Réfutation Scientifique de l'Efficacité de la Prégnénolone dans le Cadre de l'Hypocortisolisme Fonctionnel

Par Bruno Lacroix

Diplômé de nutrition de l'Université de médecine et pharmacie de Dijon

Le présent article est une analyse approfondie et basée sur les preuves des affirmations selon lesquelles la supplémentation en prégnénolone pourrait être un traitement efficace pour l'hypocortisolisme supposé lié au syndrome non médical de « fatigue surrénalienne ». En tant que chercheur spécialisé en psycho-neuro-endocrinologie, ce rapport démontre l'impossibilité scientifique, biochimique et clinique d'un tel traitement, tout en exposant les risques iatrogènes majeurs qu'il introduit.

1. Clarification Nosologique et Consensus Médical : « Fatigue Surrénalienne » vs. Insuffisance Surrénale

L'évaluation de toute intervention thérapeutique nécessite une fondation nosologique solide. Dans le cas de la « fatigue surrénalienne », cette fondation est inexistante.

1.1. Définition et Origines du Concept de « Fatigue Surrénalienne » (AF)

Le terme « fatigue surrénalienne » ou *Adrenal Fatigue* (AF) a été popularisé dans les cercles de médecine fonctionnelle et alternative pour décrire un ensemble de signes et de symptômes non spécifiques, incluant la fatigue inexpliquée, des troubles cognitifs, des troubles du sommeil et un déséquilibre hormonal, que l'on attribue à une incapacité des glandes surrénales à répondre à un stress

chronique prolongé.[1] Les promoteurs de ce concept suggèrent que les glandes surrénales fonctionnent « en deçà du niveau nécessaire » pour gérer la demande de stress.[1]
Il est crucial de noter que cette approche repose souvent sur des tests non validés pour le diagnostic clinique, tels que le dosage du cortisol salivaire circadien, qui ne sont pas acceptés dans la pratique endocrinienne standard pour évaluer une insuffisance surrénale avérée.[3]

1.2. La Position des Sociétés d'Endocrinologie : Absence de Fondement Scientifique

Le consensus des autorités médicales et des sociétés savantes d'endocrinologie est unanime : le concept de « fatigue surrénalienne » n'est pas une condition médicale reconnue et ne dispose d'aucune preuve scientifique pour soutenir son existence.[4] L'Endocrine Society, par exemple, met en garde contre ce diagnostic, soulignant qu'il risque de détourner l'attention de la véritable étiologie des symptômes du patient, qui pourraient être liés à des maladies auto-immunes, à la dépression, ou à d'autres formes de fatigue chronique nécessitant une prise en charge appropriée.[2]
Les principes de la physiologie endocrinienne contredisent l'idée que les glandes surrénales subissent un « épuisement » ou une perte de fonction due au stress mental ou physique.[5] La terminologie de l'AF est trompeuse, car elle suggère un hypocortisolisme non létal qui ne correspond pas aux mécanismes biologiques connus de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS).

1.3. L'Insuffisance Surrénale (IS) : Une Pathologie Rare et Grave

L'Insuffisance Surrénale (IS), ou maladie d'Addison, est une pathologie rare et bien définie, caractérisée par une production de cortisol véritablement et cliniquement basse.[5] La distinction entre AF et IS est d'une importance vitale.
Le diagnostic de l'IS est établi par des tests standards et validés par l'endocrinologie, en particulier le test de stimulation à l'ACTH (Synacthène), qui évalue la

capacité des glandes surrénales à produire du cortisol en réponse à un stimulus exogène.[6] L'IS primaire s'accompagne de signes cliniques sévères tels que l'hypotension artérielle, la déshydratation, la douleur abdominale, et dans les cas aigus, la crise surrénalienne, une urgence médicale potentiellement mortelle.[5] Le traitement de l'IS exige un remplacement hormonal immédiat et précis par des glucocorticoides (Hydrocortisone), ajusté pour mimer le cycle circadien du cortisol.[8] Si un patient souffrant d'un hypocortisolisme réel est traité par un simple précurseur (la prégnénolone) au lieu de l'hydrocortisone dosée, le risque de développer une crise surrénalienne fatale est très élevé.[5] Cette divergence clinique et thérapeutique confirme que la réfutation de la prégnénolone doit nécessairement commencer par l'invalidation du diagnostic de « fatigue surrénalienne » lui-même.

2. La Prégnénolone : Biochimie, Stéroïdogenèse et Régulation du Flux Hormonal

Pour comprendre pourquoi la prégnénolone (P5) ne peut pas corriger un déficit ciblé en cortisol, il est essentiel d'examiner son rôle biochimique en amont de la cascade de stéroïdogenèse.

2.1. La Prégnénolone comme Stéroïde Initial

La prégnénolone est le point de départ de la synthèse de tous les stéroïdes. Elle est fabriquée à partir du cholestérol dans la mitochondrie des glandes surrénales, des gonades et du système nerveux central, via l'enzyme cholestérol desmolase (CYP11A1).[10] Elle est communément appelée l'« hormone mère » car tous les autres stéroïdes – cortisol, aldostérone, DHEA, œstrogènes et testostérone – sont synthétisés à partir de ce pool initial.[10]

2.2. Cartographie de la Stéroïdogenèse Surrénalienne : Les Voies Compétitives

Le processus de conversion de la prégnénolone est un système de branchement enzymatique hautement spécifique.[10] Une fois formée, la P5 est acheminée soit vers la voie des glucocorticoides (cortisol), soit vers la voie des androgènes (DHEA).[10]

1. **Voie du Cortisol :** La P5 peut être convertie en Progestérone (via 3β-Hydroxystéroïde Déshydrogénase, 3β-HSD), puis suit des étapes de conversion dépendantes de la 21-Hydroxylase et de la 11β-Hydroxylase pour aboutir au cortisol. Alternativement, la P5 peut être hydroxylée en 17-OH Prégnénolone (via 17α-Hydroxylase), laquelle se transforme en 17-OH Progestérone, et finalement en cortisol.[10]
2. **Voie des Androgènes :** La 17-OH Prégnénolone peut être dirigée par l'enzyme 17,20-Lyase vers la production de DHEA et d'androstènedione, les précurseurs des androgènes.[10]

L'architecture de cette cascade métabolique est essentielle pour comprendre la non-sélectivité de la supplémentation. Fournir un substrat exogène tel que la P5 n'augmente pas la production du cortisol de manière isolée. Au contraire, cela augmente la disponibilité de la matière première pour *toutes* les voies en aval. La destination finale de cette P5 supplémentaire dépend de l'activité enzymatique locale et des besoins compétitifs des différentes glandes.[10] L'absence de sélectivité du substrat rend irrationnelle toute tentative de cibler spécifiquement le cortisol par cette méthode, car l'excès de P5 est susceptible de favoriser d'autres conversions non désirées, comme l'hyper-production d'androgènes.
Le tableau suivant résume la position centrale de la prégnénolone dans la cascade stéroïdienne :

Table 1: La Cascade de la Stéroïdogenèse : Position de la Prégnénolone et Voies de Conversion

Hormone Précurseur	**Conversion Clé**	**Enzymes Clés Impliquées**	**Destination Hormonale Finale**
Cholestérol	**Prégnénolone**	CYP11A1 (scc)	Point de départ universel [10]

Prégnénolone	Progestérone (Voie Glucocorticoïde)	3β-HSD	Cortisol, Aldostérone [10]
Prégnénolone	17-OH Prégnénolone (Voie Androgénique)	17α-Hydroxylase	DHEA, Androgènes [10]
17-OH Progestérone	11-Déoxycortisol, puis Cortisol	21-Hydroxylase (21-OH), 11β-Hydroxylase	Cortisol (Glucocorticoïde) [10]

2.3. Le Rôle Indépendant de Neurostéroïde

Indépendamment de son rôle de précurseur hormonal systémique, la prégnénolone est reconnue comme un neurostéroïde. Elle exerce des effets directs sur le système nerveux central en modulant des récepteurs clés comme GABA-A et NMDA, ce qui peut influencer la neuroplasticité, la mémoire, la concentration et l'humeur.[15] Les allégations de bénéfices pour la « fatigue chronique » ou le *burn-out* sont souvent basées sur ces effets neurotrophiques ou sur sa capacité à soutenir la stéroïdogenèse en amont.[15] Cependant, ces effets sont dissociés de la correction précise d'un hypocortisolisme surrénalien, et ne justifient pas son utilisation comme substitut glucocorticoïde.

3. Réfutation du Modèle Mécanistique de l'Hypocortisolisme Fonctionnel

L'argumentation en faveur de la prégnénolone pour le « cortisol bas » repose presque exclusivement sur l'hypothèse du « Vol de Prégnénolone » (***Pregnenolone Steal Syndrome***), un concept qui ne tient pas compte des réalités de la régulation endocrinienne.

3.1. Examen Critique de l'Hypothèse du « Vol de Prégnénolone »

Le postulat du « vol » suggère qu'en situation de stress chronique, la demande accrue de cortisol épuise le stock commun de prégnénolone, laissant un manque de substrat pour la synthèse des hormones sexuelles comme la DHEA

et la progestérone.[12] En conséquence, les praticiens non endocrinologues proposent de recharger ce pool de P5 pour restaurer toutes les hormones en aval, y compris le cortisol.
La biochimie et la physiologie cellulaire réfutent cette simplification.[12] Il n'existe pas de « pool » général unique de prégnénolone circulant qui serait tiré au hasard par les différentes glandes. La synthèse des stéroïdes est hautement compartimentée; la conversion de la P5 en d'autres hormones se produit *à l'intérieur* des cellules endocrines et est régulée par des mécanismes très spécifiques, incluant l'expression enzymatique, les signaux cellulaires et l'activité génique.[12]
La conversion n'est donc pas limitée par la quantité de substrat brut (P5) tant que l'approvisionnement en cholestérol est suffisant; elle est limitée par la disponibilité et l'activité des enzymes spécifiques (comme la 21-hydroxylase ou la 11β-hydroxylase) et des hormones régulatrices.[12]

3.2. Le Contrôle Principal : Le Rôle Central de l'Axe HHS

Le facteur déterminant de la production de cortisol n'est pas le substrat P5, mais le contrôle exercé par l'Axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien (HHS).
La libération de cortisol est contrôlée par l'Hormone Adrénocorticotrope (ACTH) sécrétée par l'hypophyse, elle-même régulée par le facteur de libération de la corticotrophine (CRH) hypothalamique.[18] L'ACTH est le signal de commande qui stimule l'étape limitante de la stéroïdogenèse: la conversion du cholestérol en prégnénolone et, indirectement, l'activité des enzymes en aval.
Si un individu présente un hypocortisolisme réel, cela est dû à une défaillance de l'axe : soit les glandes surrénales sont détruites (IS primaire), soit l'hypophyse ne produit pas assez d'ACTH (IS secondaire ou centrale).[5] Dans ces cas de défaillance du signal ou du tissu, injecter un précurseur (P5) contourne le mécanisme de contrôle ACTH/enzymes.
La stéroïdogenèse est priorité et limitée par le signal régulateur et l'activité enzymatique, pas par une pénurie de matière première. L'introduction d'un précurseur non régulé comme la P5 contredit le principe même de l'homéostasie. Le

corps est physiologiquement conçu pour utiliser le rétrocontrôle pour *limiter* la production de stéroïdes en excès.[19] Ajouter un substrat exogène non soumis à ce contrôle ne garantit pas une production optimale ou stable de cortisol, mais induit au contraire une déviation vers d'autres voies métaboliques en fonction des enzymes restantes actives.

4. L'Impossibilité Scientifique d'un Traitement Cohérent par la Prégnénolone

L'utilisation de la prégnénolone en thérapie est incompatible avec les exigences de précision et de sécurité nécessaires à la gestion des stéroïdes actifs.

4.1. Manque de Précision Thérapeutique et de Cinétique Contrôlée

La véritable Insuffisance Surrénale nécessite l'administration directe de l'hormone finale, l'hydrocortisone (cortisol), pour garantir une action rapide et un contrôle strict des niveaux.[8] L'hydrocortisone a une courte demi-vie biologique (8–12 heures), ce qui permet de doser et de fractionner les prises pour reproduire le rythme circadien physiologique.[9]
En revanche, la prégnénolone, en tant que précurseur, se convertit selon une cinétique inconnue et variable chez chaque individu, en fonction de l'activité enzymatique résiduelle, de l'état des récepteurs et des besoins compétitifs des autres stéroïdes.[10] Cette conversion aléatoire et non ciblée empêche toute tentative de régulation précise du taux de cortisol, rendant la P5 inadaptée à la substitution hormonale clinique.

4.2. Le Problème du Rétrocontrôle Négatif et la Suppression Iatrogène

Le risque physiologique le plus important de l'utilisation de précurseurs est l'interférence avec l'Axe HHS par le mécanisme de rétrocontrôle négatif.[19]
Si la prégnénolone parvient à se convertir en cortisol actif (ou en tout autre glucocorticoïde doté d'une activité glucocorticoïde), ce cortisol exogène agira sur

l'hypophyse et l'hypothalamus pour inhiber la libération d'ACTH et de CRH.[19] Ce phénomène, connu sous le nom de suppression de l'axe, est le mécanisme par lequel les surrénales sont mises au repos.
L'apport continu, même faible, de stéroïdes actifs dérivés de la P5 maintient les glandes surrénales dans un état de dormance, les rendant dépendantes de l'apport exogène. Cette suppression iatrogène est particulièrement dangereuse lors de l'arrêt du supplément.

5. Conséquences Iatrogènes et Risques Cliniques de la Supplémentation

L'utilisation de la prégnénolone pour traiter un hypocortisolisme non avéré peut transformer un symptôme non spécifique en une pathologie endocrinienne réelle et dangereuse.

5.1. Danger de Suppression de l'Axe Surrénalien Endogène et Crise Aiguë

Pour les personnes ayant utilisées des corticoïdes, l'axe HHS, qui a été supprimé par le feedback négatif [19], peut ne pas être capable de reprendre immédiatement sa fonction normale. Les glandes surrénales peuvent rester hypoactives pendant des mois.[4]
Si l'individu est alors soumis à un stress physique (infection, chirurgie, traumatisme), il sera incapable de produire la quantité vitale de cortisol nécessaire pour la réponse au stress. Ceci peut précipiter une crise surrénalienne aiguë, se manifestant par un choc, un collapsus circulatoire, une hypotension et la mort, si un remplacement immédiat par des glucocorticoides n'est pas administré.[5] L'acte d'essayer de traiter un syndrome de fatigue vague et non reconnu crée ainsi le risque d'une maladie grave nécessitant un traitement d'urgence.

5.2. Conversion Excessive en Androgènes : Risque d'Hyperandrogénie

Étant donné que la prégnénolone est un précurseur universel et que son flux de

conversion n'est pas régulé par l'ACTH pour cibler spécifiquement le cortisol, une grande partie du supplément est susceptible d'être dirigée vers les autres voies de stéroïdogenèse, notamment la voie des androgènes via la DHEA.[10] L'augmentation incontrôlée des androgènes (Testostérone, DHEA) est une conséquence prévisible de la supplémentation en P5. Chez les femmes, cela peut entraîner un syndrome d'hyperandrogénie clinique.[20] Les manifestations courantes incluent l'hirsutisme (pilosité de type masculin), l'acné sévère, la séborrhée, la perte de cheveux (alopécie), et des troubles du cycle menstruel.[21] Ces effets iatrogènes représentent un coût clinique significatif et sont le résultat direct du manque de sélectivité métabolique inhérent à l'utilisation d'un précurseur.

5.3. Implications Réglementaires et Risques de Pureté

La prégnénolone utilisée en supplémentation est souvent synthétisée en laboratoire, typiquement à partir de substances végétales comme le soja.[11] En tant que complément alimentaire, elle échappe à la réglementation rigoureuse des agences de santé (comme la FDA ou les agences européennes) qui s'appliquent aux médicaments sur ordonnance (tels que l'hydrocortisone).[4] Cela introduit des risques supplémentaires liés à la pureté, à la concentration réelle du produit et à l'absence d'études formelles sur les interactions avec d'autres médicaments ou conditions médicales.

6. Conclusion et Directives pour la Pratique Fondée sur les Preuves

L'analyse endocrinienne, biochimique et clinique réfute catégoriquement l'affirmation selon laquelle la prégnénolone peut aider les personnes présentant un hypocortisolisme supposé lié à la « fatigue surrénalienne ».

6.1. Synthèse des Incompatibilités Biochimiques et Physiologiques

1. **Invalidité Diagnostique :** La « fatigue surrénalienne » n'est pas une condition reconnue. Tenter de la traiter est une démarche non fondée.[4]
2. **Régulation Prioritaire :** La production de cortisol est contrôlée par le signal ACTH et des enzymes spécifiques, et non par la disponibilité du substrat (P5). L'hypothèse du « vol de prégnénolone » ne tient pas compte de la compartimentalisation cellulaire et de la régulation de l'axe HHS.[12]
3. **Manque de Sévérité :** La prégnénolone ne possède pas l'activité glucocorticoïde, la puissance ou la cinétique dosable nécessaire pour traiter une insuffisance surrénale véritable ou pour gérer la réponse au stress.[9]
4. **Risques Iatrogènes :** L'administration de P5 est intrinsèquement dangereuse car elle contourne les mécanismes de rétrocontrôle, induisant potentiellement une suppression de l'axe HHS et un risque de crise surrénalienne à l'arrêt du traitement.[4] De plus, elle favorise la conversion incontrôlée en androgènes, entraînant des effets secondaires cliniquement significatifs.[20]

6.2. Distinction des États Cortisolémiques

L'impératif de la pratique clinique est de distinguer rigoureusement les états de fatigue et de symptômes non spécifiques de l'insuffisance surrénale avérée, comme le démontre le tableau comparatif ci-dessous :

Table 2: Contraste entre « Fatigue Surrénalienne » et Insuffisance Surrénale Avérée (IS)

Critère d'Évaluation	**« Fatigue Surrénalienne » (Hypothèse non médicale)**	**Insuffisance Surrénale (IS) Avérée (Condition médicale)**
Reconnaissance Médicale	Non reconnue par l'Endocrine Society [4]	Diagnostic standardisé (Maladie d'Addison ou IS centrale) [5]
Mécanisme Supposé	Épuisement fonctionnel par stress chronique [1]	Destruction tissulaire ou déficit de signal ACTH/CRH [5]

Standard de Diagnostic	Tests non validés (salivaires/urinaires) [3]	Test de stimulation à l'ACTH (Synacthène) [6]
Traitement Requis	Adaptation de vie, suppléments (non validés) [4]	Remplacement hormonal ciblé (Hydrocortisone/Fludrocortisone) [8]
Risque d'un Supplément P5	Suppression de la fonction endogène, hyperandrogénie [4]	Crise surrénalienne potentiellement létale si mal traité [5]

6.3. Directives Cliniques

Toute personne présentant des symptômes de fatigue chronique inexpliquée (ce que le grand public nomme **« fatigue surrénalienne »**) doit être orientée vers une évaluation diagnostique complète pour identifier les causes reconnues, telles que les troubles thyroïdiens (hypothyroïdie, Hashimoto) [2], les troubles auto-immuns, les carences nutritionnelles, ou les troubles psychiatriques (dépression, anxiété).
La recherche d'un hypocortisolisme véritable ne doit être entreprise que sous supervision endocrinologique et confirmée par des outils diagnostiques reconnus, notamment le test au Synacthène.[6] **La substitution hormonale par des précurseurs non régulés comme la prégnénolone est non seulement scientifiquement inefficace pour cibler le cortisol, mais elle introduit un risque clinique important en créant une dépendance iatrogène et en favorisant des déséquilibres stéroïdiens secondaires.**

Références

1. Fatigue surrénalienne, déficience en cortisol par Bruno Lacroix - Mars 2024 https://www.youtube.com/watch?v=uXgVUFkZ1bY

2. En Finir Avec La Thyroïdite de Hashimoto - Faire Le Bon Diagnostic Traiter Efficacement (French Edit - Nodrm | PDF | Hypothyroïdie | Thyroïde - Scribd, accessed October 12, 2025, https://fr.scribd.com/document/796613646/En-Finir-Avec-La-Thyroidite-de-Hashimoto-Faire-Le-Bon-Diagnostic-Traiter-Efficacement-French-Edit-nodrm
3. Fatigue surrénalienne, déficience en cortisol par Bruno Lacroix - Mars 2024 https://www.youtube.com/watch?v=uXgVUFkZ1bY

4. Adrenal Fatigue | Endocrine Society, accessed October 12, 2025, https://www.endocrine.org/patient-engagement/endocrine-library/adrenal-fatigue
5. Adrenal Insufficiency - Endocrine Society, accessed October 12, 2025, https://www.endocrine.org/patient-engagement/endocrine-library/adrenal-insufficiency
6. Test au Synacthène® : Vérifiez Vos Glandes Surrénales en Laboratoire, accessed October 12, 2025, https://bioardaisne.fr/test-au-synacthene/
7. Test au SYNACTHENE - Centre Hypertension-Paris, accessed October 12, 2025, https://centre-hypertension.org/soins/les-examens/test-au-synacthene/
8. Maladie d'Addison - Troubles endocriniens et métaboliques - Édition professionnelle du Manuel MSD, accessed October 12, 2025, https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/pathologies-surr%C3%A9naliennes/maladie-d-addison
9. Item 245 - Insuffisance surrénale chez l'adulte et l'enfant, accessed October 12, 2025, https://www.sfendocrino.org/item-245-insuffisance-surrenale-chez-ladulte-et-lenfant/
10. The Steroid Hormone Cascade, accessed October 12, 2025, https://www.zrtlab.com/images/documents/steroid_hormone_cascade.pdf
11. Pregnenolone as a therapeutic supplement | Research Starters - EBSCO, accessed October 12, 2025, https://www.ebsco.com/research-starters/complementary-and-alternative-medicine/pregnenolone-therapeutic-supplement
12. The Pregnenolone Steal: A Closer Look at this Popular Concept – Dr Fiona McCulloch, accessed October 12, 2025, https://drfionand.com/pregnenolone-steal-closer-look-popular-concept/

13. Steroid modulation of pregnenolone to progesterone conversion by human placental cells in vitro - PubMed, accessed October 12, 2025, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6295168/
14. La pregnénolone dans les troubles liés à l'âge - Anti-âge intégral, accessed October 12, 2025, https://www.antiageintegral.com/anti-age-revitalisation/hormones/pregnenolone-arreter-dhea
15. Prégnénolone : le rôle clé de cette hormone en médecine fonctionnelle, accessed October 12, 2025, https://www.docteurleclercq.fr/pregnenolone-le-role-cle-de-cette-hormone-en-medecine-fonctionnelle/
16. Potentialités thérapeutiques des neurostéroïdes en psychiatrie - Biologie Aujourd'hui, accessed October 12, 2025, https://www.biologie-journal.org/articles/jbio/full_html/2019/02/jbio190023/jbio190023.html
17. Re-assessing the Notion of "Pregnenolone Steal" - ZRT Laboratory, accessed October 12, 2025, https://www.zrtlab.com/blog/archive/reassessing-pregnenolone-steal/
18. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response - PMC, accessed October 12, 2025, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4867107/
19. Cortisol Negative Feedback Loop Mechanism Explained Nursing - YouTube, accessed October 12, 2025, https://www.youtube.com/watch?v=FQG4-q880y68
20. Virilisme surrénalien - Troubles endocriniens et métaboliques - Édition professionnelle du Manuel MSD, accessed October 12, 2025, https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/pathologies-surr%C3%A9naliennes/virilisme-surr%C3%A9nalien
21. Déficit en androgènes chez la femme: indications et risques d'un traitement par la testostérone ou la DHEA - Revue Médicale Suisse, accessed October 12, 2025, https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2007/revue-medicale-suisse-104/deficit-en-androgenes-chez-la-femme-indications-et-risques-d-un-traitement-par-la-testosterone-ou-la-dhea
22. Hyperandrogénie - Docteur Benchimol : Gynécologue-obstétricien à Paris, France, accessed October 12, 2025, https://www.docteur-benchimol.com/hyperandrogenie.html
23. Complément alimentaire : Prégnénolone - VIDAL, accessed October 12, 2025, https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/pregnenolone.html