des niveaux plus bas de FT chez les patients masculins par rapport aux patients non sous opioïdes (p<0,001)
Valeur étudiée	LH	FSH	Testostérone totale	Testostérone libre																								
comparaison patients atteints de cancer sous opioïdes et sans traitement opioïdes	significativement plus bas chez les deux sexes dans deux études	abaissée significativement chez les patientes ménopausées (p=0,03)  pas de modification chez les hommes.	significativement plus bas chez les hommes (p < 0,001)  aucune variation observée chez les femmes ménopausées	significativement plus bas chez les hommes (p < 0,001)  aucun changement chez les femmes ménopausées																								
comparaison des résultats des patients atteints de cancer sous opioïdes aux valeurs de référence	plus élevés chez 40 % des femmes, des niveaux bas de LH chez 30 % des femmes  aucune variation chez les hommes	élevée chez 45% des femmes, basse chez 30% des femmes  aucune variation chez les hommes	niveaux plus bas chez 68,7 % (N = 20) et 90 % (N = 20) des hommes, respectivement	57,1 % (N = 14) des patients avaient des niveaux plus bas par rapport aux valeurs de référence normales																								
Correlation DQEM	Corrélation significative entre la dose journalière de morphine élevée et des niveaux plus bas de LH chez les deux sexes		Trois études ont signalé une corrélation entre la DQEM et des niveaux plus bas de TT chez les patients masculins	1 étude retrouve une association entre DQEM et des niveaux plus bas de FT chez les patients masculins (p=0,04)  1 étude retrouve une association entre DQEM et des niveaux plus bas de FT chez les patients masculins par rapport aux patients non sous opioïdes (p<0,001)																								

Axe corticotrope				
Source	Type de traitement	Nombre total de participants	Effets endocriniens cliniques	Effets endocriniens biologiques
De Vries	Opiïdes et apparentés ( incluant Kratom, Méthadone, Buprénorphine, Codéine, Fentanyl, Alfentanyl, Sulfentanyl, Hydrocodone, hydromorphone, morphine, oxycodone, opioïde intrathécal, opium, Lopéramide, Tramadol, piritramide, dihydrocodéine, Héroïne)	735 cas, 338 témoins	Insuffisance de l'axe corticotrope avec maladie d'Addison (1 étude (Abs et al.) chez un patient durant un épisode de fièvre sur pneumonie)	<p>Sur 21 études 9 ont rapporté un effet inhibiteur des opioïdes sur l'axe corticotrope, 4 un effet stimulateur, 8 études n'ont pas montré d'impact. Les mesures de la Cortisolémie se faisaient soit par test salivaire ou par test sanguin (n=12).</p> <p>8 études sur 21 ont utilisé des tests de stimulation : ITT (n=2), test de stimulation de l'ACTH (n=2), test de stimulation par CRH ou CRF (n=2), test à la Métopyrone (ou Métyrapone) (n=1), test Yohimbine-stimulated cortisol (n=1)</p> <p>Les 2 études avec l'effectif le plus important ont montré des niveaux de cortisol et d'ACTH sanguins plus bas chez les patients consommant des opioïdes comparativement au groupe témoin.</p> <p>2 études ont montré une relation dose-réponse entre l'utilisation d'opioïdes et les niveaux de cortisol, avec un cortisol à jeun plus faible et une incidence plus élevée de réponse inadéquate du cortisol à la stimulation de l'ACTH avec des doses plus élevées d'opioïdes.</p> <p>Les 2 études ayant utilisé le test ITT ont rapporté des réponses inadéquates du cortisol chez les patients sous opioïdes oraux (50%) et sous opioïdes intrathécaux (33%) comparativement aux sujets témoins (22%) et 15% avaient une hypocortisolémie.</p> <p>A noter : des taux élevés d'ACTH peuvent être causés par un stress chronique important, une anxiété, une dépression chez des patients qui étaient sous traitement par Méthadone. Il a été montré que les patients sous Méthadone avaient des niveaux d'ACTH plus élevés que les témoins.</p>
De Vries : méta-analyse	Opiïdes (morphiniques et traitements substitutifs confondus)	5 études représentant 205 participants		<p>Cinq études ont présenté des données sur 205 patients (58 % d'hommes) atteints d'hypocortisolisme (Tableau 1).</p> <p>Le pourcentage de patients atteints d'hypocortisolisme variait de 5 % à 42 %, avec un pourcentage pondéré moyen de 15 % (IC à 95 % : 6 % - 28 %).</p> <p>Une analyse de sensibilité, incluant 2 études réalisant un test de tolérance à l'insuline (ITT), a montré que 24 % des patients (IC à 95 % : 16 % - 33 %) étaient classés comme insuffisants surrénaliens.</p>
Diasso et al.	Traitements opioïdes au long cours (> 4 semaines) : Morphine, Buprenorphine, hydromorphone, Fentanyl, Oxycodone, Méthadone)	627 participants 332 cas, 200 témoins, 95 patients sains	Pas d'information concernant la clinique. Description uniquement des effets biologiques.	<p><u>DHEAS</u> Daniell 2008, Lamprecht et al. 2018, Valverde-Filho et al. 2015 : diminution de la sécrétion de DHEAS.</p> <p><u>Cortisol</u> Lamprecht et al. 2018, Nenke et al. 2015, Ozyuvaci et al. 2004 : diminution de la</p>

				<p>cortisolémie dépendant de la dose d'opioïdes avec contrôle de la cortisolémie simple ou après tests de provocation.</p> <p>Aurilio et al. 2011 : diminution de la cortisolémie chez patientes en pré-ménopause.</p> <p>Aurilio et al. 2011 : augmentation de la sécrétion de cortisol chez des patients consommant des opioïdes au long cours dont de la Buprénorphine.</p> <p>On retrouve un effet principalement inhibiteur des opioïdes sur l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HPA).</p> <p>Cela est préoccupant car les patients atteints d'insuffisance surrénalienne ont besoin de niveaux plus élevés de glucocorticoïdes dans des situations stressantes telles que la maladie, les traumatismes et les douleurs sévères (Fountas et al., 2018 ; Vries et al., 2020).</p> <p>Comme la prise d'opioïdes au long cours peut également supprimer le système immunitaire et ainsi augmenter le risque d'infections chez les patients, l'association avec une réponse surrénalienne altérée peut être critique et pourrait potentiellement interférer avec le développement et/ou la progression du cancer (Diasso et al., 2019 ; Dunn et al., 2002 ; Gilmore et al., 2019 ; Sjøgren et Kaasa, 2016).</p>
Abou-Kassem et al.	Morphiniques avec pour 2 études: une DQEM >200 mg. Per os, transdermaux ou voie non mentionnée	343 patients	Pas d'information concernant la clinique. Description uniquement des effets biologiques.	<p>Une étude a montré que la grande majorité des patients sous opioïdes présentaient des niveaux normaux d'ACTH.</p> <p>dans une étude : 15% des patients sous opioïdes avaient des niveaux plus bas de cortisol tandis que 40% avaient des niveaux plus élevés par rapport aux valeurs de référence normales.</p> <p>Une corrélation faible a été trouvée entre des doses élevées de morphine et des niveaux élevés de cortisol.</p>
<b>Axe thyroïdienne</b>				
<b>Source</b>	<b>Type de traitement</b>	<b>Nombre total de participants</b>	<b>Effets endocriniens cliniques</b>	<b>Effets endocriniens biologiques</b>
De Vries et al.	Kratom, morphine per os et intrathécale, hydromorphone, methadone	207 cas, 67 contrôles	Pas d'information concernant la clinique. Description uniquement des effets biologiques.	<p>7 études ont décrit les résultats des effets des opioïdes sur l'axe thyroïdienne.</p> <p>Taux de TSH plus élevés chez des patients après une administration aiguë de morphine.</p> <p>Chez des patients sous opioïdes au long cours, mise en évidence de taux de TSH plus élevés après stimulation de la TRH (1 étude, Rhodin et al., 2010).</p> <p>1 étude (Singh et al., 2018) a montré un taux de fT4 sérique plus bas chez des personnes consommant de fortes doses de Kratom comparativement à ceux consommant des doses moins importantes.</p> <p>1 étude (Valverde-Filho et al., 2015) a montré un taux de fT4 sérique chez 6 patients sur 19 qui recevaient des opioïdes en intrathécal, chez 6 patients/18 consommant des opioïdes oraux, comparativement à 0 patients sains témoins.</p>

Diasso et al.	Traitements opioïdes au long cours (> 4 semaines) : Morphine, Buprenorphine, hydromorphone, Fentanyl, Oxycodone, Méthadone)	171 cas, 49 contrôles	Pas d'information concernant la clinique. Description uniquement des effets biologiques.	Lamprecht et al. 2018 et Valverde-Filho et al. 2015 : diminution TSH et fT4 de façon significative.  Une étude transversale a retrouvé une diminution de la TSH sans modification des hormones thyroïdiennes libres.  Une étude transversale a retrouvé une diminution de la T4 sans modification de la TSH
---------------	---	-----------------------	--	---

### Axe somatotrope

Source	Type de traitement	Nombre total de participants	Effets endocriniens cliniques	Effets endocriniens biologiques
De Vries et al.	Opioïdes divers, morphine per os et intrathécale, hydromorphone, lopéramide	176 patients, 58 contrôles	Pas d'information concernant la clinique. Description uniquement des effets biologiques	5 études ont décrit les effets des opioïdes sur l'axe somatotrope. Une étude a montré des taux plus bas de facteur de croissance insulino-like growth factor 1 (IGF-1) dans le sérum chez 71 utilisateurs d'opioïdes intrathécaux par rapport à 20 témoins, ainsi qu'un pic de GH plus bas lors d'un test de tolérance à l'insuline.  Dans une autre étude, un pic de GH bas lors du test de tolérance à l'insuline a été observé chez 2 sujets utilisant des opioïdes intrathécaux, contre aucun dans le groupe prenant des opioïdes par voie orale et 1 sujet témoin.  Il n'existe pas assez de preuves pour conclure à un effet clair des opioïdes sur l'axe somatotrope.
Diasso et al.	Morphine intrathécale et Per os	97 cas, 25 contrôles	Pas d'information concernant la clinique. Description uniquement des effets biologiques	<u>IGF-1</u> Lamprecht et al. 2018 : diminution de la sécrétion d'IGF-1.  Valverde-Filho 2015 : pas de modification du taux d'IGF1

### Axe lactotrope

Source	Type de traitement	Nombre total de participants	Effets endocriniens cliniques	Effets endocriniens biologiques
De Vries	Opioïdes divers, morphine per os et intrathécale, hydromorphone, lopéramide	354 participants	Pas de description clinique. Description uniquement des effets biologiques	7 études ont décrit les effets des opioïdes sur la sécrétion de prolactine. 4 études ont montré une augmentation des taux de prolactine dans le sérum chez les patients prenant des analgésiques opioïdes. 1 autre étude a rapporté que 40% des patients présentaient une hyperprolactinémie, et que tous les autres patients avaient des taux normaux de prolactine.

Ortman et al.	Méthadone	5392 participants	Pas d'information concernant la clinique. Description uniquement des effets biologiques	Prolactine : pas de différence au niveau des taux de prolactine chez les hommes consommant de la méthadone comparativement au groupe contrôle. 1 étude montre une augmentation du taux de prolactine chez les femmes consommant de la méthadone. 1 étude montre une augmentation des taux de prolactinémie chez les femmes consommant de la méthadone pour des douleurs dans le cadre d'un cancer du sein.
Diasso et al.	Traitements opioïdes au long cours (> 4 semaines) : Morphine, Buprenorphine, hydromorphone, Fentanyl, Oxycodone, Méthadone)	204 patients, 25 contrôles	Pas d'information concernant la clinique. Description uniquement des effets biologiques	1 étude transversale a retrouvé un taux de prolactine augmenté
Abou-Kassem et al.	Morphiniques avec pour 2 études une DQEM >200 mg. Per os, transdermaux ou voie non mentionnée	343 patients	Pas d'information concernant la clinique. Description uniquement des effets biologiques	Dans une étude : les taux de prolactine de patients sous opioïdes étaient supérieurs à la normale chez 42,9% des patients

### Homéostasie du glucose

Source	Type de traitement	Nombre total de participants	Effets endocriniens cliniques	Effets endocriniens biologiques
Diasso et al.	Traitements opioïdes au long cours (> 4 semaines) : Morphine, Buprenorphine, hydromorphone, Fentanyl, Oxycodone, Méthadone	21 patients	Pas d'information concernant la clinique. Description uniquement des effets biologiques	<u>Insuline</u> <u>Mueller et al. 2018</u> : Une étude transversale a retrouvé un taux d'insuline abaissé

### Métabolisme phospho-calcique

Source	Type de traitement	Nombre total de participants	Effets endocriniens cliniques	Effets endocriniens biologiques
Diasso et al.	Traitements opioïdes au long cours (> 4 semaines) : Morphine, Buprenorphine,	57 patients	Pas d'information concernant la clinique. Description uniquement des effets biologiques	<u>PTH</u> : <u>Valverde-Filho 2015</u> : une étude transversale n'a pas retrouvé de modification de la PTH



<b>9- Sélection des études</b>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
<b>10- Extraction des données</b>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
<b>11 - Données</b>	Oui et Non	Oui	Pas d'information concernant les sources de financement.	Oui	Oui	Oui	Oui
<b>12 - Risque de biais inhérent à chacune des études</b>	Oui	Non Pas de description des méthodes utilisées pour évaluer les risques de biais	Non	Oui, utilisation de la checklist CASP pour évaluer la qualité des études	Oui	Oui, NOS	Oui, utilisation de l'échelle NOS
<b>13 - Quantification des résultats</b>	Oui	Oui	Oui	Non. pas de mention des principales données quantitatives (mesures endocriniennes). Mention des proportions pour les effets cliniques rapportés.	Oui	Oui	Oui
<b>14 - Synthèse des résultats</b>	Oui	Non Pas de description des méthodes de traitement des données ni de combinaison des résultats des études	Non	Pas de combinaison des résultats	Oui	Oui	Oui
<b>15 - Risque de biais transversal aux études</b>	Oui	Non Aucune évaluation du risque de biais	Non	Non pas d'évaluation d'un risque de biais pouvant altérer le niveau de preuve global	Oui, GRADE	Oui, GRADE	Oui, GRADE
<b>16 - Analyses complémentaires</b>	Oui	Non, aucune méthode décrite pour des analyses	Non	Non	Oui méta-analyse	Oui, méta analyse	Non

		complémentaires					
<b>Résultats</b> <b>17 - Sélection des études</b>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	oui	Oui
<b>18- Caractéristiques des études sélectionnées</b>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
<b>19 - Risque de biais relatif aux études</b>	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui
<b>20 - Résultats de chaque étude</b>	Oui	Oui pour brève synthèse des données pour chaque groupe d'intervention  Absence d'intervalles de confiance, pas de graphique en forêt	Oui	Non pas de présentation graphique des résultats. Pas de synthèse des données pour chaque groupe d'intervention.	Oui	Oui	Oui
<b>21 - Synthèse des résultats</b>	Oui	Non	Non	Non	Oui	Oui	Oui
<b>22 - Risque de biais transversal aux études</b>	Oui	Non	Non	Non	Oui	Oui	Oui
<b>23 - Analyse complémentaire</b>	Oui	Non	Non pas d'analyse complémentaire	Non pas d'analyse complémentaire	Non	Non	Non pas d'analyse complémentaire
<b>Discussion</b> <b>24- Synthèse des niveaux de preuve</b>	Oui	Non Pas d'identification des niveaux de preuve pour chaque étude	Non pas de niveau de preuve pour chacun des principaux critères	Non. Pas d'identification des niveaux de preuves pour chaque étude	Oui	Oui	Oui
<b>25 - Limites</b>	Oui	Discussion des limites des résultats des études : les troubles hormonaux en lien avec la methadone	Oui Discussion des limites des résultats des études et au niveau de la revue.	Discussion des limites des résultats des études (effectifs petits, limitations en âge, études menées dans des centres de	Oui	Oui	Oui







## BIBLIOGRAPHIE

1. Hylands-White N, Duarte RV, Raphael JH. An overview of treatment approaches for chronic pain management. *Rheumatol Int.* janv 2017;37(1):29-42.
2. Manchikanti L, Kaye AM, Knezevic NN, McAnally H, Slavin K, Trescot AM, et al. Responsible, Safe, and Effective Prescription of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician.* févr 2017;20(2S):S3-92.
3. Han Y, Yan W, Zheng Y, Khan MZ, Yuan K, Lu L. The rising crisis of illicit fentanyl use, overdose, and potential therapeutic strategies. *Transl Psychiatry.* 11 nov 2019;9(1):282.
4. Observatoire Français des Drogues et Tendances Addictives. OFDT - Tableau de bord « Traitements de substitution aux opioïdes » mise à jour septembre 2020 [Internet]. [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabTSO200916.pdf>
5. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician.* mars 2008;11(2 Suppl):S105-120.
6. Pende A, Musso NR, Montaldi ML, Pastorino G, Arzese M, Devilla L. Evaluation of the effects induced by four opiate drugs, with different affinities to opioid receptor subtypes, on anterior pituitary LH, TSH, PRL and GH secretion and on cortisol secretion in normal men. *Biomed Pharmacother.* 1986;40(5):178-82.
7. Delitala G, Grossman A, Besser M. Differential Effects of Opiate Peptides and Alkaloids on Anterior Pituitary Hormone Secretion. *Neuroendocrinology.* 1983;37(4):275-9.
8. Palm S, Moenig H, Maier C. Effects of oral treatment with sustained release morphine tablets on hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* mai 1997;19(4):269-73.
9. HAS. Bon usage des médicaments opioïdes : antalgie, prévention et prise en charge du trouble de l'usage et des surdoses [Internet]. 2022. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/reco\\_opioides.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/reco_opioides.pdf)
10. De Vries F, Bruin M, Lobatto DJ, Dekkers OM, Schoones JW, Van Furth WR, et al. Opioids and Their Endocrine Effects: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 avr 2020;105(4):1020-9.
11. Bawor M, Bami H, Dennis BB, Plater C, Worster A, Varenbut M, et al. Testosterone suppression in opioid users: A systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence.* avr 2015;149:1-9.
12. Ortman HA, Siegel JA. The effect of methadone on the hypothalamic pituitary gonadal axis and sexual function: A systematic review. *Drug and Alcohol Dependence.* févr 2020;207:107823.
13. McWilliams K, Simmons C, Laird BJ, Fallon MT. A systematic review of opioid effects on the hypogonadal axis of cancer patients. *Support Care Cancer.* juin 2014;22(6):1699-704.
14. Wersocki E, Bedson J, Chen Y, LeResche L, Dunn KM. Comprehensive systematic review of long-term opioids in women with chronic noncancer pain and associated reproductive dysfunction (hypothalamic–pituitary–gonadal axis disruption). *Pain.* janv 2017;158(1):8-16.
15. Abs R, Verhelst J, Maeyaert J, Van Buyten JP, Opsomer F, Adriaensen H, et al. Endocrine Consequences of Long-Term Intrathecal Administration of Opioids.

- The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1 juin 2000;85(6):2215-22.
16. Bawor M, Dennis BB, Samaan MC, Plater C, Worster A, Varenbut M, et al. Methadone induces testosterone suppression in patients with opioid addiction. *Sci Rep.* 26 août 2014;4(1):6189.
  17. Daniell HW. Opioid Endocrinopathy in Women Consuming Prescribed Sustained-Action Opioids for Control of Nonmalignant Pain. *The Journal of Pain.* janv 2008;9(1):28-36.
  18. Fraser LA, Morrison D, Morley-Forster P, Paul T, Tokmakejian S, Larry Nicholson R, et al. Oral Opioids for Chronic Non-cancer Pain: Higher Prevalence of Hypogonadism in Men than in Women. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 3 juin 2008;117(01):38-43.
  19. Abou-Kassem D, Kurita GP, Sjøgren P, Diasso PDK. Long-term opioid treatment and endocrine measures in patients with cancer-related pain: a systematic review. *Scandinavian Journal of Pain.* 26 juill 2022;22(3):421-35.
  20. Diasso PDK, Frederiksen BS, Nielsen SD, Main KM, Sjøgren P, Kurita GP. Long-term opioid treatment and endocrine measures in chronic non-cancer pain patients: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain.* oct 2021;25(9):1859-75.
  21. Lamprecht A, Sorbello J, Jang C, Torpy DJ, Inder WJ. Secondary adrenal insufficiency and pituitary dysfunction in oral/transdermal opioid users with non-cancer pain. *European Journal of Endocrinology.* déc 2018;179(6):353-62.
  22. Nenke MA, Haylock CL, Rankin W, Inder WJ, Gagliardi L, Eldridge C, et al. Low-dose hydrocortisone replacement improves wellbeing and pain tolerance in chronic pain patients with opioid-induced hypocortisolemic responses. A pilot randomized, placebo-controlled trial. *Psychoneuroendocrinology.* juin 2015;56:157-67.
  23. Ozyuvaci E, Yanmaz Alnigenis N, Altan A. The effect of transdermal fentanyl treatment on serum cortisol concentrations in patients with non-cancer pain. *Journal of Pain and Symptom Management.* sept 2004;28(3):277-81.
  24. Aurilio C, Ceccarelli I, Pota V, Sansone P, Massafra C, Barbarisi M, et al. Endocrine and behavioural effects of transdermal buprenorphine in pain-suffering women of different reproductive ages. *Endocr J.* 2011;58(12):1071-8.
  25. Hallinan R, Byrne A, Agho K, McMahon C, Tynan P, Attia J. Erectile Dysfunction in Men Receiving Methadone and Buprenorphine Maintenance Treatment. *The Journal of Sexual Medicine.* mars 2008;5(3):684-92.
  26. Duarte RV, Raphael JH, Southall JL, Labib MH, Whallett AJ, Ashford RL. Hypogonadism and low bone mineral density in patients on long-term intrathecal opioid delivery therapy. *BMJ Open.* mai 2013;3(6):e002856.
  27. Ho KWK. Opioid-induced androgen deficiency (OPIAD): prevalence, consequence, and efficacy of testosterone replacement. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research.* juin 2019;6:54-9.
  28. O'Rourke TK, Wosnitzer MS. Opioid-Induced Androgen Deficiency (OPIAD): Diagnosis, Management, and Literature Review. *Curr Urol Rep.* oct 2016;17(10):76.
  29. Elliott, MD JA, Horton, DO E, Fibuch, MD EE. The endocrine effects of long-term oral opioid therapy: A case report and review of the literature. *J of Opioid Management.* 15 janv 2018;7(2):145-54.
  30. Coluzzi F, Billeci D, Maggi M, Corona G. Testosterone deficiency in non-cancer opioid-treated patients. *J Endocrinol Invest.* déc 2018;41(12):1377-88.
  31. Fountas A, Chai ST, Kourkouti C, Karavitaki N. MECHANISMS OF

- ENDOCRINOLOGY: Endocrinology of opioids. *European Journal of Endocrinology*. oct 2018;179(4):R183-96.
32. Chan V, Wang C, Yeung RTT. EFFECTS OF HEROIN ADDICTION ON THYROTROPHIN, THYROID HORMONES AND PROLACTIN SECRETION IN MEN. *Clin Endocrinol*. juin 1979;10(6):557-65.
  33. Moshtaghi-Kashanian GR, Esmaeeli F, Dabiri S. Enhanced prolactin levels in opium smokers. *Addiction Biology*. déc 2005;10(4):345-9.
  34. Vuong C, Van Uum SHM, O'Dell LE, Lutfy K, Friedman TC. The Effects of Opioids and Opioid Analogs on Animal and Human Endocrine Systems. *Endocrine Reviews*. 1 févr 2010;31(1):98-132.
  35. Donegan D, Bancos I. Opioid-Induced Adrenal Insufficiency. *Mayo Clinic Proceedings*. juill 2018;93(7):937-44.
  36. Li T, Cunningham JL, Gilliam WP, Loukianova L, Donegan DM, Bancos I. Prevalence of Opioid-Induced Adrenal Insufficiency in Patients Taking Chronic Opioids. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 oct 2020;105(10):e3766-75.
  37. Bozchelou S, Delirrad M. Effects of Methadone Maintenance Therapy on Thyroid Function of Adult Men. *ToxicolRes*. 15 janv 2019;35(1):9-12.
  38. English TN, Ruxton D, Eastman CJ. Abnormalities in thyroid function associated with chronic therapy with methadone. *Clin Chem*. nov 1988;34(11):2202-4.
  39. Mueller, Ms C, Chu, Md LF, Lin, PhD JC, Ovalle, Md F, Younger, PhD JW. Daily opioid analgesic use reduces blood insulin levels. *J of Opioid Management*. 2 juill 2018;14(3):165-70.
  40. Golightly LK, Simendinger BA, Barber GR, Stolpman NM, Kick SD, McDermott MT. Hypoglycemic effects of tramadol analgesia in hospitalized patients: a case-control study. *J Diabetes Metab Disord*. déc 2017;16(1):30.
  41. Makunts T, U A, Atayee RS, Abagyan R. Retrospective analysis reveals significant association of hypoglycemia with tramadol and methadone in contrast to other opioids. *Sci Rep*. 28 août 2019;9(1):12490.
  42. Flory JH, Wiesenthal AC, Thaler HT, Koranteng L, Moryl N. Methadone Use and the Risk of Hypoglycemia for Inpatients With Cancer Pain. *Journal of Pain and Symptom Management*. janv 2016;51(1):79-87.e1.
  43. Maingi S, Moryl N, Andrew F. (244) Symptomatic hypoglycemia due to escalating doses of intravenous methadone. *The Journal of Pain*. avr 2008;9(4):37.
  44. Cooper SJ, Sanger DJ. Endorphinergic Mechanisms in Food, Salt and Water Intake: An Overview. *Appetite*. mars 1984;5(1):1-6.
  45. Frenk H, Rogers GH. The suppressant effects of naloxone on food and water intake in the rat. *Behavioral and Neural Biology*. mai 1979;26(1):23-40.
  46. Blank DM, Clark RV, Heymsfield SB, Rudman DR, Blank MS. Endogenous opioids and hypogonadism in human obesity. *Brain Research Bulletin*. janv 1994;34(6):571-4.
  47. Coluzzi F, Mattia C, Raffa RR, Pergolizzi J. The unsolved case of "bone-impairing analgesics": the endocrine effects of opioids on bone metabolism. *TCRM*. mars 2015;515.
  48. Kotlińska-Lemieszek A, Zylicz Z. Less Well-Known Consequences of the Long-Term Use of Opioid Analgesics: A Comprehensive Literature Review. *DDDT*. janv 2022;Volume 16:251-64.
  49. Kim TW, Alford DP, Malabanan A, Holick MF, Samet JH. Low bone density in

- patients receiving methadone maintenance treatment. *Drug and Alcohol Dependence*. déc 2006;85(3):258-62.
50. Fortin JD, Bailey GM, Vilensky JA. Does opioid use for pain management warrant routine bone mass density screening in men? *Pain Physician*. 2008;11(4):539-41.
  51. Ensrud KE. Central Nervous System Active Medications and Risk for Fractures in Older Women. *Arch Intern Med*. 28 avr 2003;163(8):949.
  52. Pérez-Castrillón JL, Olmos JM, Gómez JJ, Barrallo A, Riancho JA, Perera L, et al. Expression of Opioid Receptors in Osteoblast-Like MG-63 Cells, and Effects of Different Opioid Agonists on Alkaline Phosphatase and Osteocalcin Secretion by These Cells. *Neuroendocrinology*. 2000;72(3):187-94.
  53. Daniell HW. Opioid Osteoporosis. *Arch Intern Med*. 9 févr 2004;164(3):338.
  54. Saunders KW, Dunn KM, Merrill JO, Sullivan M, Weisner C, Braden JB, et al. Relationship of opioid use and dosage levels to fractures in older chronic pain patients. *J Gen Intern Med*. avr 2010;25(4):310-5.
  55. Brennan MJ. The Effect of Opioid Therapy on Endocrine Function. *The American Journal of Medicine*. mars 2013;126(3):S12-8.
  56. Marudhai S, Patel M, Valaiyaduppu Subas S, Ghani MR, Busa V, Dardeir A, et al. Long-term Opioids Linked to Hypogonadism and the Role of Testosterone Supplementation Therapy. *Cureus [Internet]*. 5 oct 2020 [cité 13 août 2023]; Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/41689-long-term-opioids-linked-to-hypogonadism-and-the-role-of-testosterone-supplementation-therapy>
  57. Bleicken B, Ventz M, Quinkler M, Hahner S. Delayed Diagnosis of Adrenal Insufficiency Is Common: A Cross-Sectional Study in 216 Patients. *The American Journal of the Medical Sciences*. juin 2010;339(6):525-31.
  58. Li T, Donegan D, Hooten WM, Bancos I. Clinical Presentation and Outcomes of Opioid-Induced Adrenal Insufficiency. *Endocrine Practice*. nov 2020;26(11):1291-7.
  59. Donegan D. Opioid induced adrenal insufficiency: what is new? *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*. juin 2019;26(3):133-8.
  60. A. Elliott J, E. Opper S, Agarwal S, E. Fibuch E. Non-Analgesic Effects of Opioids: Opioids and the Endocrine System. *CPD*. 18 oct 2012;18(37):6070-8.
  61. Antony T, Alzaharani SY, El-Ghaiesh SH. Opioid-induced hypogonadism: Pathophysiology, clinical and therapeutics review. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. mai 2020;47(5):741-50.
  62. Schimke KE, Greminger P, Brändle M. Secondary Adrenal Insufficiency due to Opiate Therapy – Another Differential Diagnosis Worth Consideration. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 16 avr 2009;117(10):649-51.
  63. Aloisi AM, Aurilio C, Bachiocco V, Biasi G, Fiorenzani P, Pace MC, et al. Endocrine consequences of opioid therapy. *Psychoneuroendocrinology*. déc 2009;34:S162-8.
  64. Reznik Y, Barat P, Bertherat J, Bouvattier C, Castinetti F, Chabre O, et al. SFE/SFEDP adrenal insufficiency French consensus: Introduction and handbook. *Annales d'Endocrinologie*. févr 2018;79(1):1-22.
  65. Burte C, Lejeune H, Faix A, Desvaux P, Almont T, Cuzin B, et al. Recommandations pratiques pour la prise en charge du déficit en testostérone. *Progrès en Urologie*. juin 2021;31(8-9):458-76.
  66. Huang G, Trivison TG, Edwards RR, Basaria S. Effects of Testosterone Replacement on Pain Catastrophizing and Sleep Quality in Men with Opioid-Induced Androgen Deficiency. *Pain Med*. 22 août 2016;pnw159.

67. Basaria S, Travison TG, Alford D, Knapp PE, Teeter K, Cahalan C, et al. Effects of testosterone replacement in men with opioid-induced androgen deficiency: a randomized controlled trial. *Pain*. févr 2015;156(2):280-8.
68. Raheem OA, Patel SH, Sisul D, Furnish TJ, Hsieh TC. The Role of Testosterone Supplemental Therapy in Opioid-Induced Hypogonadism: A Retrospective Pilot Analysis. *Am J Mens Health*. juill 2017;11(4):1208-13.



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de  
Pharmacie



## SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



## **Résumé**

**Objectif :** La prescription d'opioïdes a drastiquement augmenté au niveau mondial ces deux dernières décennies, notamment dans le cadre de douleurs chroniques d'origine non cancéreuse. La prise d'opioïdes au long cours est connue pour entraîner certains effets tels que la constipation, la nausée, la somnolence entre autres mais également des effets moins connus comme la survenue d'endocrinopathies. L'objectif principal de cette étude est de décrire les différents symptômes et conséquences biologiques consécutifs à ces atteintes hormonales afin de faciliter leur repérage en médecine de ville.

**Méthodes :** Les bases de données internationales Medline, Embase, Web Of Science, CINAHL, Psychinfo, Sciencedirect et Cochrane Library ont été consultées. La recherche bibliographique devait retrouver les études portant sur les opioïdes, morphiniques et traitement de substitution aux opioïdes, auxquels devaient s'ajouter obligatoirement au moins un critère parmi les suivants : influence sur un ou plusieurs axes endocriniens, ou la possibilité d'un intérêt à vérifier sur document entier. Réalisation d'une extraction des données sur la base des critères Cochrane library en vue du repérage des biais.

**Résultats :** 76 revues systématiques ont été identifiées sur les différentes bases de données. 69 revues ont été exclues et 7 revues systématiques ont été incluses et analysées. Mise en évidence d'un hypogonadisme chez les hommes et les femmes consommant des opioïdes au long cours, y compris la Méthadone, sans possibilité de déterminer une origine primaire ou secondaire. Deux études établissent un lien entre DQEM (dose quotidienne équivalente en morphine) et survenue d'un hypogonadisme. Les études n'ont cependant pas permis de déterminer une dose seuil à partir de laquelle il existe une incidence sur chaque axe hormonal. Il a été mis en évidence une hyperprolactinémie chez les patients consommant des opioïdes au long cours. Est retrouvée une baisse de la sécrétion de cortisol corrélée à la dose quotidienne d'équivalent morphine (DQEM) dans deux études. Les résultats ne permettent pas de conclure concernant l'axe somatotrope et thyroïdienne.

**Conclusions :** Les différentes revues incluses ont mis en évidence un hypogonadisme, une hyperprolactinémie, un hypocortisolisme et une impossibilité de conclure concernant les autres axes endocriniens, chez les patients consommant des opioïdes au long cours. Les effets endocriniens des opioïdes peuvent avoir un retentissement significatif sur la qualité de vie des patients souffrant de douleur chronique. En l'absence de recommandations pratiques pour le dépistage et le traitement de ces effets, il paraît nécessaire de sensibiliser les professionnels de la santé et les patients, ainsi que de mener des recherches supplémentaires pour mieux comprendre ces phénomènes.